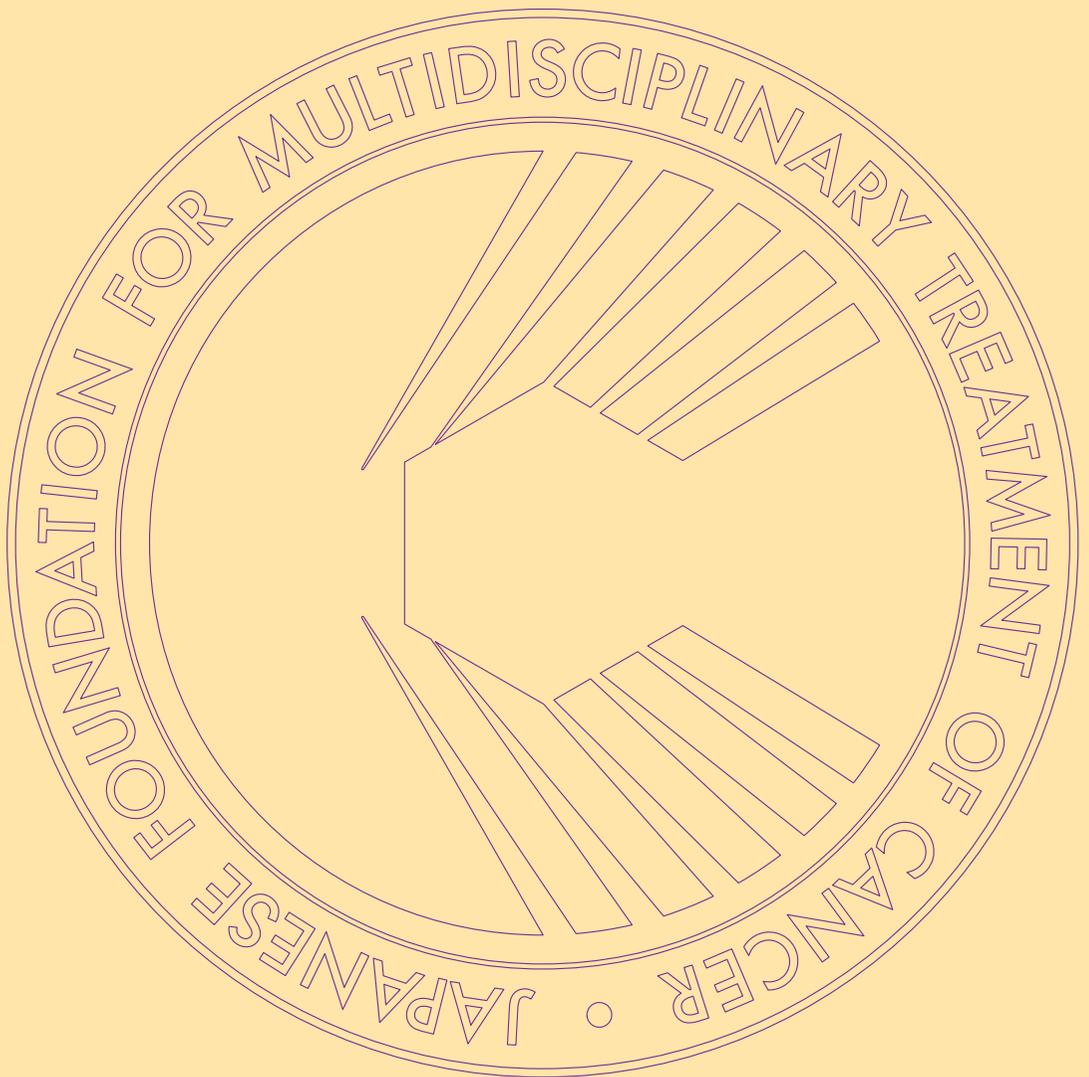


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2012/第32回一般研究助成



32

財団法人 がん集学的治療研究財団

次世代型がん医療を目指した発想の転換とひらめき

理事長 佐 治 重 豊

ノーベル医学・生理学賞の2012年度の受賞者が、iPS細胞の山中伸弥博士に昨年10月決定し、日本中が歓喜の渦に沸いた。山中博士らの研究は、体細胞分裂で分化への過程を、人為的操作で原始的な多能性を有する胚細胞に戻す（逆行）という「発想の転換」に偉大さがあったと思われる。この発想の転換（ひらめき）は、医学の分野でも第一次大戦での毒ガス「ナイトロゲジェンスタード」を悪性リンパ腫の治療に応用し、抗がん剤として発展した経緯があるが、iPS細胞も医療革命として多くの治療分野から大変期待されている。それ故、医学も欧米を中心に make a change の時代から make a difference へ転換する必要性が叫ばれている。この観点から、がん治療においても、例えば、進行再発癌は従来完治不能との考えが共通認識であったが、rethink about cancer therapy の発想から、完治できる可能性（既に、遠隔転移を有する大腸がんでは、化学療法と頻回の手術併用で完治できる conversion surgery の概念）や免疫化学療法などでがん幹細胞を含めた冬眠化現象の誘導などが期待されている。

当財団でも、がん治療は宿主防御能の維持が基本で、この考えから2003年度に「患者に優しい効率的ながん薬物療法」を起案し、多くの臨床試験を展開しEBMの確立に努めてきた。しかし、標準的治療で得られる延命効果は、対照群に比べ数か月間の差に過ぎず、革新的な治療効果を得るためには、標準的治療から個別化治療への転換が急務と考えている。特に、がん治療は基礎研究が即臨床応用に直結する分野で、Translational Research (TR) の役割が極めて大きいと考えている。そこで、当財団では各臨床試験に TR 部門としての付随研究を併設してきた。即ち、JFMC41 試験では、大腸癌症例を対象に GWAS 法を用いた網羅的遺伝子解析を、京都大学ゲノム医学センターの協力のもとで開始（目標症例800例）し、JFMC44 試験では、進行・再発胃癌症例を対象に HER2 遺伝子発現程度に関する研究を開始し、既に1500例弱の病理切片の集積を完了した。さらに、JFMC46 試験では、Stage II 大腸癌の再発危険因子として CEA m=RNA の検索を展開中で、これらは次世代型がん医療を目指した個別化治療への展開に貴重な情報を提供できるものと期待している。

本論の一般研究助成事業では、過去33年間の受賞研究課題の中から、幾つかを臨床試験の課題として採用し、幾つかを付随研究の課題として展開し、相当程度の成果を得てきた。一方、主な事業である臨床試験に関しては、1000例以上の大規模臨床試験でも、漸く期間内に目標症例数を超えて集積できる様になり、グローバルスピードに到達した。その結果、昨年より世界6つの臨床試験グループで同時進行の多国間臨床試験（IDEA 試験）にも参加できる様に成長した。また、幾つかの臨床試験は、現在収穫期を迎え、その成果を PI 施設や多数症例登録施

設を中心に、国内外の学会や論文誌上で発表頂いている。

ところで、本日お届けした冊子は、平成23年度第32回一般研究助成者の研究成果をまとめたもので、肺癌、肝細胞癌、直腸癌、胃癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌が各1題、他に高齢者乳癌、慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤、凍結免疫を応用した脊椎がん治療等々、真に多彩で興味深く、そのまま臨床試験の課題に転用可能な内容も多いと推察している。是非、多くの皆様に拝読頂き、ご意見、ご批判、ご提言や叱責などを賜れば幸いである。

最後に、平成24年12月7日に開催した第33回一般研究受賞者贈呈式には、厚生労働省医政局審議官、高島泉先生並びに元千葉大学学長、磯野可一名誉教授にご臨席頂き、ご祝詞を賜った。両先生には超ご多忙の中、日程調整頂きましたが、その厚意に対し心からお礼と敬意を表します。また、日常臨床で超多忙の中、期日までに執筆頂いた各受賞者に対しても心からお礼を申し上げます。

当財団では、今後とも一般研究助成事業で得られた学際面からの成果を、「がん患者さん」に役立て、少しでも治療成績向上に貢献できればと考え、日夜粉骨努力する所存であります。今後とも、益々のご支援、ご指導、ご鞭撻の程を、心よりお願い申し上げます。

平成25年3月吉日

選考経過報告

一般研究助成選考委員会

委員長 富永 祐民

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

今回ここに収録された論文は、平成23年度に採択された10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23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46課題であった。

平成23年10月20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、10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10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

- 次世代型がん医療を目指した発想の転換とひらめき ……………理事長 佐 治 重 豊
- 選考経過報告 ……………一般研究選考委員会・委員長 富 永 祐 民
- 進行再発肺扁平上皮癌に対するプラチナベース併用療法後の S-1 維持療法 第Ⅱ相試験 ……………浦 本 秀 隆……1
産業医科大学
呼吸器胸部外科
- 進行肝細胞癌に対する5FU/PEG-IFN α -2b 療法と Sorafenib 療法のランダム化比較試験 ……………葛 西 和 博……7
岩手医科大学医学部内科学講座
消化器肝臓内科学分野
- 集学的治療を施行した進行直腸癌における、門脈血中循環癌細胞を用いた全く新しい再発予測方法の開発 ……………小 西 毅……16
がん研究会有明病院
消化器センター消化器外科
- 切除不能進行胃癌に対する conversion therapy を目指した集学的治療法の開発 ……………佐 藤 康 史……26
札幌医科大学
第四内科
- 早期乳癌に対する術中単回照射による good quality of life をめざした治療法の確立 ……………澤 木 正 孝……32
愛知県がんセンター
中央病院乳腺科
- 膈外浸潤陽性(T3, T4)膈癌に対するシンバイオティクス・ペプチドワクチンを併用した新規術前化学放射線療法 ……………高 橋 秀 典……39
大阪府立成人病センター
消化器外科
- I b2-II b 期子宮頸がん患者に対する Cisplatin+dose dense Paclitaxel(Dose dense TP)による周術期化学療法の臨床第Ⅱ相試験 S ankai Gynecology Study Group(SGSG) ……………谷 岡 真 樹……47
兵庫県立がんセンター
腫瘍内科
- 高齢者にやさしい乳癌ホルモン治療に向けて ……………本 間 尚 子……55
東京都健康長寿医療センター研究所
老年病理学研究チーム(高齢者がん)
- チロシンキナーゼ阻害剤による分子遺伝学的寛解達成後のチロシンキナーゼ阻害剤投与中止に関する検討 ……………松 木 絵 里……62
慶應義塾大学病院
血液内科
- 腫瘍凍結免疫を応用した新しい脊椎がん根治手術の開発 ……………村 上 英 樹……68
金沢大学医薬保健研究域医学系
機能再建学(整形外科)

進行，再発肺扁平上皮癌に対するプラチナベース併用療法後の S-1 維持療法第Ⅱ相試験

浦本 秀隆*

要旨 近年の分子標的治療薬の開発によって肺腺癌の治療成績は大幅に向上したが，扁平上皮癌の治療は1990年代以降，ほぼ進歩していない。本研究の目的は進行，再発肺扁平上皮癌に対するプラチナベース併用療法後の S-1 維持療法の臨床的有用性を検討することである。多施設共同の前向き臨床試験として平成23年8月から開始した。本研究の主要評価項目は無増悪生存期間の中央値であり，副次的評価項目は奏効率，治療完遂性，全生存期間，有害事象，5-FU 関連効果予測因子の検討である。つまり，治療前に採取した病理組織を用いた5-FU 関連効果予測因子（TS/DPD/OPRT など）を探索する。したがって扁平上皮癌に対する個別化医療の指針が期待される。

はじめに

わが国の国民死亡の原因の第一位は癌によるものであり，中でも肺癌は増加の一途を辿っており，その治療成績の向上は重要な課題である。近年の分子標的治療薬の開発によって肺腺癌の治療成績は大幅に向上した。具体的にはその治療効果の面から pemetrexed が汎用され，また副作用回避の点から bevasitumab の投与も第一選択となり，さらに EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子変異によって個別化医療も具現化している¹⁾⁻⁹⁾。一方，扁平上皮癌の治療はほぼ進歩しておらず，したがって予後の改善もない。しかし，最近の本邦で行われた第Ⅲ相試験の結果，標準治療の一つと認識されている CBDCA+PTX に対する非劣性が証明され，扁平上皮癌において CBDCA+S-1 療法において良好な傾向がみられた¹⁰⁾。具体的には CBDCA+S-1 療法は非小細胞肺癌化学療法の 1st line の標準療法，特に扁平上皮癌において有用であることが期待されている。したがって，本研究はこの試験結果を踏まえ，さらに良好な成績を望むべく，個別化医療を企てた。本研究の特色は難知性の扁平上皮癌を対象に絞った点，今後の臨床応用を考え，経口剤で従来の抗がん剤よりも副作用が少なく，安価で，さらにアジアグローバルで汎用されている S-1 を選択したこと，また副次的評価項目に治療前に採取した病理組織を用いた 5-FU 関連効果予測因子（TS/DPD/OPRT など）の発現により translational research を目指す点である。

対象と方法

本研究は進行，再発肺扁平上皮癌に対するプラチナベース併用療法後の S-1 維持療法として基礎的研究を含む臨床第Ⅱ相試験である。対象は肺扁平上皮癌で予定症例数は40例である ($\alpha=0.05$, $\beta=0.20$)。方法はプラチナ併用療法 3 - 6 コース後，Stable Disease 以上の症例(病

*産業医科大学 呼吸器 胸部外科

態が制御可能であった症例) に対して S-1 を 2 週投与 1 週休薬の投与計画で病態が進行になるまで行う。(表 1, 表 2 : 選択基準) 主要評価項目は無増悪生存期間の中央値であり, 副次的評価項目は奏効率, 治療完遂性, 全生存期間, 有害事象, 5-FU 関連効果予測因子の検討である。また, この研究については参加施設の倫理委員会の承認を経ており, UMIN の臨床試験の登録 (UMIN000005702) の後, 症例登録を開始した。登録期間 2 年, 追跡期間 3 年の予定である。5-FU 関連効果予測因子の測定は具体的には S-1 投与開始前に肺生検などにて採取可能な検体又は再発症例における切除標本を用いて, TS/DPD/OPRT などの発現を免疫組織化学染色および DTP 法で施行する。DTP 法とは南加大の Drs. Danenberg によって開発された Laser Capture Microdissection (LCM), パラフィン包埋標本からの RNA 抽出・精製, リアルタイム PCR という技術を組み合わせた一連の検査方法である。長所は臨床スライド標本の局所 (例えば腫瘍組織のみ) に発現している数種類の遺伝子の mRNA を感度・精度よく定量できる点である¹¹⁾。

表 1 Study design

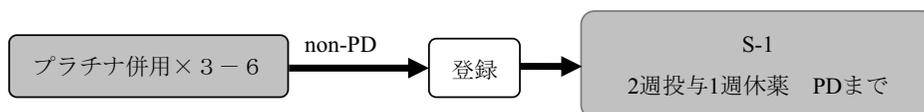


表 2 選択基準

適格基準

- ① 組織診、または細胞診で非小細胞肺癌 (扁平上皮癌) の確定診断が得られている症例
- ② 切除不能な臨床病期 IIIB もしくはIV期または切除後の再発症例
- ③ 測定可能病変を有する症例
- ④ 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の症例
- ⑤ 初回化学療法としてプラチナ製剤との 2 剤併用療法を 3-6 コース実施後 SD 以上の症例
- ⑥ Performance Status(ECOG Scale)が 0-1 である症例
- ⑦ 主要臓器機能が保持されており、治療開始時の臨床検査が下記の S-1 の適正使用の目安を満たしている症例 (登録前 14 日以内)。
 - ・白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{L}$
 - ・好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
 - ・血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
 - ・ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - ・AST (GOT)、ALT (GPT) $\leq \text{ULN} \times 2.5$
 - ・血清総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5$
 - ・PaO₂ $\geq 60 \text{ Torr}$ or SPO₂ $\geq 90\%$
 - ・クレアチニンクリアランス $\geq 60 \text{ ml/min}$

[CCr は Cockcroft-Gault の式*による推定値を優先する]

$$\text{男性 Ccr} = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{血清クレアチニン値}) \times \text{体表面積} / 1.73 \text{m}^2$$

女性 Ccr = 男性 Ccr×0.85

- ⑧ 本試験の参加について患者本人から文書にて同意が得られている症例されている症例
- ⑨ 経口摂取が可能な症例

除外基準

- ① フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤による前治療を受けた症例(但し、一次治療として、プラチナ製剤+S-1 又は UFT 併用療法および UFT 単剤を術後補助化学療法として用いた場合は登録可とする)
- ② S-1 投与に禁忌の症例
- ③ 有症状の脳転移のある症例(臨床的に安定しており、登録時に治療を要さない無症候性の既知の脳転移のある症例は登録可とする)
- ④ ドレーンによる体腔液排除を要する胸水・腹水・心嚢水貯溜例(ピジパニール、ミノマイシンなどによる胸膜癒着術が施行され、胸水コントロールの出来ている症例は登録可)
- ⑤ 全身性の抗生物質の投与を要する活動性の感染症を有する症例
- ⑥ 水様性の下痢を呈する症例
- ⑦ 間質性肺炎を既往する症例
- ⑧ 胸部放射線治療を受けた症例
- ⑨ 重篤な合併症(腸管麻痺、腸閉塞、明らかな間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全、消化管の活動性潰瘍、6ヶ月以内の心筋梗塞、grade3 の狭心症など)を有する症例
- ⑩ 活動性の重複癌(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複癌)を有する症例。ただし、局所治療により治癒と判断される上皮内癌、粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない
- ⑪ 妊娠の可能性(意思)のある女性、妊婦又は授乳婦、妊娠を希望される男性
- ⑫ 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される症例
- ⑬ S-1 又は UFT に対し重篤な過敏症の既往歴のある症例
- ⑭ フルシトシンを投与中の症例
- ⑮ その他、担当医が本試験の参加に不相当と考える症例

結 果

表3 患者背景

case	sex	age	病期	前治療の効果	S1 治療の効果	PFS
1	F	71	IIIB	PR	SD	309
2	M	72	IIIB	PR	SD	92
3	M	72	IA rec	SD	PD	42
4	F	74	IV	SD	on going	on going
5	M	66	IV	SD	on going	on going

現在症例集積中(2012年11月現在5症例)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 察

肺扁平上皮癌の治療は腺癌とは biological behavior が全く違うため^{12)~14)}, その治療は非常に難しい。しかし, CBDCA+S-1 療法は進行・再発非小細胞癌の標準療法の一つに位置付けられた¹⁰⁾。この臨床試験で明らかになったことはS-1という薬剤が非小細胞肺癌の治療選択肢のひとつになったのみならず, 組織型による治療効果に差を生じないという点である。さらにそれぞれ扁平上皮癌においてCBDCA+S-1療法は従来の治療に比べ生存を延長する傾向がある(HR:0.713:0.476-1.068)。また従来, 非小細胞肺癌ではプラチナ製剤と第3世代抗癌剤併用が標準治療であり, 1次治療が無効もしくは増悪した際に2次治療が開始されていた。最近, 分子標的薬を維持療法に用いる第III相試験が行われ, 臨床的有用性が肺腺癌を中心に報告されている。しかし, 致命的な副作用や, 高価であるため, その使用には課題が残る。

本研究では適切な症例の選択と蓄積を行い, 質の高い基礎的研究を含んだ臨床研究を目指したい。また同時に中間解析を行い, 倫理的配慮と臨床試験の quality を担保する。維持療法により無病増悪期間を延長する事によって症状悪化の阻止, QOLの良好な維持が達成されればこの治療の意義は十分にある。さらにS-1は経口剤で従来剤よりも副作用が少ない点, 外来化学療法が十分可能である点, 経済的にもそれほど高価でない点, 単剤治療の第II相試験で十分な抗腫瘍効果が得られている点からも, 本試験実施の臨床的意義は高い(図1)。また同時に5-FU関連効果予測因子の発現により扁平上皮癌の個別化医療の具現化に向けて指針を示す研究になりうる。

Case 3 72 M (left lung cancer: SQ p-T1bN0M0 stage IA)

Recurrence: 9 months after operation (LLL)

Mediastinal LN meta

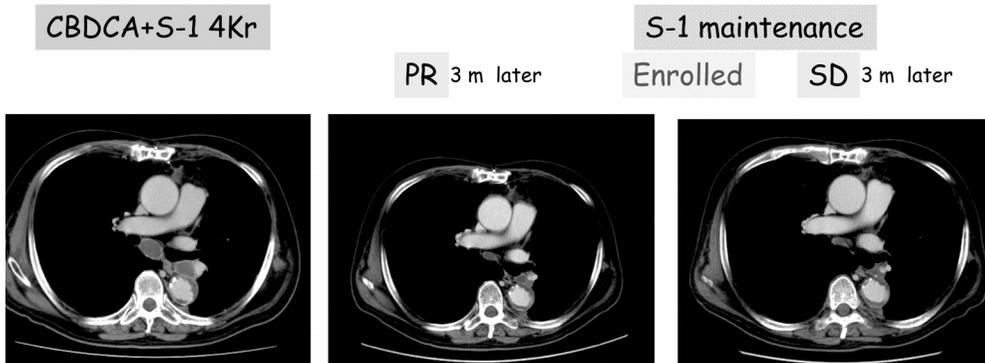


図1 症例

おわりに

本研究は平成23年から研究を計画し、その後数回にわたる多施設との連絡、審議会議の後、17施設の多施設の協力を得て現在症例集積中である。

最後にこの臨床研究にご理解をいただき、ご支援頂きました財団法人がん集学的治療財団の皆様および関係者の方々に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Galetta D, Rossi A, Pisconti S, et al. The emerging role of ALK inhibitors in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. **Suppl 2** : S45 – 54, 2012.
- 2) Varughese S, Jahangir KS, Simpson CE, et al. A paradigm shift in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Am J Med Sci*. **344** : 147 – 50, 2012.
- 3) Uramoto H, Sugio K, Oyama T, et al. Epidermal growth factor receptor mutations are associated with gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer in Japanese. *Lung Cancer* **51** : 71 – 7, 2006.
- 4) Uramoto H, Mitsudomi T. Which biomarker predicts benefit from EGFR-TKI treatment for patients with lung cancer? *Br J Cancer* **96** : 857 – 63, 2007.
- 5) Uramoto H, So T, Nagata Y, et al. Correlation between HLA alleles and EGFR mutation in Japanese patients with adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*. **5** : 1136 – 42, 2010.
- 6) Uramoto H, Iwata T, Onitsuka T, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in EGFR-TKI-acquired resistant lung adenocarcinoma. *Anticancer Res*. **30** : 2513 – 7, 2010.
- 7) Uramoto H, Shimokawa H, Hanagiri T, et al. Expression of selected gene for acquired drug resistance to EGFR-TKI in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* **73** : 361 – 5, 2011.
- 8) Uramoto H, Yamada T, Yano S, et al. Prognostic value of acquired Resistance-related molecules in Japanese Patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI. *Anticancer Res*. **32** : 3785 – 90, 2012.
- 9) Uramoto H, Yano S, Tanaka F. T790M is associated with a favorable prognosis in Japanese patients treated with an EGFR-TKI. *Lung Cancer* **76** : 129 – 30, 2012.
- 10) Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer : results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol*. **28** : 5240 – 6, 2010.
- 11) Tanaka F, Wada H, Fukui Y, et al. Thymidylate synthase (TS) gene expression in primary lung cancer patients : a large-scale study in Japanese population. *Ann Oncol*. **22** : 1791 – 7, 2011.

- 12) Iwata T, Uramoto H, Sugio K, et al. A lack of prognostic significance regarding DeltaNp63 immunoreactivity in lung cancer. *Lung Cancer* **50** : 67 – 73, 2005.
- 13) Uramoto H, Yamada S, Hanagiri T. Immunohistochemical staining with deltaNp63 is useful for distinguishing the squamous cell component of adenosquamous cell carcinoma of the lung. *Anticancer Res.* **30** : 4717 – 20, 2010.
- 14) Uramoto H, Sugio K, Oyama T, et al. Expression of the p53 family in lung cancer. *Anticancer Res.* **26** : 1785 – 90, 2006.

進行肝細胞癌に対する5FU/PEG-IFN α -2b 療法と Sorafenib 療法のランダム化比較試験

葛西 和博*

要旨 近年、肝細胞癌（以下、肝癌）の診断技術や治療法の進歩により肝癌の予後は目覚ましく改善されているが、門脈浸潤を呈するような進行肝癌の治療成績は未だ満足すべきものではない。最近、低分子チロシキナーゼ阻害剤 Sorafenib が進行肝細胞癌の新しい治療薬として世界的に注目されており、わが国でも保険承認後、進行肝癌に対しての投与が行われてきている。一方、当科ではこのような進行肝癌に対して倫理委員会承認のもと、2007年より5-fluorouracil (5-FU) と pegylated interferon (PEGIFN) α 2b 製剤を用いた肝動注化学療法を行っており、高い抗腫瘍効果と長期生存を認めている。本研究は、進行肝癌に対する Sorafenib 療法と5-FU/PEGIFN α 2b 療法の治療効果、無増悪生存率、累積生存率と副作用を検証する前向き試験として立案された。現在、症例集積中の状況であるが、本試験概要と試験開始前の当施設における進行肝癌に対する Sorafenib 療法と5-FU/PEGIFN α 2b 療法それぞれの治療成績に関して報告する。

はじめに

肝細胞癌の多くは、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎から肝硬変といった病態を経て発症するが、患者の十分な経過観察や画像診断の進歩等により早期診断も可能となった。一方、肝細胞癌に対する局所療法も目覚ましい進歩を遂げ、肝切除術をはじめとして肝動脈塞栓術（TACE）、ラジオ波焼灼療法（RFA）等が有効な治療法としてその効果が認められている。

しかし、3区域以上に主腫瘍が存在するような多発肝細胞癌や門脈浸潤を認める高度進行肝細胞癌については、上記局所療法による一時的な治療効果が認められたとしても殆どの症例で制御困難な肝細胞癌の末期病態を呈する、そのため一般的には抗癌剤などの適応となるが肝細胞癌に有効な抗癌剤は極めて少ないのが現状である。

最近、このような制御困難な進行肝細胞癌症例に対して、当院倫理委員会承認のもと2007年より、5-FUとPEG-IFN α -2bの併用療法を当科で施行してきており、高い抗腫瘍効果を認めている¹⁾。また、生存期間中央値も29ヶ月と長期の生存を認めている。

一方、低分子チロシキナーゼ阻害剤、SorafenibはVEGFR-2、VEGFR-3、Flt-3、PDGFR、FGFR-1などのレセプター・チロシキナーゼの他に、Ras、Raf、MEK、MAPK経路のRafキナーゼを阻害するユニークな性質を併せ持つマルチターゲット阻害剤であり、腎細胞癌を始めとする固形癌で有効性が示されており、肝細胞癌においては単剤投与の第Ⅱ相臨床試験で効果を認めた。最近、第Ⅲ相臨床試験SHARP (Sorafenib, HCC Assessment Randomized Protocol)

* 岩手医科大学内科学講座 消化器肝臓内科分野

trial²⁾の結果が報告され、進行肝細胞癌の治療に関して有効性が確認された。SHARP trial 以降 Sorafenib は肝細胞癌に対する新しい治療戦略として注目を集め、本邦においては肝細胞癌に対して2009年に認可されている。

Sorafenib に関しては大規模な study があり、evidence が得られているが、5-FU と PEG-IFN α -2b の併用療法に関しては著明な効果が得られる可能性が示唆されながらも報告が少ないのが現状である。これらの背景をもとに、本研究は進行肝細胞癌に対する 5FU/PEG-IFN α -2b 療法と Sorafenib 療法における治療効果、無増悪生存率、累積生存率および副作用を検証する目的で前向き試験として立案された。

対象と方法

門脈腫瘍浸潤を伴う進行肝細胞癌症例で表 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 1 に示す。対象症例を無作為的に 5FU/PEG-IFN α -2b 投与群および Sorafenib 投与群の 2 群に割り付けした。

表 1 本臨床試験の対象適格基準と除外基準

適格基準	
1	門脈腫瘍浸潤が 1 次分枝以上の門脈に認められる 肝細胞癌と診断された症例
2	肝切除、放射線加療の適応を認めない
3	Eastern Cooperative Oncology Group[ECOG]の Performance Status(PS),0-2
4	コントロール不可能な胸腹水を認めない
5	血小板数 $0.5 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 以上,総ビリルビン 3mg/dl 未満, 血清クレアチニン 1.2mg/dl 未満
6	年齢が 20~75 歳
7	癌であるとの告知を受けたもの
8	治療方針に基づき同意書に署名捺印を得たもの
除外基準	
1	妊婦及び授乳中の婦人,妊娠している可能性のある女性
2	アレルギー素因のあるもの
3	重篤な合併症のあるもの,特に骨髄、肝、腎、心、 肺機能が十分に保たれていないもの
4	間質性肺炎の既往歴のあるもの
5	中枢神経障害,うつ病,またはその既往歴のあるもの
6	その他,主治医が本試験を実施するのに不適当と判断するもの

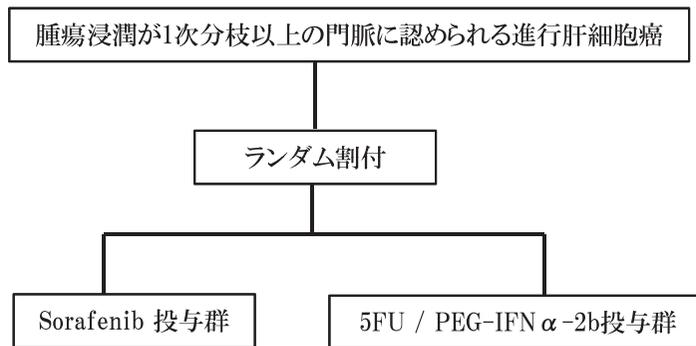


図1 研究デザイン

5FU/PEG-IFN α -2b 投与群については肝動注リザーバーカテーテルを GDA coil 法により留置後、1クール4週間として PEG-IFN α -2b : 50-100ug を週1回4週間皮下投与、5FUについては250mg/日を5投2休でリザーバーから4週間動注した(図2)。各クール終了時に効果判定を Response Evaluation Criteria in Solid tumors (RECIST) 基準³⁾を用いて評価を行い、Progressive disease (PD) と評価された症例に関しては治療を中止した。PD 以外の症例に関しては原則的に治療を継続した。また、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, version 3.0 (NCI-CTC) における level 3 以上の副作用を認めた場合には治療を直ちに中止とした。

Sorafenib 投与群については1回400mgを1日2回連日経口投与。4週を1クールとする。効果判定や治療基準、副作用による中止基準は5FU/PEG-IFN α -2b 投与群の基準に準じた。

登録症例数は先行する各試験の結果より例数設計の結果、120例(各群60例)とした。本試験の成績の評価について primary endpoint を無増悪生存率、secondary endpoint を生存期間の評価と設定した。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 に従って重要度の判定を行った。

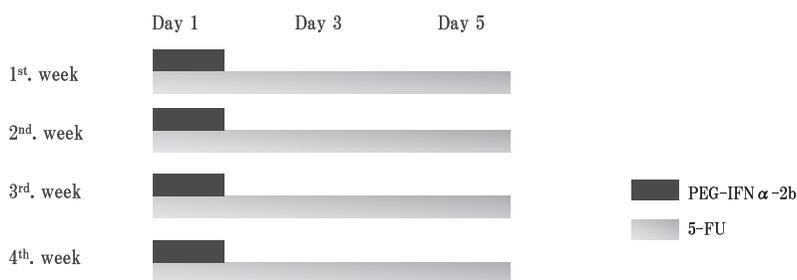


図2 5FU/PEG-IFN α -2b 投与群治療レジメン

結 果

現在のところ症例集積中であり、今後登録症例数の集積を続け中間解析を行う予定である。

考 察

症例集積中であるために本試験の結果について考察はできない。以下に各治療に関する考察と本試験前の当科における各治療の成績を述べる。

1. 5FU/PEG-IFN α -2b 併用療法

最近、高度進行肝細胞癌に対して左近⁴⁾らや小尾⁵⁾らから5-FUとIFN- α を併用し左近らの報告では63%に、小尾らの報告では52%に、奏功を認めたとの報告が示された。

進行肝細胞癌に対する5-FUとIFN- α の併用療法における抗腫瘍効果の作用機序としてはIFN- α が生体内5-FUの中間代謝産物である5-fluoro-2-deoxyuridine 5-monophosphate (FdUMP)の細胞内濃度上昇させ、それにより5-FUの悪性腫瘍細胞に対する細胞障害作用を増強する機序や、thymidylate synthetase (TS)阻害率の上昇効果等が報告されている⁶⁾。

一方、2005年よりPEG化されたIFN- α (PEG-IFN α -2b)が使用可能となり、同薬はIFN- α と比して週1回投与のみでIFN- α より高い血中濃度が維持できることが証明されている⁷⁾。5-FU併用によるIFN- α の抗腫瘍作用に関しても高い血中濃度が維持できるPEG-IFN α -2bを使用することにより、さらに増強することが期待される。

上記の背景をもとに我々の施設では以前より進行肝細胞癌症例に対して5FU/PEG-IFN α -2b併用療法を施行してきた。以下に同治療の成績を示す。

[対象] 2006年から2010年にかけて当科で進行肝細胞癌症例に対して5FU/PEG-IFN α -2b併用療法が施行された59例

[方法] 本試験同様の投与方法で治療前、各クール終了後4週以内にCTもしくはMRIを施行し治療効果を検討した。上記対象について治療奏功率、累積生存率に関して検討した。

[結果] 患者背景：背景肝病変は慢性肝炎 (CH)，17例，肝硬変 (LC)，42例。男性44例，女性15例。年齢38－81歳。初発/再発は36/23例。肝障害度A/Bは31/28例。門脈一次分枝までの腫瘍浸潤 (Vp3)は34例，門脈本幹までの腫瘍浸潤 (Vp4)は16例であった。肝内の平均腫瘍径は9.7cmであった。(表2)

表2 Baseline characteristics of the 59 patients treated by 5-FU/PEG-IFN α -2b

Characteristics		
Enrolled patients		59
Age (years)	Median (range)	66 (38-81)
Sex	male/female	44/15
Etiology	HBV/HCV/NBNC	12/30/17
Underlying liver disease	CH/LC	17/42
Child Pugh classification	A/B	31/28
Extra-hepatic metastases	Yes/no	4/55
Maximum tumor size (mm)	Mean \pm SD	96.7 \pm 36.4
PVTT grade	Vp2 ^a /Vp3 ^b /Vp4 ^c	9/34/16
Total bilirubin (mg/dl)	Mean \pm SD	1.1 \pm 0.9
Albumin (g/dl)	Mean \pm SD	3.5 \pm 0.6
Prothrombin time (%)	Mean \pm SD	88.7 \pm 15.3
Platelet count ($\times 10^4/l$)	Mean \pm SD	15.2 \pm 8.6
AFP (ng/ml)	Median (range)	194 (2.0-132200)
AFP-L3 (ng/ml)	Median (range)	25.0 (<0.5-83.5)
DCP (mAU/ml)	Median (range)	800 (3-205360)
Previous treatment	Yes/no	23/36

Data are expressed as median values with ranges, means with standard deviations, or number of patients.

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NBNC, negative for hepatitis B surface antigen and HCV antibody; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; PVTT, portal vein tumor thrombosis; AFP,

α -fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein; DCP,

des- γ -carboxyprothrombin., a) Vp 2: tumor thrombus in a second branch of the portal vein, b) Vp3: tumor thrombus in first branch of the portal vein, c) Vp4: tumor thrombus in trunk of the portal vein.

治療効果：治療クール数は1 - 6回（中央値1回）であった。初回治療効果はRECIST基準のComplete response (CR), 2例, Partial response (PR), 41例, Stable disease (SD), 11例, PD, 5例であり, 治療奏功率 (CR + PR/全症例) は73%であった。(表3)

表3 Numbers of early responses to therapy (5-FU/PEG-IFN α -2b)

Response	No. (%)
CR (%)	2 (3.5%)
PR (%)	41 (69.5%)
SD (%)	11 (18.6%)
PD (%)	5 (8.4%)
Objective early tumor response ^a	43 (73.0%)

Data are expressed as number of patients. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

a) Objective response was defined as the sum of CR and PR

累積生存率：6，12，24，36ヶ月累積生存率は各々82.4，73.6，52.8，44.0%であった。生存期間中央値は29.9ヶ月であった。(図3)

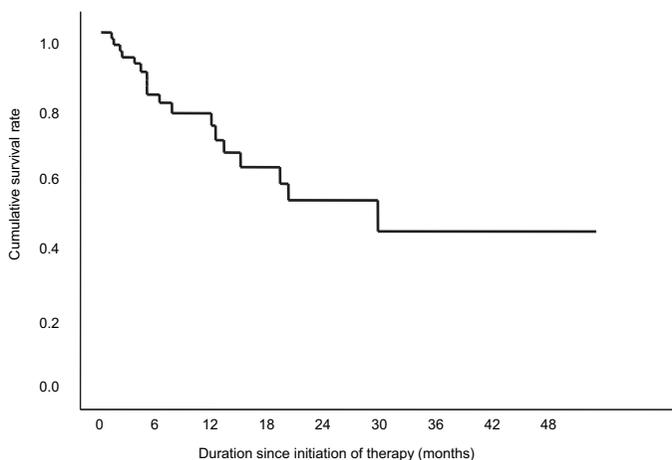


図3 Cumulative survival rate of the patients treated by 5FU/PEG-IFN α -2b

副作用：発熱は51例，86%の症例に認められた。一般に初回の PEGIFN 投与に引き続いて起こり，PEGIFN の継続とともに減少した。好中球数，血小板数の低下は60-70%の症例で認められたが，これらのために治療を中止した症例は認めず，G-CSF 製剤も不要であった。その他の副作用はいずれも軽微なものであった。

2. Sorafenib 療法

高度進行肝細胞癌に対する治療としての Sorafenib に関して最近，第Ⅲ相臨床試験 SHARP trial の結果が報告された。肝細胞癌602例を対象にして Sorafenib 経口投与群とプラセボ投与群を無作為に割り付けて検討した結果 (299例 vs.303例)，Sorafenib 投与群では全生存期間中央値が10.7カ月であり，プラセボ群7.9カ月に比較して44%延長した (HR=0.69, p=0.00058)。増殖抑制期間も Sorafenib 投与群では6カ月であり，プラセボ群3.1カ月に比較して改善を認め (HR=0.58, p=0.000007)，肝細胞癌に対する新しい治療戦略として注目を集めており，欧米では進行肝細胞癌に対する治療としては第一選択である。副作用は皮膚毒性，消化管毒性(食欲不振，下痢)などであり，他の抗癌剤併用にも耐用可能とされている。

当施設においても肝細胞癌に対しての使用が認可された2009年以来，5FU/PEG-IFN α -2b 併用療法同様，進行肝細胞癌症例に対して Sorafenib も使用している。以下に同治療の成績を示す。

[対象] 2009年から2011年までに当科で進行肝細胞癌症例に対して Sorafenib 療法が施行された19例。

[方法] 本試験同様の投与方法で治療前、各クール終了後4週以内にCTもしくはMRIを施行し治療効果を検討した。上記対象について治療奏功率、累積生存率に関して検討した。

[結果] 患者背景：背景肝病変は慢性肝炎（CH）、10例、肝硬変（LC）、9例。男性13例、女性9例。年齢29-77歳。初発/再発は3/16例。肝障害度A/Bは19/0例。門脈一次分枝までの腫瘍浸潤（Vp3）は3例、門脈本幹までの腫瘍浸潤（Vp4）は6例であった。門脈浸潤を認めない（Vp0）症例は9例であった。肝内の平均腫瘍径は8.4cmであった（表4）。

表4 Baseline characteristics of the 19 patients treated by Sorafenib

Characteristics		
Enrolled patients		19
Age (years)	Median (range)	68 (29-77)
Sex	male/female	13/6
Etiology	HBV/HCV/NBNC	5/9/5
Underlying liver disease	CH/LC	10/9
Child Pugh classification	A/B	19/0
Extra-hepatic metastases	Yes/no	9/10
Maximum tumor size (mm)	Mean ±SD	83.9±47.5
PVTT grade	Vp0 /Vp2 ^a /Vp3 ^b / Vp4 ^c	9/1/3/6
Total bilirubin (mg/dl)	Mean ±SD	1.1±0.8
Albumin (g/dl)	Mean ±SD	3.7±0.7
Prothrombin time (%)	Mean ±SD	85.0±11.0
Platelet count (x10 ⁴ /l)	Mean ±SD	21.6±9.8
AFP (ng/ml)	Median (range)	231 (3.0-125600)
AFP-L3 (ng/ml)	Median (range)	12.6 (<0.5-88.5)
DCP (mAU/ml)	Median (range)	656 (20-286750)
Previous treatment	Yes/no	3/16

Data are expressed as median values with ranges, means with standard deviations, or number of patients. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NBNC, negative for hepatitis B surface antigen and HCV antibody; CH, chronic hepatitis; LC, liver cirrhosis; PVTT, portal vein tumor thrombosis; AFP, α -fetoprotein; AFP-L3, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein; DCP, des- γ -carboxyprothrombin., a) Vp 2: tumor thrombus in a second branch of the portal vein, b) Vp3: tumor thrombus in first branch of the portal vein, c) Vp4: tumor thrombus in trunk of the portal vein.

治療効果：治療期間は0.2-5.7ヶ月（中央値1.2ヶ月）であった。初回治療効果はRECIST基準のCR, 0例, PR, 2例, SD, 5例, PD, 12例であり、治療奏功率(CR+PR/全症例)は10.5%であった（表5）。

表5 Numbers of early responses to therapy (Sorafenib)

Response	No. (%)
CR (%)	0 (0%)
PR (%)	2 (10.5%)
SD (%)	5 (26.3%)
PD (%)	12 (63.2%)
Objective early tumor response ^a	2 (10.5%)

Data are expressed as number of patients. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

a) Objective response was defined as the sum of CR and PR

累積生存率：6，12，24，36ヶ月累積生存率は各々62.4，37.7，－，－％であった。生存期間中央値は9.3ヶ月であった。(図4)

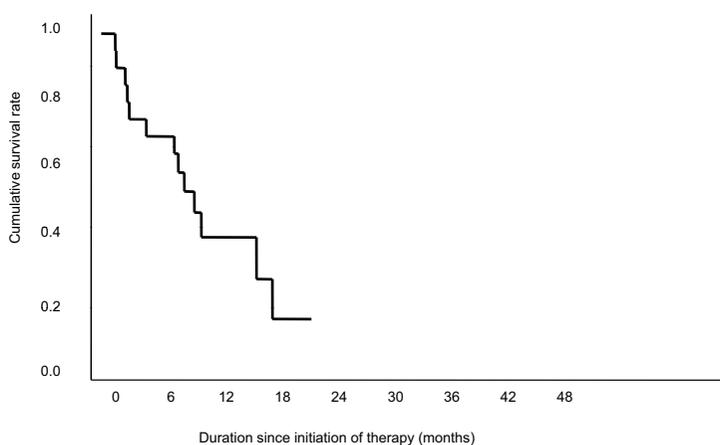


図4 Cumulative survival rate of the patients treated by Sorafenib

副作用：手足皮膚反応は4例，21%の症例で認められたが，いずれも Grade 2 以下であった。下痢は10例，52.6%の症例で認められ，Grade 3 以上の症候を呈した2例では投与中止となった。肝機能障害は6例，31.5%で認められ，Grade 3 以上の症候を呈した3例では投与中止となった。副作用で投与中止となった症例は5例認められた。尚，経過観察中にPDが理由で投与中止となった症例を含めると，全19例中投与中止は18例で認められた。

おわりに

今回我々は進行肝細胞癌に対する5-FU/PEG-IFN α -2b 動注化学療法と Sorafenib 療法の前向き比較試験の概要及び自施設での試験前各療法の治療成績を示した。試験前の各療法の成績は比較できないが，欧米では進行肝細胞癌に対する治療において第一選択である Sorafenib 療法に対して5-FU/PEG-IFN α -2b 動注化学療法の位置づけを確定する上で本研究の意義は大きい

と考えられる。

最後に、本研究を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には深謝申し上げます。

文 献

- 1) Kasai K, Ushio A, Kasai Y, et al. Therapeutic efficacy of combination therapy with intra-arterial 5-fluorouracil and systemic pegylated interferon alpha-2b for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2011.
- 2) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 ; **359** : 378 - 390.
- 3) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 ; **92** : 205 - 216.
- 4) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer*. 2002 ; **94** : 435 - 442.
- 5) Obi S, Yoshida H, Toune R, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer*. 2006 ; **106** : 1990 - 1997.
- 6) Wadler S, Schwartz EL. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies : a review. *Cancer Res*. 1990 ; **50** : 3473 - 3486.
- 7) Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b : pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 ; **68** : 556 - 567.

集学的治療を施行した進行直腸癌における、門脈血中循環癌細胞を用いた全く新しい再発予測方法の開発

小西 毅*, 畠 清彦**, 水沼 信行***, 松阪 諭***, 篠崎 英司***,
末永 光邦***, 上野 雅資*, 福長 洋介*, 長山 聡*, 藤本 佳也*,
秋吉 高志*

要旨 術前化学放射線 (CRT) 後に根治切除された進行下部直腸癌において、手術中に腫瘍ドレナージ静脈から採取した門脈血中循環癌細胞 (CTC) の臨床的意義と再発予測指標としての役割を明らかにすることを目的とした。対象は cStage II - III と診断され、術前 CRT 後に根治切除された直腸癌22例 (CRT+群) と、術前治療なしで根治切除された左結腸癌および直腸癌47例 (CRT-群) とした。手術中に末梢静脈血および腫瘍ドレナージ静脈の門脈血を採取し、Veridex 社の Cell search system を用いて CTC 数を測定した。CRT-群では門脈血 CTC は70%の症例で出現し、門脈血 CTC の出現頻度および個数は深達度、CEA 上昇と有意に関連した。一方、CRT+群の門脈血 CTC は14%しか出現せず、CRT-群に比べ出現頻度が低かった。術前 CRT を施行しない左側大腸癌において門脈血 CTC は有望な予後指標となる可能性があるが、術前 CRT 後は門脈血 CTC の出現頻度が著減する。今後、門脈血 CTC 陽性症例の予後を追跡し、予後指標としての意義を決定することが必要である。

はじめに

深達度 T3 以深、リンパ節転移陽性の局所進行下部直腸癌は、手術単独では再発率約50%と予後不良のため、術前化学放射線療法 (CRT) を組み合わせた集学的治療が世界的に行われている。しかし一方で、直腸癌の集学的治療では術前 CRT により手術標本の病理結果が修飾されるため、従来の病理学的因子では術後再発危険予測が困難である。このため、新たな再発予測マーカーの必要性が指摘されている。

1869年に癌患者の末梢血中に循環している癌細胞が報告されて以来、血液中の循環癌細胞 (Circulating Tumor Cell ; CTC) の検出法について、フローサイトメトリー法や RT-PCR 法が報告されてきた。大腸癌においては末梢血 CTC の予後予測における意義は長らく疑問視されてきたが、近年、meta-analysis で末梢血 CTC と予後との関連が証明され¹⁾、また RT-PCR 法による末梢血 CTC の測定が stage II - III 大腸癌の予後と相関すること²⁾が示され、注目を集めている。これらの報告はフローサイトメトリー法や RT-PCR 法を用いたものであるのに対し、近年 Veridex 社が開発した新しい検査システムである Cell search system による CTC 測定は、形態が保たれた上皮癌細胞のみを選別してその個数を数える方法であり、生きた状態の CTC を検出する方法として注目を集めている。米国では2004年1月、転移性乳癌における予後予測

*がん研究会有明病院 消化器外科

**同 血液腫瘍科

***同 消化器内科

法として CellSearch System を用いた CTC 測定が FDA で承認され、保険適用の臨床検査として臨床応用されている。

大腸癌においても本システムを用いた研究は過去にいくつか報告され、特に遠隔転移の存在と末梢血中 CTC の陽性率が相関すること³⁾から、その有用性が示唆されている。しかし、遠隔転移のない大腸癌患者の末梢血中における CTC 陽性率は、T3 以深の進行癌でも 4 - 20% 程度と低率である。大腸癌の血流支配は門脈系がドレナージ静脈であり、腫瘍からの血流を測定するには門脈血を用いるのが最も理論的に有用であると考えられる。過去の文献で門脈血における CTC を測定した報告は少ないが、CTC 陽性率は末梢体循環系静脈よりも高いことが示されており、T3 以深の進行癌で 26 - 31% と比較的高率である⁴⁾⁵⁾。しかし、門脈血 CTC の臨床的意義を stage II, III 根治切除症例において検討した報告は少なく、特に術前 CRT を施行した下部進行直腸癌において検討した報告は皆無である。

本研究は、術前 CRT を用いた集学的治療により根治切除された進行下部直腸癌において、手術中に腫瘍ドレナージ静脈から採取した門脈血中 CTC の臨床的意義と再発予測指標としての役割を明らかにすることを目的とした。

対 象

がん研有明病院消化器外科において術前に cStage II または III と診断され、術前 CRT 後に根治切除された原発性直腸癌 (CRT+群) と、対照として術前治療なしで根治切除された原発性左結腸癌および直腸癌 (CRT-群) を対象とした。

方 法

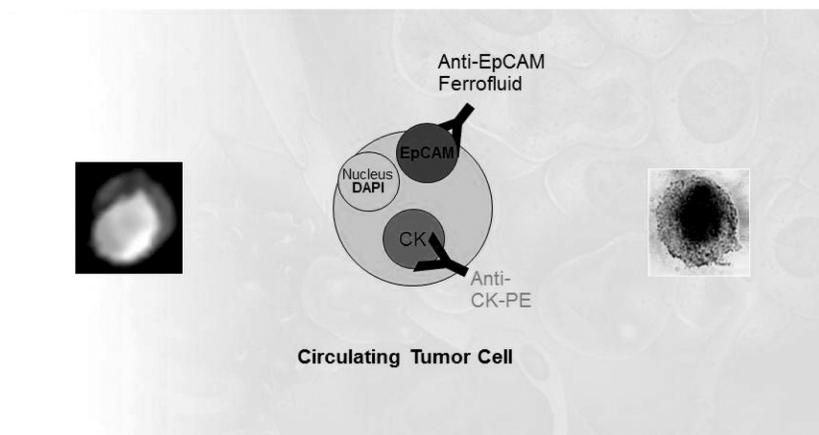
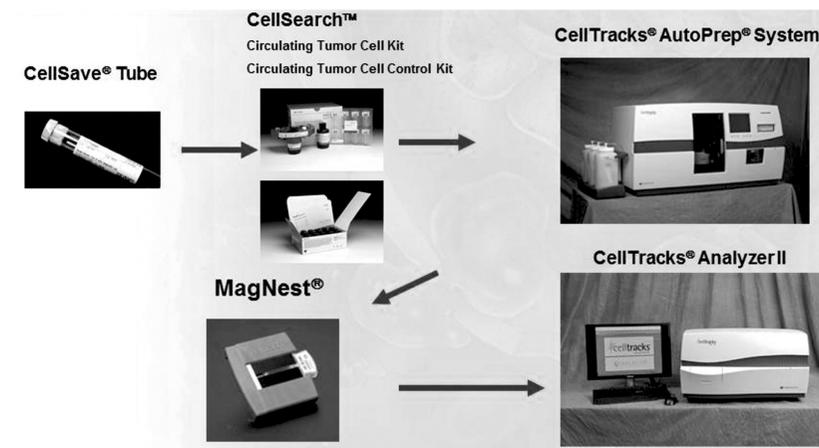
解析対象となる血液は、患者から同意書を取得し、以下の方法で採血した。

- 1) 末梢静脈血：手術時に全身麻酔下に末梢静脈から静脈血 20ml を採取した。
- 2) 門脈血：手術時に対象症例における腫瘍ドレナージ静脈に相当する下腸間膜静脈の本幹を露出し、ここから静脈血 20ml を採取した。

CTC の測定方法は、Veridex 社の Cell search system を用いて行った⁶⁾。その要旨は以下のとおりである。(図 1)

- 1) 20ml を採血し、保存剤入り専用採血管に注入する。検体は室温で保存し、採血後 72 時間以内に解析を開始する。
- 2) 上皮細胞接着分子 Epithelial Cell Adhesion Molecule (EpCAM) に対する抗体に鉄を結合させたものを細胞と反応させ、磁気で収集し、上皮細胞を濃縮させる (CellSearch System)
- 3) 核の認識は蛍光核酸染色 4, 2-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride (DAPI) にて発色させて行う。
- 4) 上皮細胞の標識は phycoerthrin (PE) 蛍光標識した抗 cytokeratin 8, 18, 19 モノクローナル抗体を反応させて行う。
- 5) 白血球の認識は allophycocyan (APC) 蛍光標識した抗 CD45 モノクローナル抗体を反応させて行う。

- 6) 癌細胞の候補である cytokeratin 陽性, CD45 陰性細胞, DAPI 陽性細胞を CellSpotter Analyzer によって蛍光合成イメージで収集する。
- 7) 破損した癌細胞, および断片のイメージを除外し, 形態が保全された細胞を癌細胞として同定しカウントする。



Cell search system による CTC 測定は, 形態が保たれた上皮癌細胞のみを選別してその個数を数える方法であり, 生きた状態の CTC を検出できるのが特徴である。

図1 CellSearch System と Circulating tumor cell 認識の原理

成 績

1) 対象の背景

対象は報告時点で CRT+群22例, CRT-群47例であった。患者背景を表1に示す。CRT-群における腫瘍部位は直腸25例 (Ra14例, Rs14例, Rb3例), S状結腸20例, 下行結腸2例, CRT群はRb21例, Ra1例であった。組織型はGrade 2 (中分化型腺癌) が両群とも70%以上であ

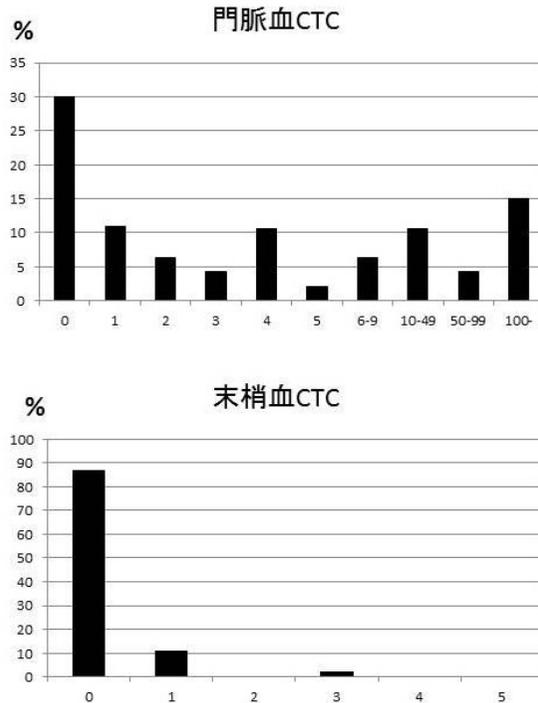
った。組織学的深達度はCRT+群でCRが23%，T0-1が9.1%を占め，CRT-群に比べて術前治療による深達度の低下を認めた。リンパ節転移もCRT+群ではN0が73%を占め，CRT-群のN0 47%に比べ転移が減少していた。結果として，病理学的stage分類はCRT+群でstage I 以下が46%を占め，CRT-群における17%に比べdownstageされていた。

表1 対象の患者背景

	CRT-		CRT+	
	n	(%)	n	(%)
Tumor site				
D	2	4.3	-	-
S	20	43	-	-
Rs	8	17	-	-
Ra	14	30	1	4.6
Rb	3	6.4	21	95
Procedure				
Left colectomy	22	47		
HAR	6	13		
LAR	17	36	19	86
ISR	1	2.1	1	4.6
APR	1	2.1	2	9.1
Histology				
G1	13	28	5	23
G2	33	70	16	73
G3	1	2.1	1	4.6
pT				
CR	-	-	5	23
T0-1	-	-	2	9.1
T2	10	21	5	23
T3	30	64	10	45
T4	7	15	0	0
pN				
N0	22	47	16	73
N1	18	38	4	18
N2-3	7	15	2	9.1
pStage				
CR	-	-	5	23
0-I	8	17	5	23
II	14	30	6	27
IIIa	18	38	4	18
IIIb	7	15	2	9.1
CEA				
normal	29	62	17	85
elevated	18	38	3	15

2) CRT-群におけるCTCの出現頻度と個数

CRT-群の末梢静脈血，門脈血におけるCTCの出現頻度を図2に示す。CRT-群の門脈血CTCは70%で出現し，1-5個が34%，6-9個が6.4%，10-49個が10.6%，50-99個が4.3%，100個以上が15%と多くの症例でCTC陽性であった。一方，CRT-群の末梢静脈血のCTCは13%であり，門脈血に比べて出現頻度が少なかった。



CRT-群の門脈血 CTC は70%で出現し、末梢静脈血 CTC は13%で出現した。

図2 CRT-群における門脈血 CTC と末梢血 CTC の個数と出現頻度

3) CRT-群における門脈血 CTC の臨床的意義

門脈血の CTC 出現頻度が比較的高い CRT-群において、門脈血 CTC 陽性率および CTC 数と各臨床病理学的因子との関連を解析した結果を表2に示す。CTC 陽性率は、深達度の進んだ症例および術前 CEA 高値症例において有意に高かった。一方、腫瘍部位、施行術式、組織型、リンパ節転移は CTC 陽性率と有意な関連を示さなかった。結果、CTC 陽性率は pStage と有意な関連を示さなかったが、pStage I と pStage II - IIIの間では有意差を認めた。

同様に、門脈血 CTC 数は深達度の進んだ症例で有意に増加しており、また CEA 高値症例において増加する傾向を認めた。一方、腫瘍部位、施行術式、組織型、リンパ節転移は門脈血 CTC 数と有意な関連を示さなかった。以上の結果から、門脈血 CTC は深達度および CEA 上昇と関連して増加することが示された。

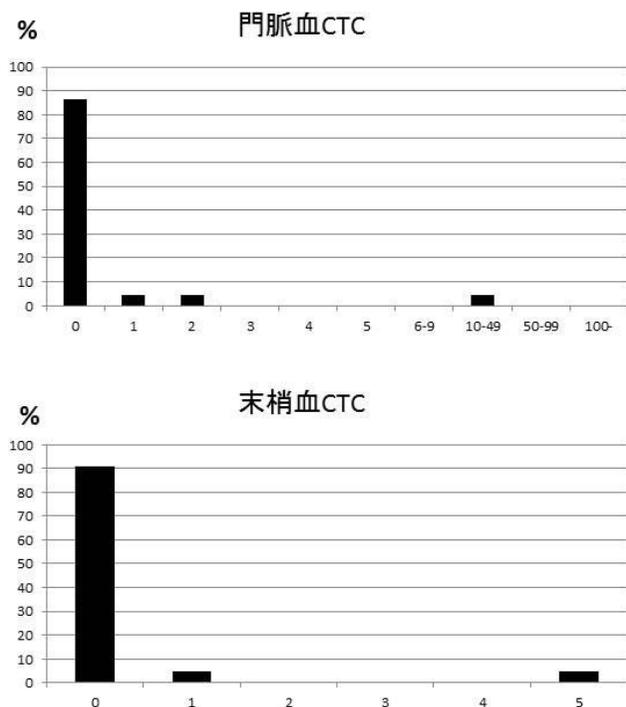
表2 CRT-群における門脈血 CTC と臨床病理学的因子との関連

	CTCs positive		Median No. of CTCs (range)	P value
	n	(%)		
Tumor site				0.8598
D-S	15	68	3 (0-1144)	0.9562
Rs	5	63	1 (0-9617)	
Ra	11	79	3.5 (0-1040)	
Rb	2	67	5 (0-6)	
Procedure				0.2679
Left colectomy	15	68	3 (0-1144)	0.0741
HAR	3	50	0.5 (0-4)	
LAR	14	82	4 (0-1040)	
ISR	1	100	9617 (n/a)	
APR	0	0	0 (n/a)	
Histology				0.6091
G1	8	62	13 (0-1144)	0.8385
G2	24	73	3 (0-9617)	
G3	1	100	1 (n/a)	
pT				0.0238
T2	4	40	0 (0-217)	0.0302
T3	22	73	4 (0-9617)	
T4	7	100	62 (1-1144)	
pN				0.2481
N0	13	59	2.5 (0-217)	0.4612
N1	15	83	4 (0-1144)	
N2-3	5	71	2 (0-9617)	
pStage				0.1334
I	3	38	0 (0-217)	0.2951
II	10	71	4 (0-89)	
IIIa	15	83	4 (0-1144)	
IIIb	5	71	2 (0-9617)	
CEA				0.0274
normal	17	59	2 (0-1040)	0.0653
elevated	16	89	4 (0-9617)	

4) CRT+群における CTC の出現頻度と個数

CRT-群の末梢静脈血、門脈血における CTC の出現頻度を図3に示す。CRT+群の門脈血 CTC は14%のみで陽性であり、1個4.5%、2個4.5%、10-49個4.5%と、出現頻度、個数とも少なかった。また、CRT+群の末梢静脈血 CTC は9%に認められた。

CRT+群と CRT-群の CTC 出現頻度を比較すると、門脈血では有意に CRT-群で CRT+群よりも高頻度に CTC が出現していたが、末梢静脈血では差を認めなかった。(表3)



CRT+群の門脈血 CTC は14%で出現し、末梢静脈血 CTC は9%で出現した。

図3 CRT+群における門脈血 CTC と末梢血 CTC の個数と出現頻度

表3 CRT+群, CRT-群における CTC 出現頻度の比較

	CRT+		CRT-		p
	n	(%)	n	(%)	
門脈	3	14	33	70	<.0001
末梢	2	9.1	6	13	0.636

5) CRT+群と CRT-群の進行度別の門脈血 CTC 出現頻度の比較

CRT-群における門脈血 CTC 出現頻度が CRT+群に比べて低い要因として、術前治療による病理学的 downstaging が影響している可能性が考えられる。この影響を排除して比較するため、深達度、リンパ節転移、pStage、CEA 上昇の有無で分類してそれぞれ CRT+群と CRT-群における門脈血 CTC 出現頻度を比較した。(表4)

結果、深達度、リンパ節転移の有無、CEA 上昇の有無によらず、CRT+群では CRT-群に比べて門脈血 CTC の出現頻度が低かった。また pStage ごとの比較でも、CRT+群では CRT-群に比べて同様の有意差または傾向を示した。

以上より、術前 CRT を行うことで門脈血中の CTC は減少するが、その影響は病理学的 downstaging によるものだけでなく、同じ病理学的進行度で比較しても減少していることが示された。

表4 進行度で分類した CRT+群と CRT-群の門脈血 CTC 出現頻度の比較

	CRT+		CRT-		p
	n	(%)	n	(%)	
pT					
T0-2	0	0	4	40	0.0154
T3-4	3	30	29	78	0.0036
pN					
N0	2	13	13	59	0.0037
N+	1	17	20	80	0.0029
pStage					
0-I	0	0	3	38	0.0339
II	2	33	10	71	0.111
III	1	17	20	80	0.0029
CEA					
normal	3	18	17	59	0.0068
elevated	0	0	16	89	0.0008

考 按

本研究の結果、術前治療を施行しなかった根治切除左側大腸癌において、末梢血では CTC 出現率は13%のみであったのに対し、門脈血中では70%と高頻度に CTC が出現した。さらに、門脈血 CTC 数は腫瘍深達度、術前 CEA と有意に関連した。腫瘍深達度、術前 CEA は stage II - III 大腸癌の再発率と関連する重要な臨床病理学的因子であり、これらと相関する門脈血 CTC 数は、stage II - III 左側大腸癌において新たな予後予測因子となりうる可能性が示唆された。

本研究の主目的である術前 CRT を行った下部進行直腸癌では、門脈血 CTC の出現頻度が 13.6%と低かった。さらに病理学的進行度を調整しても、門脈血 CTC の出現頻度は CRT-群に比べて有意に低かった。CRT+群における門脈血 CTC 陽性の予後指標としての意義を決定するためには今後の予後を追跡する必要があるが、少なくとも現時点では、術前 CRT を行った直腸癌において門脈血 CTC を Cell Search System で測定しても出現頻度が低いため、より検出感度の高い測定法が望ましいと考えられる。今後の方向性として、より CTC 検出力の高い手法、具体的には Cell Search System のような生きた細胞を補足する手法でなく mRNA を定量的に PCR する手法を用いることにより、やや特異性は劣るが感受性の高い結果が得られる可能性がある。

一方で、CRT 後の門脈 CTC 出現率の著明な低下は興味深い結果である。病理学的進行度を調整してもなお低下が認められること、末梢血中 CTC の出現頻度は CRT-群と変わらないことを考慮すると、CRT により単純に病理学的退縮が起こって CTC が減少するのではなく、門脈血に流出する CTC の元となる原発巣の細胞塊が、術前 CRT により何らかの影響を受け、それ以上門脈へ CTC が流出しなくなる機序の存在を示唆する。近年、術前 CRT を行った後、長期間のインターバルを手術まで置くことで遠隔転移率を増加させることなく pCR 率を向上さ

せるという報告や、肉眼的に CR と判断された症例は手術をしなくても長期予後が変わらないとする報告があり、注目されている⁷⁾⁸⁾。本研究の結果は、術前 CRT を行った後では新たな遠隔転移が起こりにくくなるメカニズムの存在を示唆しており、これらの臨床報告の正当性を支持する新たな知見と考えられる。

おわりに

本研究の結論として、stage II - III 左側大腸癌において門脈血 CTC は陽性率が高く、深達度や CEA 上昇とも関連することから、臨床応用可能な新たな予後指標となる可能性がある。しかしながら、術前 CRT を行うと門脈血 CTC 出現頻度が著明に低下する。今後、CRT 後にはより感受性の高い測定方法を用いて CTC の評価を行う必要が示唆される。今後、門脈血 CTC 陽性症例の予後を追跡し、予後指標としての意義を決定することが必要である。

謝 辞

本研究の意義をご理解いただき研究助成をご支援いただきました「財団法人 がん集学的治療研究財団」の関係者の方々に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 May ; **138**(5) : 1714 - 26.
- 2) Iinuma H, Watanabe T, Mimori K, et al. Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20 ; **29**(12) : 1547 - 55.
- 3) Sastre J, Maestro ML, Puente J, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer : correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol*. 2008 May ; **19**(5) : 935 - 8 .
- 4) Wind J, Tuijnman JB, Tibbe AG, et al. Circulating tumour cells during laparoscopic and open surgery for primary colonic cancer in portal and peripheral blood. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Sep ; **35**(9) : 942 - 50.
- 5) Jiao LR, Apostolopoulos C, Jacob J, et al. Unique localization of circulating tumor cells in patients with hepatic metastases. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20 ; **27**(36) : 6160 - 5 .
- 6) Matsusaka S, Suenaga M, Mishima Y, et al. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2011 Jun ; **102**(6) : 1188 - 92.
- 7) Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10 ; **29**(35) : 4633 - 40.
- 8) de Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, et al. Neoadjuvant therapy for rectal

cancer : the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg.* 2011 Mar ; **15**(3) : 444-50.

切除不能進行胃癌に対する conversion therapy を目指した集学的治療法の開発

佐藤 康史*

要旨 近年、切除不能進行癌においても化学療法により切除可能とする (conversion) ことが出来れば、予後向上が期待できることが大腸癌の検討で明らかになってきた。しかしながら、胃癌においては、これまで化学療法の効果が十分でなかったこともあり、このような conversion therapy の検討は十分行われていない。これまで我々は、Docetaxel と CDDP と S-1 の 3 剤を併用した化学療法 (DCS 療法) を開発し、極めて高い奏効率が得られることを報告してきた。また、近年 HER2 陽性胃癌に対する Trastuzumab の有効性も報告されている。そこで、我々は、切除不能進行胃癌に対する conversion therapy を目指した集学的治療法を開発するため、DCS と Trastuzumab を併用する DCS-T 療法の検討を開始した。現在まで 9 症例に対して治療を開始し、投与中の 4 例を除いた 5 例の奏効率は 100% であり、down staging を達成し R0 切除を施行し得たのは 3 例である。また問題となる有害事象は経験せず、本レジメは conversion therapy に好適なレジメとなる可能性が示され症例を集積中である。

はじめに

手術不能胃癌においては、S-1 を中心とした化学療法の発展によりその治療成績は向上しつつあるものの、化学療法単独での根治は未だ極めて困難である。一方、近年大腸癌においては、切除不能転移巣を有する症例に対しても抗腫瘍剤治療により切除可能となれば積極的に切除を行う conversion therapy の有効性が報告されている¹⁾。しかしながら切除不能進行胃癌においてこの conversion therapy の意義は十分に検討されていない。

我々、これまで切除不能例な症例においても十分な奏効率が得られれば adjuvant surgery を組み込むことによって治癒を目指せる可能性があるとの考えに立ち、相乗効果により高い奏効率が期待できる Docetaxel と CDDP と S-1 の 3 剤を併用した化学療法 (DCS 療法) を開発し検討してきた。まず、2002 年より開始した DCS 療法の第 I 相試験により至適投与量として S-1 を 80mg/m² (第 1 日目から 14 日目)、第 8 日目に CDDP 60mg/m² と Docetaxel 60mg/m² と決定した後²⁾、多施設第 II 相試験を施行したところ、高い奏効率 (87.1%) が得られることを確認した。また 31 例中、8 例で down staging が得られ、7 例 (22.6%) で治癒切除が施行され、これらの切除例を含めた第 II 相試験の生存期間中央値 660 日と期待が持てる結果が得られた³⁾。以上の結果から DCS レジメは術前化学療法レジメとしても有望であると考え、DCS 療法の術前化学療法第 II 相試験を多施設で施行し良好な結果も得ている⁴⁾。

一方、DCS 治療を施行中に切除が可能となった進行胃癌症例について計 82 例を対象にレト

ロスぺクティブに検討したところ、手術を施行し得たのは、82症例中2次治療以降の5例を含む26例の31.7%で、R0切除は88.5%で達成された。原発巣の病理学的奏効率は76.9%であった。このような conversion therapy 施行症例の3年生存率74.1%、MST88.6 Mと非 conversion therapy 症例 (15.9%、MST15.6 M) と比し有意 (HR 0.25, 95%CI 0.13-0.46, $p < 0.0001$) に良好であった。以上より、ステージIV、切除不能進行胃癌においてもDCS療法にadjuvant surgery (当院第1外科との共同研究)を追加することで、多くの根治症例が得られることが明らかとなった。

一方で、Trastuzumabは、「HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌」に適応を取得した。Trastuzumabと化学療法と併用については、国際共同臨床試験 (ToGA試験)において、有害事象の増加は認められず、全生存期間を有意に延長させたと報告されている⁵⁾。従って、HER2陽性症例に対してDCSにTrastuzumabを併用することで、さらなる治療成績の向上が期待される。これらの背景をもとに、切除不能進行胃癌に対するconversion治療を目指し、Docetaxel/CDDP/S-1+Trastuzumab併用療法と手術による集学的治療の開発を試みた。

対象と方法

対象は、20歳から80歳のHER2陽性進行再発胃癌症例 (外科的根治手術が不可能な切除不能胃癌、再発胃癌症例) で心機能が正常である症例とした。

方法は、S-1 $80\text{mg}/\text{m}^2$ ($80/\text{日} \sim 120\text{mg}/\text{日}$ を体表面積に合わせて投与)を朝食後及び夕食後の1日2回に分けて14日間連日経口投与を行う (day 1 - 14)。Docetaxel $50\text{mg}/\text{m}^2$ およびCDDP $60\text{mg}/\text{m}^2$ をday 8に投与しこれを3週間ごとに繰り返すこととする (1コース3週間)。

Trastuzumabはday 8に初回 $8\text{mg}/\text{kg}$ で投与し、2回目以降は $6\text{mg}/\text{kg}$ で投与を併用する (図1)。経過中の画像検索でdown stagingが確認された症例、すなわち遠隔転移が消失し胃原発巣の根治切除に耐えうると判断した症例ならびに残存が疑われる場合でも合併切除可能と判断した症例に加え、腹膜、胸膜、骨転移などに関しては、複数のmodalityで腫瘍が消失し十分な観察期間において再燃がみられない症例に対し、化学療法終了後4~8週間以内にD2以上の胃切除術を実施する (当院第1外科との共同研究)。手術によりR0切除が得られた症例では、S-1単剤を一年間内服する。術後は3ヶ月ごとに経過を観察し、非手術症例とともに再発率、再発形式、生存期間等をprospectiveに比較検討することとした。

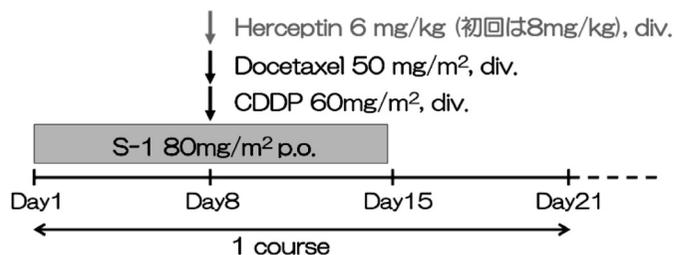


図1 HER2陽性切除不能進行胃癌に対するDCS+Trastuzumab治療

成 績

エントリー 9 例の年齢中央値は62歳 (50-70歳) で性別は男性 7 名, 女性 2 名, PS0 が 8 名, PS1 が 1 名, 組織型は分化型 6 例, 未分化型 3 例, T3 が 6 例, T4 が 3 例, N0 が 1 例, N2 が 1 例, N3 が 7 例, 肝転移 4 例, 腹膜転移 2 例, 肺転移 2 例, 遠隔リンパ節転移 5 例, 2 個以上の転移巣を有するのが 5 例であった。

現時点で 4 例が投与中のため, 終了した 5 例の成績を示す。投与総コース数は 28 コース, 投与コース中央値は 6 コース (2-11) であった。5 例の抗腫瘍効果は CR 2 例, PR 3 例で奏効率 100% であった。なお, 投与中の 4 例中 3 例で PR を達成している。

毒性は, grade 4 の好中球減少を 1 例, grade 3 を 2 例に認め, grade 3 以上は 5 例中 3 症例の 60% に認められた。しかし, 発熱性好中球減少症は 1 例の 20% であり管理可能であった。非血液毒性は grade 3 の食思不振, 嘔気, 下痢をそれぞれ 1 例ずつ (20%) にみとめた。以上より, 本治療の認容性は十分と考えられた。現時点で, 5 例中 3 例において M 因子が消失し, 根治切除を施行している。組織学的効果は 1b, 2, 3 がそれぞれ 1 例であった。周術期に問題となる合併症は認めていない。また, 全例で術後再発を認めていない。

考 按

本邦における切除不能胃癌治療の現況

我が国の胃癌死亡率は, 早期診断技術や手術術式の進歩などにより近年減少しつつある。しかしながら, 遠隔転移を来した症例や, 胃切除症例でも局所高度進展症例や再発症例の成績は十分とは言えない。近年, 新規抗癌剤として S-1, irinotecan, docetaxel, paclitaxel 等の登場により, 本邦における胃癌の標準的化学療法を検討する複数の第Ⅲ相試験が実施された。JCOG 9912 では, 5-FU 療法と CPT-11+CDDP 併用療法 (CP) 及び S-1 療法の有用性を比較し CP 群の 5-FU 群に対する生存期間の優越性は証明されなかったが, S-1 群の 5-FU 群に対する非劣性が証明された⁶⁾。SPIRITS 試験では, S-1 療法と S-1+CDDP 併用療法の有用性を比較し MST はそれぞれ 11.0 ヶ月, 13.0 ヶ月であり, S-1+CDDP 群が有意に優れていた⁷⁾。このように, 近年, S-1 を中心とした化学療法の発展により切除不能胃癌症例の治療成績は向上しつつあるが, 化学療法単独での根治は未だ極めて困難である。

切除不能進行胃癌に対する DCS 療法について

従来, 本邦においては手術不能進行胃癌に対する化学療法は副作用の少ないレジメンを可及的に長期間行うことが重要視されてきた。このような治療ストラテジーにより生存期間の延長が得られつつあるが, その反面根治手術や CR に至る例は皆無に等しい。一方で, 近年の支持療法の進歩により, 高い毒性を有する多剤併用療法であっても, その認容性は向上しつつあり, 十分な奏効率が得られれば, いわゆる adjuvant surgery を組み込むことによって切除不能例の治療を目指せる可能性がある。さらには, 2 次治療以降の薬剤投与により腫瘍をより長期間コントロールできる可能性もある。我々は後者の考えに立ち, 相乗効果により高い奏効率が期待

できる Docetaxel, CDDP, TS-1 の 3 剤を併用する化学療法 (DCS 療法) を検討することとした。2002年より開始した第 I 相試験において、第 1 日目から 14 日目に S-1 を $80\text{mg}/\text{m}^2$ で開始し、第 8 日目に CDDP $60\text{mg}/\text{m}^2$ とドセタキセルの用量を 60 から $80\text{mg}/\text{m}^2$ で投与し好中球減少のピークが認められる第 15-21 日目を休業するスケジュールとした。用量規制毒性は、好中球減少、食思不振であり、ドセタキセル $60\text{mg}/\text{m}^2$ を推奨投与量と決定した²⁾。2005年から開始した第 2 相試験³⁾においては、高い奏効率 (87.1%) を示し、PD 症例を認めなかった。さらに、31 例中 7 例 (22.6%) においてダウンステージによる根治手術が行われた。その結果、MST は 687 日と良好な予後が得られた。一方、本レジメにおいては、グレード 3 以上の血液毒性として好中球減少を 77.4% に認め、好中球減少性発熱を 24% に認めた。また、グレード 3 以上の非血液毒性として食思不振 (35.5%) と嘔気 (32.3%) を認めた。いずれも管理可能なものであったが、有害事象に対しては迅速かつ適切な支持療法を行うことが必要である。胃癌に対する Trastuzumab 併用レジメとしては、現在カペシタビンと CDDP との併用が多く行われている⁵⁾。乳癌の検討からはタキサン系をはじめ多くの抗癌剤との併用においても良好な上乘せ効果が得られていることから DCS に Trastuzumab を併用することで相加相乗効果が期待される。本検討では、現在 9 例での成績ではあるが、奏効率に関しては、現時点で PD に至った症例は認めず、いずれも down staging が得られ期待できる。有害事象においては、グレード 3 以上の血液毒性として好中球減少を 6 割程度に認めたが、好中球減少性発熱は一例のみであった。グレード 3 以上の非血液毒性として食思不振を 4 例に認めたが、十分管理可能であった。ハーセプチンによる有害事象の増強は認めていない。

胃癌における conversiontherapy の問題点と治療戦略

胃癌は、その生物学的悪性度の高さから転移した場合の根治治療は一般に困難と考えられている。また、大腸癌と比較し肝転移だけでなく腹膜播種、リンパ節転移が多い。従って胃癌における conversiontherapy を達成するには、高い奏効率と組織学的効果の得られるレジメが必要と考えられる。更に、大腸癌と同様に、その resectability の判定、最適なレジメンと何コースのまで治療が可能か、後治療の必要性などについて検討する必要がある。以上の問題を考慮し、今回我々は切除を行う基準として、①胃癌遠隔転移が消失し胃原発巣の根治切除に耐えうると判断した症例。②残存が疑われる場合でも、合併切除可能と判断した症例。③腹膜、胸膜、骨転移などに関しては、複数の modality で、腫瘍が消失し、十分な観察期間において再燃がみられない症例とし、以上を満たす症例につき外科医と十分協議の上切除のメリットが十分想定される場合に切除を施行することとしている。

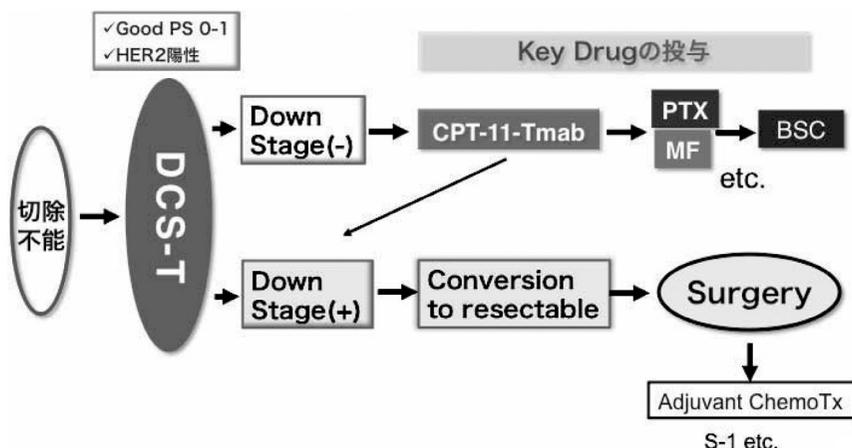


図2 DCS-T療法によるHER2陽性切除不能進行胃癌に対するconversion therapyを目指した集学的治療法

図2にHER2陽性切除不能進行胃癌に対するconversion therapyを目指した集学的治療戦略を示す。HER2陽性切除不能例では、PS良好な症例を中心にDCS-Tを施行し、down stageが得られれば積極的に根治術を施行し、CPT-11による二次治療に移行した症例でも手術可能と判断されれば積極的に切除（conversion）を行っていくことが予後の改善に寄与する可能性があると考えている（図2）。

おわりに

切除不能胃癌においても、抗癌剤の“切れ味”が向上することにより、切除可能となる症例が増加していくものと予想される。しかしながら、大腸癌で注目されているconversion therapyのごとく、切除症例の予後が真に良好となるかどうかは両者における生物学的特性の違いが存在することから明らかでない。本治療をより実効性のある物とするには、適応症例、resectability、切除のタイミング、後治療などについての前向きな検討が必要であると考え。これまでのところ、DCS+Trastuzumab併用療法と手術による集学的治療により、胃癌における“conversion therapy”の可能性は十分にあると期待され今後引き続き症例集積を行っている。最後に、この臨床研究にご理解いただき、ご支援いただきましたがん集学的治療研究財団の皆様へ深謝申し上げます。

文 献

- 1) Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001 ; **8** : 347 – 353.
- 2) Takayama T, Sato Y, Sagawa T et al., Phase I study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2007, **97**(7) : 851 – 856
- 3) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al., Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combi-

- nation chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer ChemotherPharmacol.* 2010 ; **66**(4) : 721 – 8.
- 4) Hirakawa M, Sato Y, Ohnuma H, et al., A phase II study of neoadjuvant combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for locally advanced resectable gastric cancer : nucleotide excision repair (NER) as potential chemoresistance marker. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 ; **22**.
 - 5) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereisova A, et al : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, openlabel, randomised controlled trial *Lancet* 2010 ; **376** : 687 – 697.
 - 6) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. (2009) Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer : a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* **10** : 1063 – 1069.
 - 7) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. (2008) S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial) : A phase III trial. *Lancet Oncol* **9** : 215 – 221.

早期乳癌に対する術中単回照射による good quality of life をめざした治療法の確立

澤木 正孝*

要旨 早期乳癌の治療において乳房温存術後の放射線治療は標準的治療であり日常臨床において強く推奨されている。一方、乳房内再発の多くが腫瘍床およびその近傍に生じることが根拠となり、短期照射法を含め乳房部分照射の有効性を検証する臨床試験が海外で広く行われている。当院では、切除後の乳腺組織に対して手術中に21Gyを照射する方法の臨床試験を開始し、初期5例による忍容性試験を終え、現在、第Ⅱ相試験として進行中である(登録番号:UMIN000003578)。2012年11月現在で24例に施行した。主な有害事象は、Fibrosis-deep connective tissue (G1, n=12), Pain (G1, n=6), Wound dehiscence (G1, n=1), Grade 3以上は出現せず、短期安全性には問題なかった。美容面を含めたQOLは良好で、同側乳房内再発もないが、評価には長期の観察期間が必要である。本手技は、安全性、有効性、QOLの観点から、臨床試験の範疇において治療の選択肢となり得る。

はじめに

乳癌の治療において乳房温存術後に残存乳房に放射線治療を行うことの有効性が証明され、日常臨床において強く推奨されている¹⁾²⁾。一方、乳房温存術後の照射省略の試みは、乳房温存例の長期観察結果から乳房内再発のほとんどが腫瘍床およびその近傍に生じることが根拠となり、乳房部分照射のみで再発をコントロールできるかを検証する臨床試験として、主に海外で広く行われている。国内において乳癌に対する術中照射の報告はなかった。海外で多数実施された治療法ながら国内で報告がないのは、乳癌の手術中に照射できる装置が導入されていなかったことが大きな要因であった。名古屋大学医学部附属病院では移動型術中照射電子線専用装置が日本国内で初めて手術室に設置された。2007年より第Ⅰ相試験が開始され、海外と同様の21Gyでの安全性が確認された³⁾。続いて初期32例の安全性も26.0ヶ月のフォローアップ期間ながら確認されている⁴⁾。しかし移動型術中照射電子線専用装置は高価で一般の病院での購入は現実的ではないため、汎用化が課題であった。そこで愛知県がんセンター中央病院(以下、当院)においては、手術室と放射線治療室が専用エレベーターで移動可能な構造になっているため清潔操作のまま手術中に移動して放射線治療を行うことが可能となっている環境を生かし、同手技の臨床試験を開始した(図1)。

*愛知県がんセンター中央病院 乳腺科



装置は放射線治療室のものを使用。傾斜をかけることが可能である。

図1 術中照射

対象と方法

適格基準は以下の全てを満たす症例である。

- 1) 腫瘍径2.5cmまでの原発性乳癌（計測は触診または画像検査による）。
- 2) 触診および画像検査にてリンパ節転移を認めない（N0）。
- 3) 乳房温存手術の希望がある。
- 4) 年齢50歳以上
- 5) 乳癌辺縁から最低1cm離して切離できる病変である。
- 6) 術中迅速病理検査にて乳腺切離断端に腫瘍を認めない。
- 7) 術前あるいは術中センチネルリンパ節生検にて転移を認めない。
- 8) 本試験の参加について、被験者本人から文書による同意が得られている。

主な除外基準は下記である。

- 1) 放射線照射に禁忌である疾患を有する場合（膠原病など）。
- 2) 患側乳癌と同側の胸部放射線照射の既往がある場合。
- 3) 広範囲な癌の進展や複数の病変を有する場合。
- 4) 放射線装置の設定が困難であることが予想される場合。
- 5) その他、担当医師が対象として不適当と判断した場合。

手術手順は下記である。

- 1) センチネルリンパ節生検にて癌組織を認めないことを確認する。

- 2) 乳房部分切除術（乳腺切離線は乳癌辺縁から最低 1 cm 離し，かつ術中迅速病理検査で乳腺切離断端に癌組織を認めないことを確認する）。
- 3) 大胸筋上に防御板を置く。
- 4) 残存乳房の縫合を行う。
- 5) 手術室から放射線治療室に移動し電子線照射装置の設定を行う。
- 6) 21Gy の照射を行う（Clinac® 21EX, Varian Medical Systems, Inc.）。
- 7) 照射後，防御板を取り出し，再縫合，閉創し手術終了とする。

評価項目は下記である。

- 1) 主要評価項目：有効性（患側乳房局所再発率）
- 2) 副次的評価項目：安全性（術後から 5 年間），美容的評価

安全性評価は，NCI CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 に従う（表 1）。

表 1 The definition of the toxicities (NCI CTCAE v4.0)

Adverse Event/Grade	1	2	3	4	5
Fibrosis deep connective tissue	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g.mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding	Death
Wound dehiscence	Incisional separation of <25% of wound, no deeper than superficial fascia	Incisional separation >25% of wound with local care; asymptomatic hernia or symptomatic hernia without evidence of strangulation	Fascial disruption or dehiscence without evisceration; primary wound closure or revision by operative intervention indicated	Life-threatening consequences; symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated	Death
Wound infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Postoperative hemorrhage	Minimal bleeding identified on clinical exam; intervention not indicated	Moderate bleeding; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Transfusion indicated of >= 2 units (10 cc/kg for pediatrics) pRBCs beyond protocol specification; urgent radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Soft tissue necrosis	-	Local wound care; medical intervention indicated (e.g. dressings or topical medications)	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap or grafting)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-

症例登録期間は IRB 承認後から 5 年，術後観察期間は 5 年間である。

当院では，上記症例に対して，まずは初期 5 例による忍容性試験を開始し，良好であれば第 II 相試験として進行させる，という二段階にて慎重に行うこととした（登録番号：UMIN 000003578）。

結 果

2011年 6 月より登録を開始し，初期 5 例の短期安全性（術後 3 カ月）は，Fibrosis-deep connective tissue (G1, n=3)，Pain (G1, n=3) であり，重篤な有害事象は認めなかった⁵⁾。また手術室から放射線治療室への移送も円滑に安全に行われた⁵⁾。その後，第 II 相試験として進行させた。2012年 11 月現在まで計 24 例に施行した。病理結果の判明した 21 例の患者背景（表 2）と，短期有害事象（術後 3 ヶ月以上経過）の判明した 16 例における成績（表 3）を示す。患者背景として特徴的なのは，腫瘍径が小さいのみならず，生物学的に高分化な乳がん（ホルモン高感受性，HER2 陰性）が多数であることである。観察期間中央値 11.0 ヶ月（4.6 - 16.5）における成績は Fibrosis-deep connective tissue (G1, n=12)，Pain (G1, n=6)，Wound dehiscence (G

1, n=1) で、グレード3以上は出現せず、短期安全性には問題なかった。また美容面を含めた術後 QOL は良好であった。同側乳房内再発は認めていない。

表2 Patient characteristics (n=21)

characteristic	Number
Age	
50-59	9
60-69	10
70+	2
Mean (range)	60.9 (53-74)
Tumor site	
Upper inner quadrant	10
Lower inner quadrant	1
Upper outer quadrant	6
Lower outer quadrant	4
Central portion	0
Tumor diameter (pathological tumor size)	
Tis	0
≤5mm	2
>5mm, ≤10mm	5
>10mm, ≤20mm	14
>20	0
Histology	
Ductal carcinoma in situ	0
Invasive ductal carcinoma	20
Invasive lobular carcinoma	1
Tumor Grade	
1	7
2	11
3	3
Hormone receptor status	
ER+ and/or PgR +	20
ER- and PgR -	1
HER2 status	
positive	0
negative	21

表3 Treatment-related toxicities (any grade) (n=16)

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3-5
Fibrosis deep connective tissue	12	0	0
Wound dehiscence	1	0	0
Wound infection	0	0	0
Postoperative hemorrhage	0	0	0
Soft tissue necrosis	0	0	0
Pain	6	0	0

考 按

標準的術後乳房照射の問題点を考えながら本手技の特長，課題を述べたい。

第一に，対象として全ての症例に照射を行う必要性である。照射を省略できるサブグループ

を同定する試みが続けられているが、ランダム化比較試験の結果からは現在のところ省略できるサブグループは同定できていない。また温存術後の局所再発リスクとしては、一般的に腫瘍径、核異型度、年齢(若年)、リンパ節転移(リンパ管侵襲)、断端陽性などが挙げられている¹⁾⁶⁾。最近では生物学的に悪性度が高いとされる HER-2 タイプや basal-like タイプが luminal A, B タイプに比べ局所再発のリスクが高いという報告もある⁷⁾。これらの症例と合わせ、乳房温存例の長期観察結果から乳房内再発のほとんどが腫瘍床およびその近傍に生じる⁸⁾ことから、乳房部分照射だけで再発をコントロールできるという考え方が根拠となり、海外では治療期間を短縮する様々な方法が検討されることとなった。多くの臨床試験にて対象となっている主な条件は、腫瘍径 $\leq 2 - 3$ cm、年齢 >45 才、リンパ節転移陰性、外科的完全切除(切除断端陰性)などである。具体的な方法としては、Accelerated Partial Breast Irradiation⁹⁾、術中照射¹⁰⁾、3次元原体照射などである。これらは十分な観察期間ではないものの、限られた条件のもとであれば、ほぼ術後照射と同等の成績である。現在、術中照射は、術後全乳房照射とのランダム化第Ⅲ相試験で検証中であり¹⁰⁾、装置の違いはあるものの短期部分照射を含めると NSABP-B39 など世界中で臨床試験が行われている。

第二に、社会的な問題点である。通常の外照射では5週間程度の外来通院を余儀なくされ、日常生活に様々な支障をきたし社会復帰の妨げとなっているのも事実である。自宅が遠隔地のため通院治療が不可能な場合もある。5週間に及ぶ頻回の治療に伴う医療費の増加など、個人の精神的負担、経済的負担、さらには社会全体における医療経済的負担の問題も指摘されている。乳房温存術後の放射線照射を行うことが上記の理由で困難な場合には、本来温存術が可能と判断されても社会的理由で乳房切除術を余儀なくされるケースもある。前述のように適切な症例であれば部分照射もオプションとなる可能性がある。

当院における手技は、主に欧州腫瘍施設(European Institute of Oncology, ミラノ)で1999年に開始された臨床試験とほぼ同一である¹⁰⁾。初期101例による第Ⅰ相試験では総線量の設定10, 15, 17, 19, 21Gyの5段階による線量増加試験が行われ、その結果、推奨線量が21Gyと決定された。続いて第Ⅱ相試験の長期成績が2005年に報告された¹¹⁾。平均42ヶ月のフォローアップ期間で、局所再発は2%(2/102)、同側異時性乳癌3%(3/101)、対側乳癌2%(2/101)、腋窩リンパ節転移5%(5/101)、他臓器腫瘍1%(1/101)、遠隔転移による癌死亡2%(2/101)の成績であった¹¹⁾。また、乳房の線維化16%(16/101)、術後感染2%(2/101)、脂肪壊死4%(4/101)の有害事象が生じた¹¹⁾。この結果は、全乳房照射に対するランダム化比較試験ではないものの、全乳房照射¹⁾と遜色ない成績である。今後、さらに長期観察期間の成績を待たなければならないが、少なくとも限られた症例において有害事象、再発率ともに許容できる成績であり、1回照射による乳房部分照射の有効性を示す結果といえる。

本治療法の特長としては、全治療期間の短縮、腫瘍床への確実な(直接)照射、皮膚線量がほとんどない(放射線皮膚炎がない)、残存乳腺腫瘍組織の活性が一番高い腫瘍摘出時に予防治療を開始できる、通常の術後照射と比較し、金銭的・通院の社会的負担が少ない、術後化学療法との時期の問題が解決される、などが挙げられよう。また標準的術後乳房照射症例との直接比較ではないが、美容面を含めた術後 QOL は良好である。一方、未解決な点は、日本人女

性における安全性、有効性の成績がない、限られたステージのみが対象、第Ⅲ相試験の成績が出版されていない、などである。また当院のように手術室内に放射線照射装置がなくとも注意深く行うことで施行は可能であるが、普及に向けて手技の標準化は今後の課題である。現状では臨床試験に限り許容される手技である。

おわりに

本手技の初期症例については、重篤な短期有害事象は認めず忍容性、QOLは良好であった。しかしながら晩期有害事象、再発については慎重な経過観察を要する。

謝辞

本研究にご支援賜りました財団法人がん集学的治療研究財団に深謝申し上げます。

文献

- 1) Clarke M, Collins R, Darby S, et al : Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* **366** : 2087–106, 2005.
- 2) 日本乳癌学会編 乳癌診療ガイドライン放射線療法, 金原出版, 東京, pp15–24, 2005.
- 3) Sawaki M, Sato S, Kikumori T, et al : A phase I study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *World J Surg* **33** : 2587–92, 2009.
- 4) Sawaki M, Sato S, Noda S, et al : Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan. *Breast Cancer* **19** : 353–9, 2012.
- 5) Sawaki M, Kondo N, Horio A, et al : Feasibility of intraoperative radiation therapy for early breast cancer in Japan : a single-center pilot study and literature review. *Breast Cancer*, 2012 Sep 25. [Epub ahead of print].
- 6) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al : Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer : influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* **18** : 1668–75, 2000.
- 7) Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al : Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *J Clin Oncol* **26** : 2373–2378, 2008.
- 8) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al : Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma : long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* **12** : 997–1003, 2001.
- 9) Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al : Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial) : an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* **376** : 91–102, 2010.
- 10) Veronesi U, Orecchia R, Luini A, et al : Intraoperative radiotherapy during breast conserv-

ing surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* **124**: 141–151, 2010.

- 11) Luini A, Orecchia R, Gatti G, et al: The Pilot Trial on Intraoperative Radiotherapy with Electrons (ELIOT): Update on the Results. *Breast Cancer Res Treat* **93**: 55–59, 2005.

膵外浸潤陽性(T3, T4)膵癌に対するシンバイオティクス・ペプチドワクチンを併用した新規術前化学放射線療法

高橋 秀典*

要旨 膵癌は予後不良の疾患で治療成績の向上を目指し、様々な集学的治療が試みられてきた。本研究は膵癌に対する gemcitabine 併用術前化学放射線療法 (CRT) において、シンバイオティクスを併用することによって術前治療中の免疫能・栄養状態低下の軽減をはかりつつ、がんペプチドワクチンによる免疫治療を追加する新規術前治療戦略を開発・評価することを目的とする。これまでにシンバイオティクス投与は13例に施行し、うち5例でペプチドワクチンも併用した。ペプチドワクチン併用群では pCR1 例を含む4例で50%以上の腫瘍破壊を認め、良好な局所効果が得られた。シンバイオティクスを投与したステント挿入例の全例でステント閉塞を来しており、シンバイオティクス投与に伴う合併症と考えられた。ペプチドワクチン併用術前 CRT は良好な局所効果が期待されるが、シンバイオティクス投与は慎重に症例を選択する必要があると考えられた。

はじめに

我々はこれまでに膵外浸潤陽性膵癌に対して gemcitabine (GEM) 併用術前化学放射線療法 (CRT) を導入し、5年生存率は50%を超えるまでに向上した¹⁾。より効果的な術前治療の開発には、①膵切除という侵襲の大きな手術の安全性を損なわないために、抗癌剤・放射線治療に伴う免疫抑制、低栄養を軽減しつつ、②更に強力な術前治療を加えること、が重要な課題である。本研究は膵癌に対する術前 CRT において、シンバイオティクスを併用することによって術前治療中の免疫能・栄養状態低下の軽減をはかりつつ、がんペプチドワクチンによる免疫治療を追加する新規術前治療戦略を開発・評価することを目的とした。近年、シンバイオティクスの腸内細菌叢維持作用を介する栄養学的・免疫学的効果が明らかにされており²⁾、膵癌非切除症例に対するがんペプチドワクチンの有用性も報告されている³⁾。しかし、これまでに膵癌に対する術前 CRT においてシンバイオティクス・ペプチドワクチン併用の有用性を検討した報告はない。当センターではこれまでに2種類の癌抗原を target としたペプチドワクチンカクテル (KIF20A, CDH3) を gemcitabine 併用術前 CRT に追加する術前治療の第 I 相試験を終えており、ペプチドワクチン併用術前 CRT は安全に施行出来ることを確認している。これ踏まえ、今回、我々はシンバイオティクス・ペプチドワクチン併用術前 CRT の安全性、有効性を検討するために本試験を開始した。

*大阪府立成人病センター 消化器外科

対 象

当センターで GEM 併用術前化学放射線療法後に膵頭十二指腸切除を施行予定の切除可能膵癌症例の内、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た。本試験で用いるペプチドワクチンは HLA-A2402 拘束性であるため、試験登録後に DNA タイピングを行い HLA-A2402 を確認し、① HLA-A2402 症例：シンバイオティクス・ペプチドワクチン併用術前 CRT 施行、②非 HLA-A2402 症例：シンバイオティクス併用術前 CRT（ペプチドワクチンは投与せず）施行とした（図 1）。

表 1 適格基準・除外基準

適格基準

当センターで GEM 併用術前化学放射線療法を施行予定の切除可能膵癌症例の内、以下の基準を満たす症例を対象とする。

- (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75歳未満
- (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

根治的切除の可能性は造影 CT により評価する。必要に応じて MRI、超音波検査、PET/CT、腹腔鏡検査等を行う。

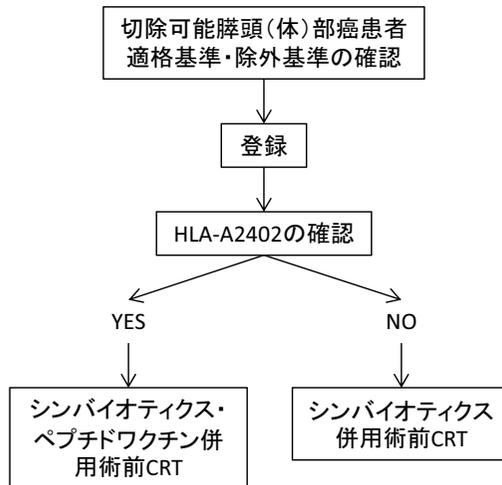
参考：下記のような画像診断所見を有する場合は切除可能と診断する。

- 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) 主要臓器（骨髄、肝、腎、肺等）の機能が保持されている患者
 - ・ 白血球数：3,500/mm³以上、10,000/mm³未満、好中球数：2,000/mm³以上、リンパ球数：1,500/mm³以上
 - ・ 血小板数：100,000/mm³以上、ヘモグロビン：9.0g/dL 以上
 - ・ 総ビリルビン：2.0mg/dL 以下（ただし閉塞性黄疸にて減黄術を受けている症例は3.0mg/dL 以下とする。）
 - ・ AST(GOT), ALT(GPT)：150U/L 以下
 - ・ 血清クレアチニン値：1.2mg/dL 以下
 - ・ クレアチンクリアランス：60mL/min 以上
(下記 Cockcroft-Gault 式による推定も可とする)
男性 Ccr = 体重 × (140 - 年齢) / (72 × 血清クレアチニン値)
女性 Ccr = 男性 Ccr × 0.85
 - (6) 膵癌に対して未治療である。
 - (7) 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) 下記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) 保存的治療でコントロールが困難な腹水、胸水を認める症例。
- (7) 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。ただし、局所治療により治癒とされる Carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌と認めない。
- (8) 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
- (9) 重症の精神障害がある症例。
- (10) 重篤な薬剤性過敏症がある症例。
- (11) 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。
- (12) 本人からの文書による同意を得られない患者。



本試験で用いるペプチドワクチンは HLA-A2402 拘束性であるため、試験登録後に DNA タイピングを行い HLA-A2402 を確認し、①HLA-A2402 症例：シンバイオティクス・ペプチドワクチン併用術前 CRT 施行、②非 HLA-A2402 症例：シンバイオティクス併用術前 CRT（ペプチドワクチンは投与せず）施行とした。

図1 研究計画

方 法

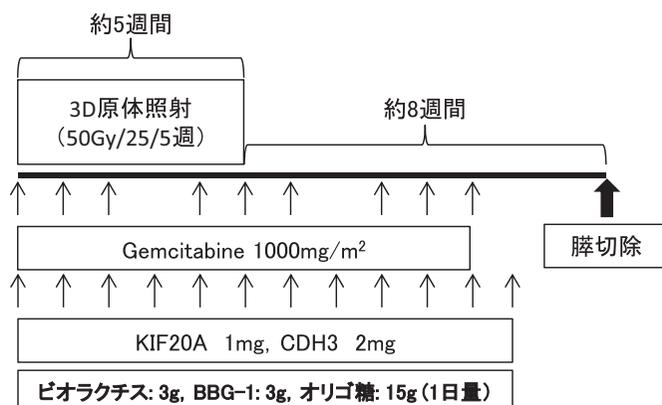
主要評価項目と副次的評価項目

主要評価項目はペプチドワクチン・シンバイオティクス併用術前 CRT の安全性と無再発生

存期間（DFS）とした。ペプチドワクチン投与の安全については HLA-A2402 陽性のペプチドワクチン・シンバイオティクス投与群と非 HLA-A2402 のシンバイオティクス投与群を比較検討する。シンバイオティクス投与の安全性については、シンバイオティクス投与全例と背景をマッチさせた Historical control（ペプチドワクチン・シンバイオティクス非投与の術前 CRT 症例）とを比較検討する。

副次的評価項目は以下の通りである：抗腫瘍効果（画像診断，病理組織学的診断），手術終了後の組織学的根治切除率，手術終了までの治療完遂率，術後ドレーン細胞診陽性率，局所再発率，肝再発率，遠隔転移率，術後合併症。

探索的付随研究の評価項目として以下のものを予定している：免疫学的検査（CTL 活性，皮膚反応，腫瘍浸潤リンパ球），腸管免疫（腸内細菌叢（PCR 法，FISH 法），粘膜下リンパ球分画，等），胆汁（細菌培養，細菌 PCR），門脈血（血液培養，エンドトキシン，細菌 PCR），便（便培養，有機酸，細菌 PCR，脂肪酸分画）。



gemcitabine (1000mg/m²), 放射線治療 (50Gy), ペプチドカクテル (KIF20A: 1mg, CDH3: 1mg) にシンバイオティクス (ビオラクチス, BBG-01, オリゴ糖) を併用して約3ヶ月の術前治療を行う。

図2 シンバイオティクス・ペプチドワクチン併用術前化学放射線療法の protocol

ペプチドワクチン

KIF20A は430個のアミノ酸から成る膜蛋白であり膵癌で高発現しているが，正常細胞では精巣以外では発現していない⁴⁾。本臨床研究では，ペプチドワクチンとして，RAB6KIFL (KIF20A) 由来で HLA-A*2402 拘束性のエピトープペプチドである KIF20A-A24-10-66 (KVYL RVRPLL) を用いる。CDH3 (P-Cadherin) は829個のアミノ酸から成る膜蛋白であり膵癌で高発現しているが，正常細胞では卵巣以外では発現していない⁵⁾。本臨床研究では，ペプチドワクチンとして，CDH3 (P-Cadherin) 由来で HLA-A*2402 拘束性のエピトープペプチドである CDH3-A24-10-807 (DYLNEWGSRF) を用いる。本試験では，これら2種類のペプチドを用いたペプチドカクテルを用いることとした。

投与方法とスケジュール

GEM : 1000mg/m²をD1, 8, 15 q28dで計9回投与する。

放射線 : 1日1回2.0Gy, 休祭日を除く連続25日間に合計50Gy

ワクチン: KIF20A, CDH3 から同定された HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドと IFA と混和し, 鼠径部あるいは腋窩部の1箇所にて皮下投与する。ペプチドの投与量は第I相臨床試験(ペプチド単剤投与)の結果より各々1mgとする。スケジュールは1週間に1回, 計4回投与を1クールとして3クールを施行する。

シンバイオティクス: 術前CRT開始から手術前日まで(約3ヶ月間), 経口にてビオラクチス(1g)3包(分3), BBG-01(1g)3包(分3), オリゴメイトS-HP15gを内服する。

手術療法・後治療

術前化学放射線療法終了後, 手術適格性を再評価し, 本療法終了日から原則として2~4週の間にて大阪府立成人病センターにて根治手術を施行する。手術適格性の再評価で切除不能と判断された症例に関しては, その時点で本臨床試験に基づくプロトコール治療は中止とするが安全性に関する評価を施行することとする。

予定症例数

シンバイオティクス・ペプチドワクチンを追加した術前CRT後に切除術を施行した症例を30例集積する予定とする。日本人の約60%がHLA-A2402であるとされており, 非HLA-A2402のシンバイオティクス併用術前CRT施行例は約20例のentryが想定される。

成 績

登録症例数

これまでに13例がentryし, 5例がHLA-A2402であったためペプチドワクチン・シンバイオティクス併用となり, 残りの8例はシンバイオティクスのみを併用し術前CRTを施行した。症例一覧を表2に示す。13例中12例で切除術を施行し得た(切除率:92%)。ペプチドワクチン・シンバイオティクス併用群全例(n=5)で切除術を施行しており, 全例でR0切除が得られた。病理組織学的効果判定ではpCR1例を含む4例で50%以上の腫瘍破壊(grade II b, III, IV)を認め, 良好な局所効果が得られた。

表2 症例一覧

年齢	性別	腫瘍部位	腫瘍径(mm)	cT	ペプチドワクチン併用	¹ 術式	² 治療効果
69	男	頭部	22	3	yes	PD	IIa
76	女	頭部	22	4	yes	PD	IIb
56	女	体部	10	3	yes	TP	III
78	男	頭部	30	4	yes	PD	IV
61	男	頭部	25	4	yes	PD	IIb
55	男	頭部	30	4	no	TP	未
63	女	頭部	19	3	no	PD	I
76	男	頭部	20	3	no	PD	IIb
55	女	頭部	21	3	no	PD	IIb
79	男	頭部	24	4	no	PD	IIb
70	女	頭部	13	3	no	PD	未
60	男	頭部	18	4	no	PD	未
78	女	体部	15	4	no	³ 非切除	n/a

¹術式:PD, 膵頭十二指腸切除;TP, 膵全摘。

²治療効果:Evans らの分類による。

³非切除:開腹時に肝転移を認め非切除。

術前治療中の主な合併症・栄養状態

ペプチドワクチン投与に伴う術前 CRT 中の有害事象：ペプチドワクチン投与に伴う有害事象としては Grade 2 の皮膚症状（発赤）を全例（5例）に認めたのみであった。

シンバイオティクス投与に伴う術前 CRT 中の有害事象：本試験は未だ予定症例数に達していないため、シンバイオティクス併用術前 CRT の安全性についての比較評価は行えないが、ステント挿入症例で「ステント閉塞」が頻発したためシンバイオティクス併用例13例の時点で、tentative にシンバイオティクス非施行の historical control（2010年に当センターで術前 CRT を施行した膵頭部癌症例：n=31）と比較検討した。主な有害事象・栄養状態（アルブミン値）については両群間に大きな差を認めなかった（表3）。しかし、胆管ステント挿入例（シンバイオティクス併用：n=8, historical control：n=8）中、シンバイオティクス併用群では8例(100%)で術前 CRT 中に胆管ステント閉塞を来たしステント交換を行っていたが、historical control では3例（38%）であった（表4）。

表3 術前治療中有害事象・栄養状態の変化

	シンバイオティクス	
	施行 (n = 13)	非施行 (Historical control) (n = 31)
白血球減少		
Grade 0-2	4	24
Grade 3	9	6
Grade 4	0	1
血小板減少		
Grade 0-2	11	31
Grade 3	2	0
Grade 4	0	0
消化器症状		
Grade 0	7	12
Grade 1	4	13
Grade 2	2	6
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
血清アルブミン値		
術前 CRT 開始前	3.7±0.45	4.1±4.5
術前 CRT 終了後	3.5±0.56	3.7±0.42

表4 スtent閉塞

	シンバイオティクス	
	施行 (n = 8)	非施行 (Historical control) (n = 8)
胆管stent閉塞		
あり	8	3
なし	0	5

治療成績

未だ予定された症例数，観察期間に達しておらず，予後に関する解析は施行していない。

考 按

シンバイオティクスは，腸管細菌叢のバランスを改善する微生物（乳酸菌等）である probiotics と，probiotics の増殖を促進する物質である prebiotics（オリゴフルクトース等）を組み合わせたものである。シンバイオティクス投与により正常腸管細菌叢が維持でき，免疫学的・栄養学的効果があると考えられており，major surgery 周術期の感染症を減少させることが報告

されている⁶⁾。KIF20A, CDH3 を用いたがんペプチドワクチンに関しては、これまでに実施された切除不能膵癌症例を対象とした第 I 相試験にて重篤な有害事象は認められず、これらのペプチドワクチン療法の安全性は確保されている。

HLA-A2402 症例が偶然少なかったこともあり、これまでにペプチドワクチン・シンバイオティクス併用術前 CRT の切除例は 5 例のみであったが、pCR を 1 例含む 4 例で 50% 以上の腫瘍破壊が得られており良好な効果が期待される。一方、胆管ステント挿入症例でステント閉塞を来すという、全く予期していなかった有害事象が明らかとなった。シンバイオティクスに用いるビオラクトス、BBG01 は生菌を含む粉末であり、これらが溶解せずに十二指腸を通過する際に胆管ステントに付着し閉塞を来したと考えられる。これらに基づき、現在は胆管ステント挿入症例の entry は行っていない (protocol 変更)。一方で、腸溶性カプセルを用いて投与が可能かどうかの検討を行っている。

おわりに

シンバイオティクス・ペプチドワクチン併用術前 CRT は良好な治療効果が期待されるが、胆管ステント挿入例では投与方法の再検討が必要と考えられる。

最後に本臨床試験にご理解頂き、多大なご支援を頂きましたがん集学的治療研究財団の皆様 に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Ohigashi 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**(1) : 88-95, 2009.
- 2) Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* **78**(1) : 67-73, 2000.
- 3) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al. Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2009.
- 4) Taniuchi K, Nakagawa H, Nakamura T, et al. Down-regulation of RAB6KIFL/KIF20A, a kinesin involved with membrane trafficking of discs large homologue 5, can attenuate growth of pancreatic cancer cell. *Cancer Res* **65**(1) : 105-12, 2005.
- 5) Imai K, Hirata S, Irie A, et al. Identification of a novel tumor-associated antigen, cadherin 3/P-cadherin, as a possible target for immunotherapy of pancreatic, gastric, and colorectal cancers. *Clin Cancer Res* **14**(20) : 6487-95, 2008.
- 6) Sugawara G, Nagino M, Nishio H, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* **244**(5) : 706-14, 2006.

I b2- II b 期子宮頸がん患者に対する Cisplatin + dose dense Paclitaxel (Dose dense TP) による周術期化学療法の臨床 第 II 相試験 S ankaï Gynecology Study Group (SGSG)

谷岡 真樹*

要旨 Dose dense paclitaxel を用いる化学療法と広汎子宮全摘による集学的治療により、様々に毒性を生じる放射線治療を省略した上で、欧米で標準的な化学放射線併用療法を凌駕する予後を残す。周術期に Cisplatin + dose dense Paclitaxel (ddTP) 術前 3, 術後 2 コースを行う。2010年 6 月から 2012年 6 月まで 51 名を登録、50 名が評価可能であった。ddTP3 コースによる術前化学療法による奏効率 94%, 病理学的完全寛解 28% であったが、過去の臨床試験報告の中で最も優れている。術前 3 コース, 術前術後 5 コース完遂率は各々 98%, 69% であった。Grade 4 の有害事象は過敏性反応 (1 名, 治療中止), 好中球減少性発熱 1 名, 低ナトリウム血症かつ敗血症 1 名。Grade 3 の有害事象は好中球減少 (16 名), 白血球減少 (6 名), 悪心 (6 名), 食欲不振 (5 名), 疲労 (3 名), 下痢 (2 名) と十分忍容性があった。現在術前 ddTP 後の手術病理所見により術後化学療法を省略する新たな試験を遂行しており、将来的に化学放射線併用療法との第 III 相試験を行う。

はじめに

原発巣が 4 cm を超える子宮頸がん I - II 期症例 (bulky I / II 期) は I - II 期全体の約 20% を占め、その 5 年生存率は約 50 - 65% であり、II b 期であれば原発巣 4 cm 以下でも 5 年生存率が 50% 台前半である。子宮頸癌全体では 5 年生存割合 65% 前後であり、欧米において標準療法である化学放射線療法 (concurrent chemoradiation 以下 CCRT) を導入してからも過去 25 年間で向上していない上に、手術を大きく凌駕する治療効果は得られておらず、子宮頸癌の治療成績の向上のため一層の治療開発が必要である。術前化学療法と手術による集学的治療は化学放射線療法との比較がなされておらず依然として標準的治療とはみなされていない。そこで 2002 年より European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) において I B2 - II B 期患者を対象に標準治療である化学放射線同時併用療法と術前化学療法後手術を比較する無作為化比較試験 (EORTC55994) を継続中 (2012 年 11 月時点では結果未公表) である。この試験では CDDP を最低 25mg/m² per week, 計 225mg 以上投与することとされている。この試験の結果次第で術前化学療法が I b - II b 期子宮頸癌に対する初回治療として標準療法となる可能性は残されている。

2008 年の American Society of Clinical Oncology において進行再発子宮頸癌を対象とした、Paclitaxel, トポテカン, ゲムシタピンとビノレルピンをそれぞれ Cisplatin と併用する臨床試験 GOG204 ではどの群も Cisplatin (50mg/m²) + Paclitaxel (135mg/m²/24hrs) に対する優越性

* 兵庫県立がんセンター 腫瘍内科

を示せなかった¹⁾。よって Cisplatin + Paclitaxel は現状においては子宮頸癌に対する化学療法において最も期待できるレジメンのひとつと言える。さらにⅡ - Ⅳ期卵巣癌に対する Conventional TC (Carboplatin + Paclitaxel) と Dose-Dense TC (Carboplatin + weekly Paclitaxel) のランダム化比較試験 JGOG3016 においては、無増悪生存期間 (17.1 vs. 27.9ヶ月)、2年生存率 (77.7% and 83.6%) といずれも Dose-Dense TC が有意差を持って優れていた。好中球減少性発熱、神経毒性に大きな差はなかった²⁾。また乳がんの術後補助療法として PTX の triweekly (175mg/m²) vs. weekly (80mg/m²) 投与の各 Arm 1200名以上の大規模比較試験では、有意差を持って Weekly 投与が優れており、無病生存期間、全生存期間の hazard ratio はそれぞれ 1.27, 1.32であった。Grade 3-4 の神経毒性は 5% 対 8% と大きな差はなかった³⁾。このことから、化学療法の key drug が CDDP である子宮頸癌に対して Cisplatin + dose dense Paclitaxel 併用療法は、現在最も期待できる Cisplatin + triweekly Paclitaxel 療法の効果を凌駕し、副作用は許容範囲内にとどまる可能性が十分にある。

2003年に Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Meta-analysis Collaboration group が18の術前化学療法後の放射線治療に関する臨床試験を解析し、Cisplatin $\geq 25\text{mg/m}^2$ per week または chemotherapy cycles ≤ 14 days での臨床試験においては生存期間の延長を示唆した⁴⁾。今回の試験でも、Cisplatin の投与量は上述の meta-analysis で推奨された 25mg/m^2 per week 以上とし、子宮頸癌に対して使用された実績のある triweekly 75mg/m^2 を採用した。またコース数については上述の大規模第Ⅲ相試験⁵⁾で推奨される Cisplatin 計 225mg 以上投与のため 3 コースとした。以上の背景から、兵庫県立がんセンターにて術前 Dose dense TP 療法 (Cisplatin 75mg/m^2 triweekly + Paclitaxel $60\text{-}80\text{mg/m}^2$ weekly q3weeks) 計 3 コースの第Ⅰ相試験 (計12名) を行い Paclitaxel 80mg/m^2 を推奨用量とした。奏効率は100%であり、2名が手術時病理学的完全寛解であった。この良好な成績から術後補助療法は dose dense TP2 コースとし、原則として毒性の強い放射線治療を省略する治療体系とし Sankai Gynecology Study Group (SGSG) において第Ⅱ相試験を施行した。

対象と方法

対象の適格条件、除外条件を表1に示す。

表1 適格条件と除外条件

適格条件

- 1) 原発巣が組織診にて子宮頸がんと確認されている患者（組織型を問わない）
- 2) 臨床進行期 I b2, 原発巣 4 cm 以上の II a 期, II b 期であり, かつ腹部 CT または PET-CT にて明らかな傍大動脈リンパ節腫大や遠隔転移のない患者
- 3) 登録日時点の年齢が 20 歳以上, 70 歳以下の患者
- 4) PS (ECOG 基準) が 0 ~ 2 の患者
- 5) 前治療のない患者 (初回治療であること)
- 6) 主要臓器 (骨髄, 心, 肺, 腎など) に高度な障害がなく, かつ登録前 7 日以内の臨床検査値が以下の基準を満たす患者
 - ①好中球数 : 1,500/mm³以上
 - ②血小板数 : 10×10⁴/mm³以上
 - ③ヘモグロビン : 9.0g/dL 以上
 - ④AST (GOT) : 施設正常上限の 3 倍以下
 - ⑤総ビリルビン : 1.8mg/dL 以下
 - ⑥血清クレアチニン : 1.5mg/dL 以下
 - ⑦Ccr ≥ 60ml/min Ccr は Cockcroft-Gault の式を用いる (実測値は使用しない)
 女性: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\} \times 0.85$
- 7) 本試験登録前に患者本人による署名, 日付が記載された同意文書を得られた患者

除外条件

- 1) 他の治験薬, フェニトインまたはフルシトシンを常用している患者
- 2) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する者, およびシスプラチン, パクリタキセルに対し過敏症の既往歴のある患者
- 3) 多量のがん性腹水, または腸管麻痺, 腸閉塞を有する患者
- 4) 活動性の感染症を有する患者
- 5) 末梢神経障害を有し, 日常生活に支障のある患者
- 6) 不安定狭心症, または, 登録日前 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往のある, または治療を有する重篤な不整脈を合併している患者
- 7) 明らかな間質性肺炎または肺腺維症を有する患者
- 8) 活動性の重複癌を有する患者 (同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし, 局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。)
- 9) 重篤な合併症 (コントロール不良の糖尿病または高血圧, 出血傾向) のある患者
- 10) 妊娠中, 授乳中または妊娠の可能性のある者, 又は避妊の意思のない患者
- 11) 精神病または精神症状を合併しており, 試験への参加が困難と判断される患者
- 12) ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている患者
- 13) 両側水腎症を有する患者 (尿管ステントや腎瘻により改善していれば登録可)
- 14) その他, 担当医師が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した患者

方法：化学療法（シスプラチン+パクリタキセル），3週ごと，術前3コース術後2コース。2-5コース目の化学療法を行う場合，コース開始規準を満たすことを確認した上で投与を行う。原則として3コース終了まで治療を行うが，PDまたは治療継続が困難となる有害事象が発現した場合は3コース実施せずに手術療法に移行してもよい。標準術式は広汎子宮全摘術（所属リンパ節である骨盤リンパ節郭清を含む）を施行し，傍大動脈リンパ節郭清は施行しない。尚，制吐剤として Aprepitant の使用を強く推奨する。

Cisplatin :	75 mg/m²	day1	
Paclitaxel :	80 mg/m²	day1,8,15	q3weeks

治療体系を図1に示す。

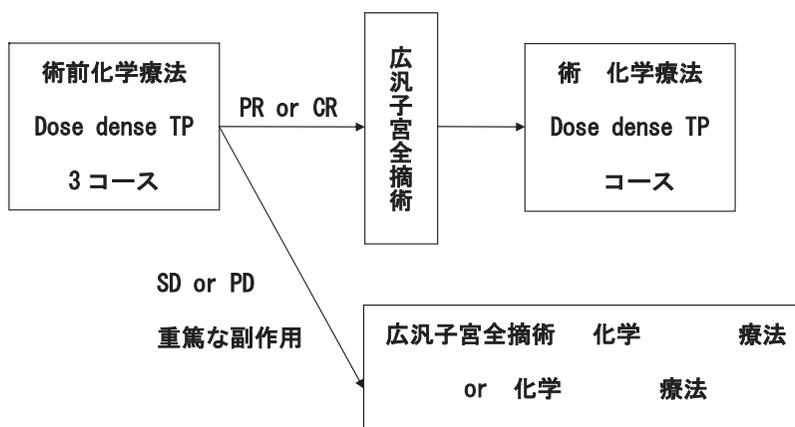


図1 治療アルゴリズム

治療アルゴリズム：

① 術前 Dose dense TP により PR または CR が得られた場合

術前化学療法を3コース完遂後原則として6週間以内に広汎子宮全摘術（骨盤リンパ節郭清を含む）を施行する。

- 1) 術後断端陰性かつ残存病変のない場合は術後6週間以内に Dose dense TP 療法を開始し，2コース追加し治療終了とする。
- 2) 術後に切除断端陽性もしくは明らかな残存病変のある場合，術後化学療法 Dose dense TP2 コースも選択可能であるが，各施設の判断により標準的な CCRT を選択することを許容する。

② 術前 Dose dense TP により PD または3コース後に SD となった場合

- 1) 可能な限り速やかに広汎子宮全摘術（骨盤内リンパ節郭清を含む）を施行する。術後補助療法は術後6週間以内に Dose dense TP2 コースも選択可能であるが，各施設の判断

により，標準的な骨盤放射線治療もしくは CCRT の選択を許容する。

2) 広汎子宮全摘術施行が困難であった場合は，標準的な CCRT を施行し，放射線治療に関しては骨盤外照射と腔内照射またはブースト照射を行う。

③ 術前 Dose dense TP により重篤な有害作用を認め化学療法の継続困難であった場合

有害事象からの回復を待ち，速やかに広汎子宮全摘術（骨盤リンパ節郭清を含む）を施行する。術後補助療法は標準的な骨盤放射線治療を選択する。

評価指標：プライマリーエンドポイント：無再発生存（2年 DFS）

セカンダリーエンドポイント：術前化学療法における奏効率，病理学的完全奏効割合，安全性，全生存期間（2年 Overall Survival, OS），有害事象，再発部位

予定症例数：50例 2010年6月より登録2年追跡2年，計4年間

成 績

表2 患者背景

登録:	51名
評価可能:	50名
年齢中央値:	52(30-70)歳
PS:	0-1
病期: Ib2期	14名
IIa期	3名
IIb期	34名
組織型:	
扁平上皮癌	41名
腺癌	7名
腺扁平上皮癌	2名
小細胞癌	1名

2010年6月より2012年6月までに51名登録し，50名が評価可能であった。患者背景を表2に示す。2012年11月21日現在観察期間中央値は約18か月であり，プライマリーエンドポイントである2年無再発生存期間は示すことができない。ただ，現時点で再発は3名であり，良好な成績が十分に期待できる。セカンダリーエンドポイントとしての術前化学療法における奏効率は94%，病理学的完全奏効割合は28%であった。治療中止術前3コース，術前術後5コース完遂率は各々98%（50/51名），69%（35/51名）であった。Grade4の過敏性反応を生じ1コース目

1日目で中止した1名を除き、途中中止はすべて4-5コース目であった。その内訳は、①病理学的完全奏効またはそれに近い奏効にて術後化学療法中止を希望した（6名）、②倦怠感、嘔気等有害事象にて4または5コース目で途中中止（5名）、③病理学的完全奏効でかつ術前化学療法の有害事象により患者が術後化学療法を中止した（2名）、④術後断端陽性のため術後に放射線化学療法を施行した（1名）、⑤手術不能となり放射線化学療法を施行した（1名）であった。5%以上の患者に生じた血液毒性を表3に、非血液毒性を表4に示す。Grade4の有害事象は過敏性反応（1名、治療中止）、好中球減少性発熱1名、低ナトリウム血症かつ敗血症1名であった。Grade3の有害事象は好中球減少（16名）、白血球減少（6名）、悪心（6名）、食欲不振（5名）、疲労（3名）、下痢（2名）と十分忍容性があった。

表3 血液毒性

n = 51	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
白血球減少	20	21	6		47
好中球減少	14	18	16	1	49
Hb 減少	10	30	3		43
血小板減少	3				3

表4 非血液毒性（5%以上の患者に生じた有害事象を示す）

	Grade 1	Grade2	Grade3	Grade4	Total
脱毛	3	47			50
悪心	10	33	6		49
食欲不振	19	21	5		45
感覚性神経障害	23	14	1		38
疲労	18	16	3		37
運動性神経障害	14	9	1		24
嘔吐	5	12			17
口内炎	14	2			16
GPT上昇	12	3			15
筋肉痛/関節痛	10	4			14
GOT上昇	11		1		12
感染*		11		1	12
皮疹/落屑	9	1			10
クレアチニン上昇	3	4			7
下痢	2	2	2		6
低ナトリウム血症	1		1	1	3

*膀胱炎 5、感冒 2、敗血症 1、術後骨盤リンパのう胞感染 1、蜂窩織炎 1、腎盂腎炎 1、部位不明 1

考 察

本試験の有効性として、過去の主な臨床試験との比較を表5に示す。本試験の術前化学療法における94%の奏効率は、28%の病理学的完全奏効割合はこれまでの臨床試験の報告の中で最も高い。また Grade 3 以上の副作用は少なく、忍容性も十分にあると考えられる。

一方、術前3コース、術前術後5コース完遂率は各々98%、69%であり、術後4、5コースの省略、途中中止が認められた。術後は膀胱炎を生じやすくまた腹部手術後のため化学療法による倦怠感、嘔気を生じやすい、このことが5コース完遂率が術前3コースと比較して低い原因として考えられる。またもうひとつの原因として術前化学療法病理学的完全奏効を達成した場合、術前3コースでの副作用を考え治療中止を希望される症例が認められた。

現在術前 ddTP 後の手術病理所見により術後化学療法を省略、新たな試験を遂行している。その試験の成績が今回と同等以上であれば、化学放射線療法の効果を凌駕し、副作用の少ない治療として化学放射線併用療法との比較第Ⅲ相試験を行う。

表5 主な術前化学療法の臨床試験とその有効性

	Regimen	No. of Cycles	Stage	N	RR (%)	pCR (%)
Zanetta (1998)	CDDP(50-75) + PTX(175)+IFM(5000)	3	Ib2-IVa	38	84	16
Agostino (2002)	CDDP(100) + PTX(175) +EPI(100)	2-3	Ib2-IIb	32	88	3
Buda (2005)	CDDP(75) + PTX(175)+IFM(5000)	3	Ib2-IVa Only SCC	96	88	20
	CDDP(75) +IFM(5000)	3	Ib2-IVa Only SCC	108	73	9
Eddy (2007)	CDDP(50) + VCR (1) q2wks	3	Primary≥4cm	145	-	5
Bae (2008)	CDDP(60) + ETOP(100) q2wks	3	Ib2-IIb	99	70	1
SHOJI (2010)	CDDP(70) +CPT-11(70, day1,8)	2	Ib2-IIb	15	87	-
Ying (2011)	CDDP(60) +CPT-11(60, day1,8)	2	Ib2-IIb	60	65	10
Manci (2011)	CDDP(75) +Topotecan(0.8, 3days)	3	Ib2-IIIb	46	90	16
Angioli (2012)	CDDP(100) + PTX(175)	3	Ib2-IIb	115	87	14
<i>Current study</i>	<i>CDDP(75) + PTX(80, day1,8,15)</i>	<i>3</i>	<i>Ib2-IIb</i>	<i>50</i>	<i>94</i>	<i>28</i>

カッコ内の単位は mg、特に記載のないものは3週毎投与

おわりに

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

文 献

- 1) B. J. Monk MS, D. S. McMeekin, D. E. Cohn, L. Ramondetta, C. H. Boardman, J. Benda ,
Abstract : , Background : A prior GOG phase III study of CIS versus CIS + paclitaxel (PC)
indicated that PC is superior in terms of response rate (RR 36% vs 19%. *J ClinOncol*
26 : 2008 (May 20 suppl ; abstr LBA5504).
- 2) S. Isonishi, M. Yasuda, F. Takahashi, et al. Randomized phase III trial of conventional pacli-
taxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-
TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal can-
cer : Japanese Gynecologic Oncology. *J ClinOncol* **26** : 2008 (May 20 suppl ; abstr 5506).
- 3) Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of
Breast Cancer. *Engl J Med* 2008 ; **358** : 1663 - 71.
- 4) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collabora-
tion. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer : a systematic review
and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 1
2003 ; **39** : 2470 - 86.
- 5) Gonzalez-Martin A, Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A, Chiva
LM. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carci-
noma. *GynecolOncol* 12008 ; **110** : S36 - 40.

高齢者にやさしい乳癌ホルモン治療に向けて

本間 尚子*, 村山 繁雄*, 佐治 重衡**

要旨 我々はこれまでの検討で、アロマターゼ阻害剤 (AI) は全身エストロゲンレベルを犠牲にするかたちで乳癌抑制作用を発揮すると推察してきた。エストロゲンは全身の機能維持に重要なため、全身状態の衰えた高齢乳癌患者では AI の副作用が懸念される。今回、AI と認知機能の関係に着目し、乳癌術前 AI 療法群の AI 投与前後の血液、およびアルツハイマー病 (AD) 群/対照群の前頭葉組織について、LC-MS/MS 法を用いた各種性ホルモン濃度測定を行った。AI 投与前血液、脳組織とも、エストロゲン濃度は BMI と正の相関関係にあったが、特に脳組織での関係が明瞭だった。一方、AI は推察通り、血中エストロゲン濃度を極限まで低下させていた。また、AD 群は対照群に比し BMI が低く、脳中エストロゲン濃度平均値も 1/4 ~ 1/3 程度だった。AD と低 BMI の関係が報告されているが、両者の間にエストロゲンが介在する可能性が示された。全身のエストロゲン不足と認知機能障害の関係を示唆するもので、全身エストロゲンレベルを極限まで低下させる AI は、認知機能には不利と考えられる。

はじめに

本邦では近年、社会の急速な高齢化、食生活の欧米化により、高齢者乳癌が急増している。しかし乳癌では、「閉経後」という括りでの研究は多いものの、「高齢者」に重点を置いた研究は極端に少ない。癌研究の多くは予後の改善を目的とするが、代謝機能の低下した高齢者では、癌予後よりも副作用の問題が深刻なことが多い。乳癌の多くはエストロゲンによる増殖刺激を受けるため、抗エストロゲン療法が施行される。高齢乳癌患者に対するホルモン療法は通常、一般の閉経後女性に対するものと同じだが、老年期女性の各種臓器の機能維持にはエストロゲンが重要とされており、ホルモン療法の作用機序によっては、高齢者には負担が大きい懸念もある。

古典的内分泌学 (endocrinology) では血中の活性型ホルモン濃度が着目されてきた。しかし近年、血中の不活化型ホルモンが末梢組織局所で活性化され作用するという intracrinology の概念が発達し (図 1)¹⁾、標的臓器局所の活性型ホルモン濃度が重視されている。卵巣のエストロゲン産生能が低下した閉経後女性の乳癌においても、血中エストロゲン濃度に比し、乳癌組織中エストロゲン濃度は圧倒的に高く、乳癌局所でエストロゲンを産生・代謝する酵素群の働きが注目された (図 2, 淡灰部)¹⁾。中でもエストロゲン合成の律速段階を担うアロマターゼ (副腎・卵巣由来のアンドロゲンをエストロゲンに転換する酵素) は最重要とされ、この概念が現在、ホルモン依存性閉経後乳癌に対し標準化されているアロマターゼ阻害剤 (AI) 投与²⁾の根幹をなしている。

* 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学

** 京都大学大学院医学研究科 標的治療腫瘍学講座

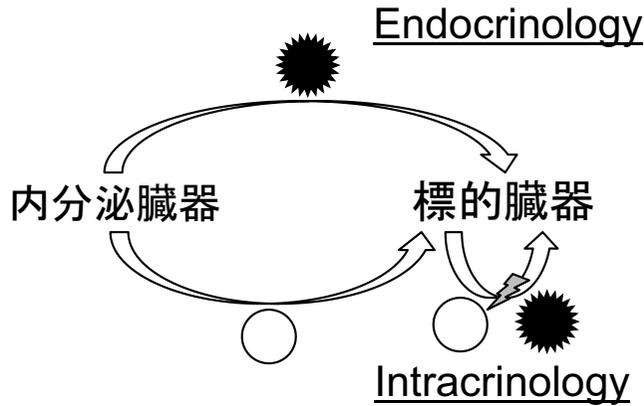


図1 Endocrinology と Intracrinology

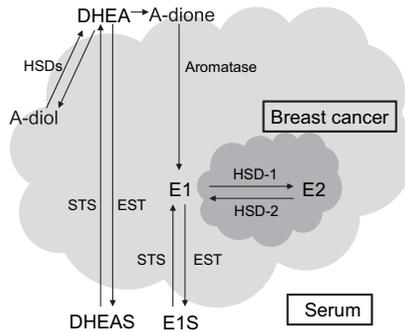


図2 閉経後乳癌組織中ホルモン代謝（淡灰部：従来の概念、濃灰部：新しい概念）

一方、我々が、閉経後乳癌患者血中および乳癌組織中の各種性ホルモン濃度を、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS法）を用いて精密に系統的に解析した結果、最強のエストロゲンである estradiol (E2) の乳癌組織中濃度は血中よりずっと高かったが、estrone (E1) 濃度は血中でも乳癌組織と大差ない高レベルに保たれていることがわかった（図3）³⁾。E1, E2の微量識別定量が可能なLC-MS/MS法により明白となった結果だが、閉経後乳癌組織中に大量に存在するアロマターゼが、エストロゲンの局所産生を促進しているとの従来の概念を支持する結果ではなく、むしろ全身レベルのアロマターゼの作用の重要性を示唆する意外なものだった（図2、濃灰部）。裏を返せば、AIが乳癌抑制作用を発揮するには、まず全身レベルでエストロゲンを低下させる必要があることを示唆するもので、全身レベルの副作用が強く表れた患者に、乳癌抑制作用が高かったとする過去の報告⁴⁾を裏付けるものでもある。

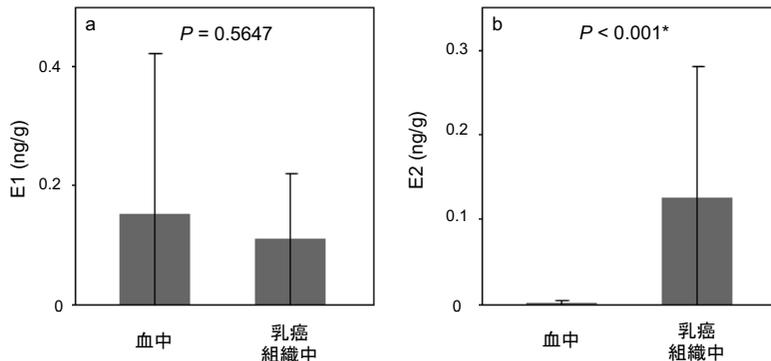


図3 閉経後乳癌患者血中・癌組織中エストロゲン濃度比較
(E1, estrone, a; E2, estradiol, b. 文献3より)

エストロゲンは各種臓器の機能維持に重要とされている。多くの研究により、エストロゲン不足状態と骨粗鬆症の関係が明らかとなっている⁵⁾。認知機能に関しては、実験的に、エストロゲンによる神経保護作用が報告されている⁶⁾。エストロゲンによるアルツハイマー病抑制効果についての症例ないし疫学的報告もあるが⁷⁾⁻⁹⁾、否定的な報告もあり¹⁰⁾、臨床的コンセンサスには至っていない。我々は、AIによる認知機能低下が疑われる症例を少なからず経験しているが、認知機能低下は高齢者の quality of life を著しく障害しかねないため、AIと高齢者認知機能の関係を正確に把握する必要があると考えた。その研究の一環として今回、AI投与前後の血中性ホルモン濃度や、認知症の代表であるアルツハイマー病 (AD) 症例群/対照群の脳組織中性ホルモン濃度を測定し、系統的解析を行った。

対象と方法

I. 乳癌術前 AI 療法群における血中性ホルモン濃度

乳癌術前 AI (exemestane) 療法群56人の AI 投与前, AI 投与開始4週後, 同24週後の血液サンプル対し, E1, E2, dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione (A-dione), androstenediol (A-diol) の測定を LC-MS/MS 法で行った。AI 投与前血中性ホルモン濃度と body mass index (BMI) との関係も解析した。

II. 高齢女性脳組織中性ホルモン濃度

東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンクに保存されている検体を用いた。認知機能が障害される代表的疾患であるアルツハイマー病 (AD) 症例群および対照群, 各5例の前頭葉組織について LC-MS/MS により E1, E2, DHEA, A-dione, A-diol の測定を行った。これらの性ホルモン濃度と body mass index (BMI) との関係も解析した。

III. LC-MS/MS 法

血清およびホモジネートした組織に一定量の内部標準物質を添加し, 陰イオン交換固相抽出

カラムにより，estrogen 画分と androgen 画分に分離し，各々，3-ベンジル-17-ピリジン誘導体およびピコリン酸誘導体とした後，適切な逆相固相カラムで精製，LC-MS/MS 測定に供する。測定はあすか製薬メディカルにて行った。

結 果

I. 乳癌術前 AI 療法群における血中性ホルモン濃度測定結果

AI 投与前血中 E2 濃度と BMI は正の相関 ($P=0.004$ ，図 4)，E1 濃度と BMI は正の相関傾向を示した ($P=0.135$)。ほとんどの症例で，AI 投与開始 4 週後，血中 E1 および E2 濃度が激減し，24 週後には測定限界値未満となっていた。アンドロゲン (DHEA A-dione A-diol) ではこのような現象は見られなかった。

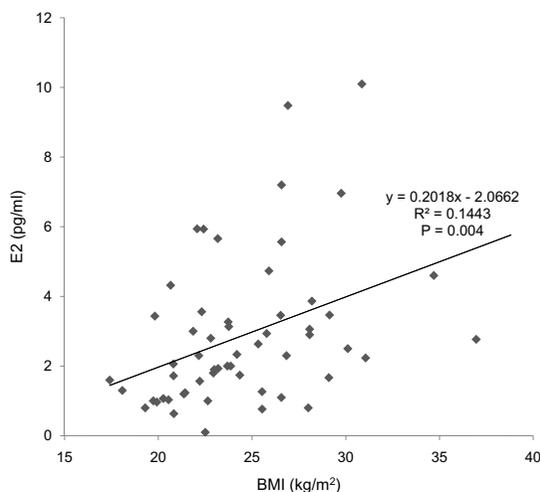


図 4 乳癌術前アロマトラーゼ阻害剤 (AI) 療法群における body mass index (BMI) と AI 投与前血中 estradiol (E2) 濃度の関係

II. 高齢女性脳組織中性ホルモン濃度測定結果

AD 症例群脳組織中 E1 および E2 平均濃度は対照群の各々約 1/4 および 1/3 だったが，有意差はなかった (図 5 b)。一方，AD 症例群の平均 BMI は対照群よりも有意に低かった ($P=0.0206$ ，図 5 a)。AD 症例群・対照群，合わせて 10 例について，E1 および E2 濃度と BMI の関係を調べたところ，明瞭な正の相関が認められた (図 6 a)。アンドロゲンではこのような現象は見られなかった (図 5 c，図 6 b)。

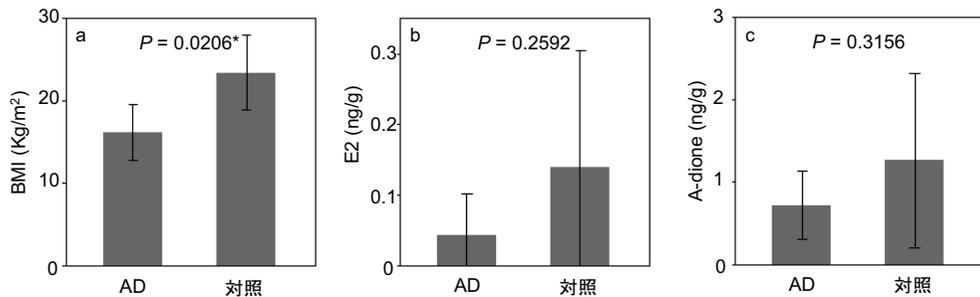


図5 アルツハイマー病 (AD) 症例群と対照群の body mass index (BMI, a) および前頭葉組織中 estradiol 濃度 (E2, b)、前頭葉組織中 androstenedione 濃度 (A-dione, c) の比較

考 按

乳癌術前 AI 療法群についての検討から、AI 投与前血中エストロゲン濃度は BMI と正に相関することがわかった (図 4)。アロマトーゼは脂肪組織に多く存在するため、肥満女性では血中エストロゲン濃度が高いことが疫学的に知られている¹¹⁾。血中エストロゲン濃度高値は、肥満女性に閉経後の乳癌や子宮体癌が多いことの原因ともされている。今回の結果は過去の報告と矛盾しないものである。

一方、半年間の AI 投与によりほとんどの症例で、血中エストロゲン濃度が測定限界値未満に低下することがわかった。これまで我々は、閉経後乳癌患者血中および乳癌組織中 E1 濃度の比較 (図 3) により、「AI は、乳癌局所でなく、全身のエストロゲンレベルを低下させることにより効用を示す」と推察してきたが (図 2, 濃灰部)³⁾、この推察が正しいことが証明された。

以上のように、AI は全身のエストロゲンレベルを極限まで低下させることがわかったが、骨密度と異なり、AI の認知機能への影響についての客観的評価はこれまでほとんどなされていない。エストロゲンと認知機能の関係を調べる研究の一環として、AD 群と対照群の前頭葉組織中エストロゲンレベルを比較したところ、AD 群では有意差はないものの対照群に比し、エストロゲンレベルが低いことが分かった (図 5 b)。一方、AD 群の BMI が対照群よりも有意に低いこと (図 5 a)、および、脳組織中エストロゲンレベルが BMI と明瞭に関係していることが観察された (図 6 a)。AD と低 BMI の関係が報告されている¹²⁾。その理由はこれまで不明だったが、今回観察された、BMI と前頭葉組織中エストロゲン濃度の関係は、AD と低 BMI の間にエストロゲンという因子が介在している可能性を示唆するものである。すなわち、BMI 低値群では脳組織中エストロゲン濃度が低く、それにより神経保護作用が十分機能せず、AD が発生しやすくなるのかもしれない。

AD とエストロゲンの関係については、かつて、ホルモン補充療法を受けた女性で AD 発生が減少したとの疫学的報告を受け注目を浴びたが⁸⁾⁹⁾、その後、否定的な報告も出され¹⁰⁾、コンセンサスには至っていない。ただ、これまでの疫学的研究で調べられているのは血中エストロゲン濃度であり⁸⁾、脳組織について調べられることはほとんどなかった。図 4 と図 6 a を比較してもわかるように、脳組織の方が血液よりも BMI とエストロゲンの関係が明瞭で、また、

- 3) Honma N, Saji S, Hirose M, et al : Sex steroid hormones in pairs of tumor and serum from breast cancer patients and pathobiological role of androstene-3beta, 17beta-diol. *Cancer Sci* **102** : 1848 – 1854, 2011.
- 4) Coleman RE : Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer* **97** : 880 – 886, 2003.
- 5) Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, et al : Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* **1** : 1038 – 1041, 1976.
- 6) Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, et al : Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* **4** : 447 – 451, 1998.
- 7) Fillit H, Weinreb H, Cholst I, et al : Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* **11** : 337 – 345, 1986.
- 8) Manly JJ, Merchant CA, Jacobs DM, et al : Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *Neurology* **54** : 833 – 837, 2000.
- 9) Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al : Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* **348** : 429 – 432, 1996.
- 10) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al : Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA* **289** : 2651 – 2662, 2003.
- 11) Mahabir S, Baer DJ, Johnson LL, et al : Usefulness of body mass index as a sufficient adiposity measurement for sex hormone concentration associations in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15** : 2502 – 2507, 2006.
- 12) Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, et al : Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* **65** : 892 – 897, 2005.

チロシンキナーゼ阻害剤による分子遺伝学的寛解達成後のチロシンキナーゼ阻害剤投与中止に関する検討

松木 絵里*

要旨 慢性期慢性骨髄性白血病の予後はチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である imatinib の導入により著明に改善した。従来は良好な治療効果を維持するためには imatinib の生涯にわたる内服が必要と考えられていたが、近年、分子遺伝学的完全寛解 (CMR) が維持されている症例の一部に、imatinib 服用中断が可能な症例があることが明らかとなった。本研究では CMR が2年以上得られている日本人患者で TKI 中止の可能性を前向きに検討した。報告時点で40例の患者が登録されており、観察期間中央値は15.5か月であった。18例が TKI による治療を再開されており、12か月時点での推定無治療生存率は55.4%であった。治療中止前に長期の CMR が得られていることが有意に無治療生存率を高めることが明らかとなった。無治療生存期間に寄与する因子の同定を含め、結論を得るためには更なる観察および症例の集積が必要である。

はじめに

慢性期慢性骨髄性白血病 (CML) の治療成績はチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である imatinib の導入により著明に改善した。従来は同種造血幹細胞移植が治療の第一選択とされていたが、年齢による適応制限、移植関連合併症による早期死亡と QOL の低下がその成功を妨げる大きな問題であった。しかし、imatinib による内服治療によって、より多くの患者に移植で得られる以上の長期生存が得られること、そして移植と比較してより安全に治療を遂行できることが明らかとなり、imatinib は慢性期 CML の治療の第一選択となった¹⁾。

Imatinib は CML の病因である bcr/abl 遺伝子の作用を抑制することにより腫瘍細胞を分子遺伝学的方法を用いても検知不能な域まで減らすことが可能な画期的な薬剤であるが、治療早期に薬剤を中止すると CML が再発することが明らかとなり、長期に内服を継続することが必要とされた。しかし、imatinib の長期内服は造血抑制、筋肉痛、結膜出血、顔面浮腫などの不快な副作用を伴うのみならず、薬剤の経済的な負担、あるいは催奇形性を有することから挙児希望の若年患者において妊娠を制限する必要性があるなどの様々なデメリットも存在する。これまでに報告されているいくつかの症例報告で imatinib の中止にても病気の再発を認めない症例が一部存在することが示唆されている²⁾。さらに、imatinib によって2年以上定性 PCR によって CML 細胞が検知できない状態 (分子遺伝学的完全寛解; CMR) が維持できた患者において imatinib を中止すると、その約半数の症例で2~3年間無治療で同様の状態が維持できることが70数名を対象とした前方視的臨床研究より確認されている³⁾。これらすべての症例において、imatinib の中止が致命的となった報告はなく、早期に再開することで全例で再び CMR が得ら

*慶應義塾大学 医学部 血液内科

れている。

そこで、本研究では TKI の内服で 2 年以上 CMR を維持している日本人患者で同意の得られた患者を対象とし、現在内服している TKI の内服を中止し、治癒が得られる可能性、およびその患者背景を検討した。

対象と方法

慶應義塾大学病院血液内科で CML に対して TKI による治療を受けている患者のうち、以下の選択基準を見出し、除外基準に抵触しない患者を対象とした。

選択基準：

- 1) TKI 内服中に一度も移行期・急性期を経験していない
- 2) 研究参加時点で 2 年以上 CMR を維持している
- 3) 本研究の参加に文書による同意が得られた患者
- 4) 通院スケジュールを遵守できる

除外基準：

- 1) TKI 内服中に移行期・急性期の既往がある
- 2) 文書による同意が得られない
- 3) その他主治医が研究への参加が不適切と判断した場合

文書による同意を得た後にそれまで内服していた TKI の内服を中止した。治療効果については、中止後半年は 1 か月ごと、以降は 2 か月ごとに末梢血中の bcr/abl 遺伝子の定量 PCR 検査 (Amp-CML) を行い、その数値が 100copy/0.5 μ gRNA を超えた時点で TKI の内服を再開した。また骨髄検査を半年に 1 回行い、病気の状態を確認した。患者の QOL については治療中断前、中止後 2 か月、1 年のそれぞれの時点で SF-36 を用いたアンケート調査を行った。

成 績

本報告書作成時点で 40 名の患者が本試験に登録した。年齢中央値は 54 歳で、男女比は 29 対 11 であった。観察期間中央値は 15.5 か月であった。約 75% の患者がサイトメガロウイルス感染の既往歴があり、インターフェロンの治療歴を有する患者が 15 名いた。imatinib 治療期間の中央値は 98 か月であり、CMR を維持した期間の中央値は 49.5 か月であった。ほとんどの症例は治療中止前に imatinib 400mg を内服しており、ELN の基準で optimal に分類される治療効果が得られていた。ほとんどの症例で Sokal risk score は low であった。(表 1)

表1 患者背景

Age (yr)	28 - 83	(Median 54)		
Observation Period (Mo)	2-18	(Median 15.5)		
Sex	M = 29	F = 11		
CMV serology	(+) = 31	(-) = 9		
Previous IFN Tx	(+) = 15	(-) = 25		
Time on imatinib (Mo)	32 - 126	(Median 98)		
Time in CMR (Mo)	24 - 106	(Median 49.5)		
Imatinib dose at the time of discontinuation	200mg = 1	300mg = 2	400mg = 37	
Initial response to imatinib (ELN criteria)	Optimal = 35 Suboptimal = 2 N/E = 3			
Sokal score	Low = 24	Int = 10	High = 3	N/E = 3

(n = 40)

登録患者40名中18名 (45%) が Amp-CML コピー数が100をこえたため、TKIによる治療の再開を要した。ほとんどの治療再開は治療中止後6か月以内に起こり、6か月時点での推定無治療生存期間は58.3%、12か月時点での推定無治療生存期間は55.4%であった (図1)。再発した18名のうち5名が imatinib で、13名が dasatinib で治療を再開されたが、いずれの群でも再開後 bcr/abl のコピー数は低下を認め、十分な観察期間が得られなかった1症例を除いた全例で bcr/abl の陰性化を確認した。治療中断後いずれかの時点で1度でも bcr/abl のPCRが陽性となった症例は40例中22例 (55%) であった。PCRが陽性となったが治療再開を要していない4例のうち2例は自然にPCRが陰性化したことを確認しており、残る2症例においては100コピーに満たない低値で陽性が持続している状態である。PCR陽性化はすべて6か月以内に認めており、6か月、12か月時点の推定PCR陰性生存率はいずれも43.9%であった (図2)。

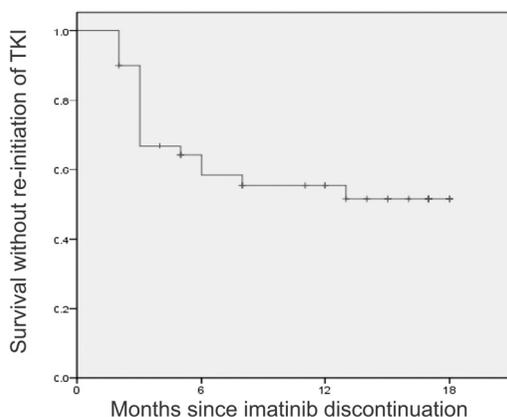


図1 無治療生存期間。6か月時点での推定無治療生存期間は58.3%、12か月時点での推定無治療生存期間は55.4%であった。

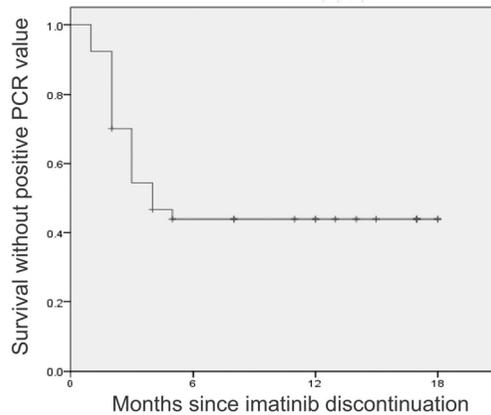


図2 PCR 陰性生存期間。6 か月、12か月時点の推定PCR 陰性生存率はいずれも43.9%であった。

無再発生存に寄与する因子についての解析を行った結果、性別、年齢、Sokal risk score、インターフェロンによる前治療の有無、サイトメガロウイルス感染の既往、imatinib 治療期間、imatinib による治療に対する反応いずれも無再発生存に有意に影響する因子とは同定されなかった。一方、分子学的完全寛解が得られた期間の長さは、無再発生存期間と有意に関連していることが明らかとなった ($p=0.027$, 図3)。

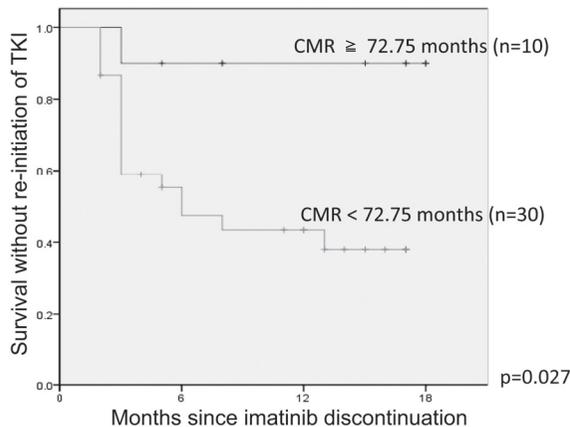


図3 背景因子別無治療生存期間。CMR 持続期間が72.75か月以上の症例では、それ未満の症例に比べて有意に無治療生存期間が延長することが示された。(p=0.027)

続いて治療中断前、中断後2か月、1年時点での各患者のQOLについてSF-36を用いて評価した。治療中断前のQOLは全般的に日本人の一般人口のQOLと同程度に保たれていた。このため、治療中止後の患者QOLについても、imatinib 特有な筋痙攣やむくみなどの自覚的な副作用は著明な改善を認めたものの、2か月後、1年後いずれにおいても、SF-36で評価できるような改善を認めなかった。また治療再開が必要となった症例においても、用いた薬剤の違いによるQOLの違いを認めなかった(表2)。

表2 QOL 指標の推移

SF-36 score

Time point	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
Baseline	92.4	94.8	80.9	67.0	71.7	90.9	92.0	81.7	50.8	52.2
2 mo	91.5	96.3	78.8	64.9	71.2	92.1	92.6	80.9	50.8	52.1
1 yr	93.5	91.3	85.8	66.3	68.8	92.3	82.1	77.3	51.9	50.9

F: Physical functioning; RP: Role physical; BP: Bodily pain; SF: Social functioning; GH: General health perceptions; VT: Vitality; RE: Role emotional; MH: Mental health; PCS: Physical Component Summary; MCS: Mental Component Summary

考 案

本研究は日本人の慢性期 CML 患者で骨髄検査で確認された CMR を 2 年間以上維持した症例において、imatinib の治療を中止し、無再発生存率を前向きに検討したはじめての試験である。現在までに 40 例の登録を得ており、12 か月の推定無治療生存期間は 55.4% であった。この成績はこれまでに報告されているフランスの STIM study³⁾ やオーストラリアからの報告⁴⁾ と比較しても同等、あるいはわずかに良好な成績であり、日本人患者においても欧米からの報告と同様、非常に良好な治療効果が一定期間得られている症例において、imatinib 治療を長期に中断できる症例が存在することが明らかとなった。

フランスからの報告では、性別および imatinib による治療期間の長さ、Sokal risk score が無再発生存に有意に影響する因子としてあげられている³⁾。我々の検討ではいずれの因子も有意ではなく、CMR に到達していた期間が有意な因子として同定された。これまでの報告に比するとまだ症例数が少ないこと、観察期間が短いことが違いのもとになっている可能性があると考えている。

一方、これまでの報告同様、分子遺伝学的再発後に速やかに治療を再開することで、治療中断前と同等の良好な反応まで治療が奏功することが確認されており、1 か月という比較的短い間隔での検査によって早期に再発をとらえることで安全に治療中断が可能であることが確認された。また、本研究では分子遺伝学的再発を認める症例は全例 6 か月以内に PCR の陽性化を認めた。この点も既報およびその根拠となる数理的なモデル⁵⁾ と合致する結果であり、CML の再発における bcr/abl のダイナミックスに人種差はないことが示唆された。

Imatinib に伴う副作用のうち主要なものに皮疹、消化器症状、浮腫、筋痙攣などがあげられる。Imatinib 中止に伴い、これら副作用は全例で早期に消失することが確認されたが、一方で、患者の自覚的な QOL の変化としては数値上明らかではなかった。この原因として、今回の試験に参加した患者は中央値で 98 か月 imatinib による治療を受けており、長期に imatinib 標準量の内服が継続できた、副作用の少ない患者が選択されていた可能性が考えられる。実際、治療中断前の患者 QOL は一般日本人の QOL とほぼ同等であった。その他、今回用いた SF-36 は疾患特異的な QOL 調査票ではないことから、imatinib 内服に伴う特異的な副作用が生活の質にどの程度寄与していたかを定量的に評価することが困難であったことも要因として考えられる。今後 imatinib をはじめとする TKI の中止に伴う QOL の評価を行う際用いることのできる、

CML に対する TKI 治療に特異的な QOL 調査票の開発も検討事項としてあげられる。

おわりに

本研究では、中間解析ではあるものの、欧米からの既報と同様、本邦における慢性期慢性骨髄性白血病患者で2年以上 CMR を維持していた症例の約半数で imatinib による治療を長期に中断できる可能性があることが示唆された。治療中止前に長期の CMR が得られていることが、この中断の可能性に有意に影響することが示された。どのような要因が長期の TKI 中断につながるかどうかを含め、更なる症例の集積が必要と考えている。

文 献

- 1) Fava C, Rege-Cambrin G, Saglio G : Chronic Myeloid Leukemia : State of the Art 2012. *CurrOncol Rep* **14** : 379 – 386 2012.
- 2) Verma D, Kantarjian H, Jain N, et al. : Sustained complete molecular response after imatinib discontinuation in a patient with chronic myeloid leukemia not previously exposed to interferon alpha. *Leuk Lymph* **49** : 1399 – 1402 2008.
- 3) Mahon FX, Rea D, GuilhotJ, et al. : Discontinuation of imatinib in patients with chronic-myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* **11** : 1029 – 1035 2010.
- 4) Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. : Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leukemia* **24** : 1719 – 1724 2010.
- 5) Michor F, Hughes TP, Iwasa Y, et al. : Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature* **435** : 1267 – 1270 2005.

腫瘍凍結免疫を応用した 新しい脊椎がん根治手術の開発

村上 英樹, 出村 諭, 加藤 仁志, 吉岡 克人, 西田 英司, 土屋 弘行*

要旨 我々は脊椎悪性腫瘍患者の生存率の向上を目指して、これまで局所根治のみを目的としていた腫瘍脊椎骨全摘術 (TES) に腫瘍凍結免疫を応用し、術後のがん免疫増強が同時に期待できる新しい手術を開発し60例に施行した。手術では、一塊として切除した腫瘍脊椎骨を20分間、 -196°C の液体窒素で凍結し、凍結処理した腫瘍脊椎骨を移植骨として小さく砕いて cage 内にパッキングして、その cage を椎体間に挿入し脊柱を再建した。その結果、術後に IL-12 値の有意な上昇が確認された。また、なんら他の治療をしていないにもかかわらず3例で転移巣の縮小や腫瘍マーカーの減少を認めた。この新しい根治手術は脊椎悪性腫瘍患者のさらなる生存率の向上が期待でき、脊椎悪性腫瘍の治療戦略をも変え得る。

はじめに

これまで金沢大学整形外科では、転移性脊椎腫瘍や原発性脊椎悪性腫瘍に対し積極的に根治切除 (腫瘍脊椎骨全摘術 total en bloc spondylectomy ; TES) を施行し、良好な成績を報告してきた¹⁾⁻³⁾。しかし、この TES はあくまでも局所根治のみを目的とした手術で侵襲の大きなものであった。そのため、その適応は極めて狭く限られ、転移性脊椎腫瘍患者では、2年以上の予後の見込まれる重要臓器転移のない単発性転移症例に対してのみ TES の適応があった。我々は脊椎悪性腫瘍患者のさらなる生存率の向上を目指して、これまで局所根治のみを目的としていた TES に腫瘍凍結免疫を応用し、がん免疫の増強が同時に期待できる新しい TES を開発した。この新しい TES の成績を報告する。

対象と方法

1. 新しい TES の開発

Cryosurgery の分野では、乳癌や前立腺癌、肝癌、腎癌などがんの経皮的凍結手術後に遠隔転移巣が縮小あるいは消失するなど全身のがん免疫が増強する現象が以前から知られている⁴⁾⁻⁶⁾。当教室の土屋らはこの腫瘍凍結免疫に着目し、四肢や骨盤の悪性骨腫瘍に対して、がんに侵された骨を切除して体外に取り出し液体窒素処理を施し、再び生体に戻す自家液体窒素処理骨移植を開発した⁷⁾。その結果からも、がんに対する細胞性免疫活性が術後に明らかに上昇することが証明されている⁷⁾⁻¹¹⁾。

我々は、この自家液体窒素処理骨移植による腫瘍凍結免疫を TES に応用することによって、脊椎悪性腫瘍の局所根治のみならず、全身的ながん免疫の増強をも可能にするのではないかと

* 金沢大学 医薬保健研究域医学系 機能再建学 (整形外科学)

考え、さらなる生存率の向上を目指した新しい TES を開発した。実際に2010年6月より臨床応用を開始している。

2. 新しい TES の手術方法

これまでの TES では、脊椎腫瘍を一塊として切除した後の間隙には、腸骨または腓骨からの自家骨をパッキングした円柱型 cage を挿入して脊柱を再建していた。一方、この新しい TES では、一塊として切除した腫瘍脊椎骨（椎弓と椎体）から、椎間板を含めた周囲の軟部組織と腫瘍部分を搔爬し、その腫瘍脊椎骨を20分間、 -196°C の液体窒素で凍結する。その後、凍結処理した腫瘍脊椎骨を小さく砕いて移植骨として cage 内に十分にパッキングする。その cage を椎体間に挿入して instrumentation を行い脊柱を再建する（図1）。さらに2011年4月からは、切除した腫瘍組織の一部を凍結して手術終了時に片側の腋窩に皮下移植している。



図1 新しい TES の模式図

3. 新しい TES の患者と評価

2010年6月から60例に新しい TES を施行した。転移性脊椎腫瘍が53例、原発性脊椎腫瘍が7例である。転移性脊椎腫瘍における原発の内訳は、腎癌13例、乳癌9例、甲状腺癌8例、大腸癌3例、肺癌3例、平滑筋肉腫2例、軟骨肉腫2例、前立腺癌1例、消化管間質腫瘍1例、上咽頭癌1例、胃癌1例、子宮癌1例、食道癌1例、腎盂癌1例、尿管癌1例、骨肉腫1例、血管肉腫1例、原発不明癌3例である。原発性脊椎腫瘍の内訳は、骨巨細胞腫4例、骨肉腫1例、多形癌1例、滑膜肉腫1例である。

60例中、術前に他の遠隔転移を認めた症例が35例（58.3%）で、そのうち15例に肺転移、2例に肝転移、27例に骨転移を認めていた。すなわち、我々はかなりがんの進行した症例にも積極的に新しい TES を施行している。

この新しい TES における術前後のがん免疫の増強効果を評価するために、術前と術後1ヶ月、3ヶ月に末梢血から採血を行い、サイトカイン（IL-12）を測定した。通常、液体窒素処理して apoptosis に陥ったがん細胞はがん抗原を提示する。樹状細胞はそのがん抗原を取り込み、抗原提示細胞として IL-12 を産生する。IL-12 は直接的に natural killer cell や cytotoxic T lymphocyte を増殖・活性化し、さらには type 1 helper T cell (Th1) を誘導し、増殖・活性化することで Th1 による natural killer cell や cytotoxic T lymphocyte の活性化も促す。そしてがん細胞を攻撃する。術前と術後に採血可能であった症例は60例中52例で、うち26例は腋窩に腫瘍

を移植した症例である。

また、術後半年、1年、1年半、2年の時点で、液体窒素処理骨の骨癒合の状態や、腫瘍の局所再発の有無、全身の転移の状態について、CT、MRI、FDG-PETなどを用いて追跡調査を行った。

成 績

52例中38例（73.1%）で術後のIL-12値の上昇を認めた。各症例における術前のIL-12値を100として術後の増減を評価した結果、52例のIL-12は術後1ヶ月で平均261、術後3ヶ月で421と有意に漸増していた（図2）。腫瘍を腋窩に移植していない26例では術後1ヶ月で280、術後3ヶ月で373であったのに対し（図3）、移植した26例では術後1ヶ月で242、術後3ヶ月で471であり（図4）、腫瘍を腋窩に移植した群で術後3ヶ月のIL-12の上昇率が高かった。

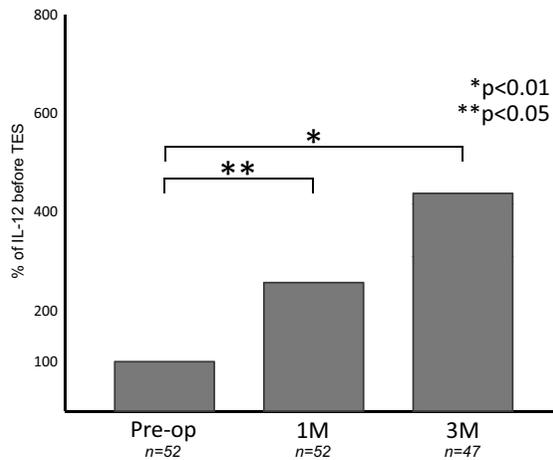


図2 全症例におけるIL-12の推移

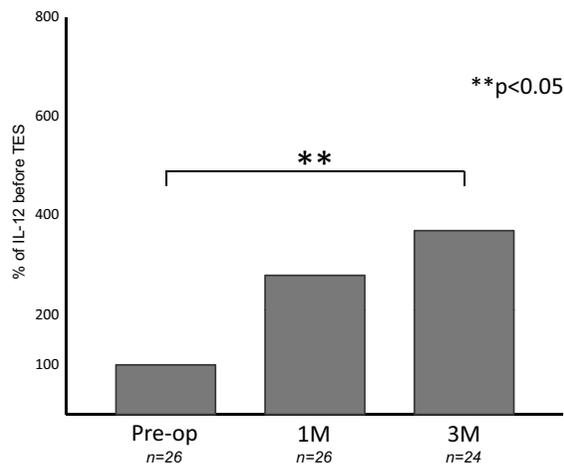


図3 腋窩非移植群におけるIL-12の推移

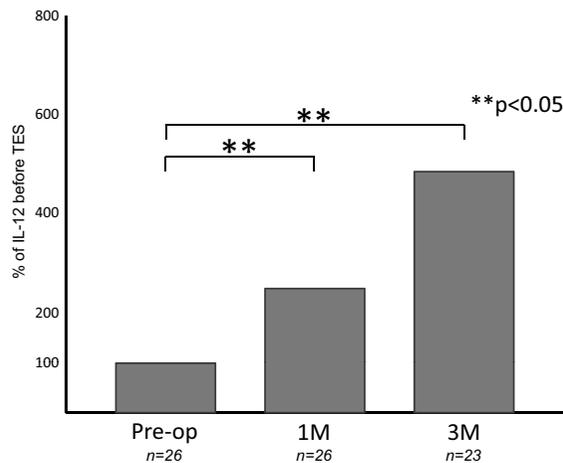


図4 腋窩移植群におけるIL-12の推移

全60例中10例は他の転移巣の増大により術後平均10.9ヶ月（4 - 20ヶ月）で死亡した。生存している50例中、16例がdisease freeで、34例がalive with diseaseである。また、凍結処理骨や凍結腫瘍組織の移植による有害事象は認めなかった。

経過中に転移巣の増大や新たな転移巣の出現を認めた症例は60例中33例であった。経過観察期間は最長でも30ヶ月と短い、残る27例は新たな転移やすでに存在する転移巣の増大を認めていない。この27例中16例は術前から他に遠隔転移のない症例で、4例は術前に認めた肺転移の増大なく、また、8例で術前から存在する骨転移の増大を認めていない。

術後になら他の治療をしていないにもかかわらず転移巣の縮小や腫瘍マーカーの減少を認めた症例が3例あった。甲状腺癌の脊椎転移の2例でサイログロブリン値の減少を認め、乳癌の脊椎転移の1例では、術後に腋窩リンパ節転移の縮小を認めた。

考 按

TESはその手技が年々改良され侵襲が小さくなってきていたが、さらに新しいTESは、これまでのような腸骨や腓骨などからの大量の採骨を必要としないために、手術時間が短く、周術期の出血量も少なく、術後の採骨部痛もない。新しいTESではさらに手術侵襲が小さくなった。

そして新しいTESは、腫瘍に侵された脊椎骨を液体窒素で凍結し腫瘍細胞を死滅させた上で再び生体に戻すことによって患者のがんに特異的な免疫増強が期待できる。今回の結果から、術後にIL-12の有意な上昇が確認され、新しいTESにより患者のがん免疫が実際に増強していることが示唆された。また、凍結腫瘍組織の腋窩移植を追加することでさらにがん免疫の増強が期待できることが分かった。特に転移性脊椎腫瘍患者では、がんは細胞レベルですでに全身に播種されているものと推測できる。そのため、新しいTESにより局所根治に加えて画像で捉えられないレベルも含めた転移巣に対する全体的治療も同時に行うことができることは正に一石二鳥で、転移性脊椎腫瘍患者にとって願ったり叶ったりである。今後は、新しいTES

により脊椎悪性腫瘍患者のさらなる生存期間延長が期待できる。

手術適応に関しては、これまでの TES の適応は主要臓器転移がなく、転移であれば単発の脊椎転移という非常に限られたものであった。しかし、これからは肺転移や肝転移などの主要臓器転移がすでに存在する症例や多発骨転移の症例に対しても、患者や家族と十分に相談した上で、免疫増強効果を期待して新しい TES を行っても良いのではないかと考えている。

おわりに

我々の開発した新しい TES では、樹状細胞を介して患者のがんに特異的な T 細胞が誘導され、抗腫瘍効果を発揮することが期待されるため、脊椎悪性腫瘍の局所根治だけでなく、生存期間延長の可能性がある。

文 献

- 1) Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al : Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastasis. *Int Orthop* **18** : 291–298, 1994.
- 2) Tomita K, Kawahara N, Murakami H, et al : Total en bloc spondylectomy for spinal tumors : improvement of the technique and its associated basic background. *J Orthop Sci* **11** : 3–12, 2006.
- 3) Kawahara N, Tomita K, Murakami H, et al : Total en bloc spondylectomy for spinal tumors : surgical techniques and related basic background. *Orthop Clin North Am* **40** : 47–63, 2009.
- 4) Ablin RJ, Soanes WA, Gonder MJ, et al : Prospects for cryo-immunotherapy in case of metastasizing carcinoma of the prostate. *Cryobiology* **8** : 271–279, 1971.
- 5) Sabel MS, Nehs MA, Su G, et al : Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **90** : 97–104, 2005.
- 6) Osada S, Imai H, Tomita H, et al : Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation. *J Surg Oncol* **95** : 491–498, 2007.
- 7) Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, et al : Reconstruction using an autograft containing tumor treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg* **87-B** : 218–225, 2005.
- 8) Nishida H, Yamamoto N, Tanzawa Y, et al : Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors. *Int J Clin Oncol* **16** : 109–117, 2011.
- 9) Tsuchiya H, Nishida H, Srisawat P, et al : Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors. *J Orthop Sci* **15** : 340–349, 2010.
- 10) Kawano M, Nishida H, Nakamoto Y, et al : Cryoimmunologic antitumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* **468** : 1373–1383, 2010.
- 11) Nishida H, Tsuchiya H, Tomita K : Re-implantation of tumour tissue treated by cryotreatment with liquid nitrogen induces anti-tumour activity against murine osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* **90-B** : 1249–1255, 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)
- 2011 江口 英利 (大阪大学大学院医学系研究科)
(31卷) 堤 莊一 (群馬大学大学院医学系研究科)
本告 正明 (大阪府立成人病センター)
宮田 義浩 (広島大学原爆放射線医科学研究所)
山下 継史 (北里大学医学部)
- 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)
菊地 栄次 (慶應義塾大学医学部)
藤谷 和正 (国立病院機構大阪医療センター)
宮田 康好 (長崎大学病院)
元井 冬彦 (東北大学病院)

がん治療のあゆみ 第32巻

平成25年 3月25日 印刷
平成25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。