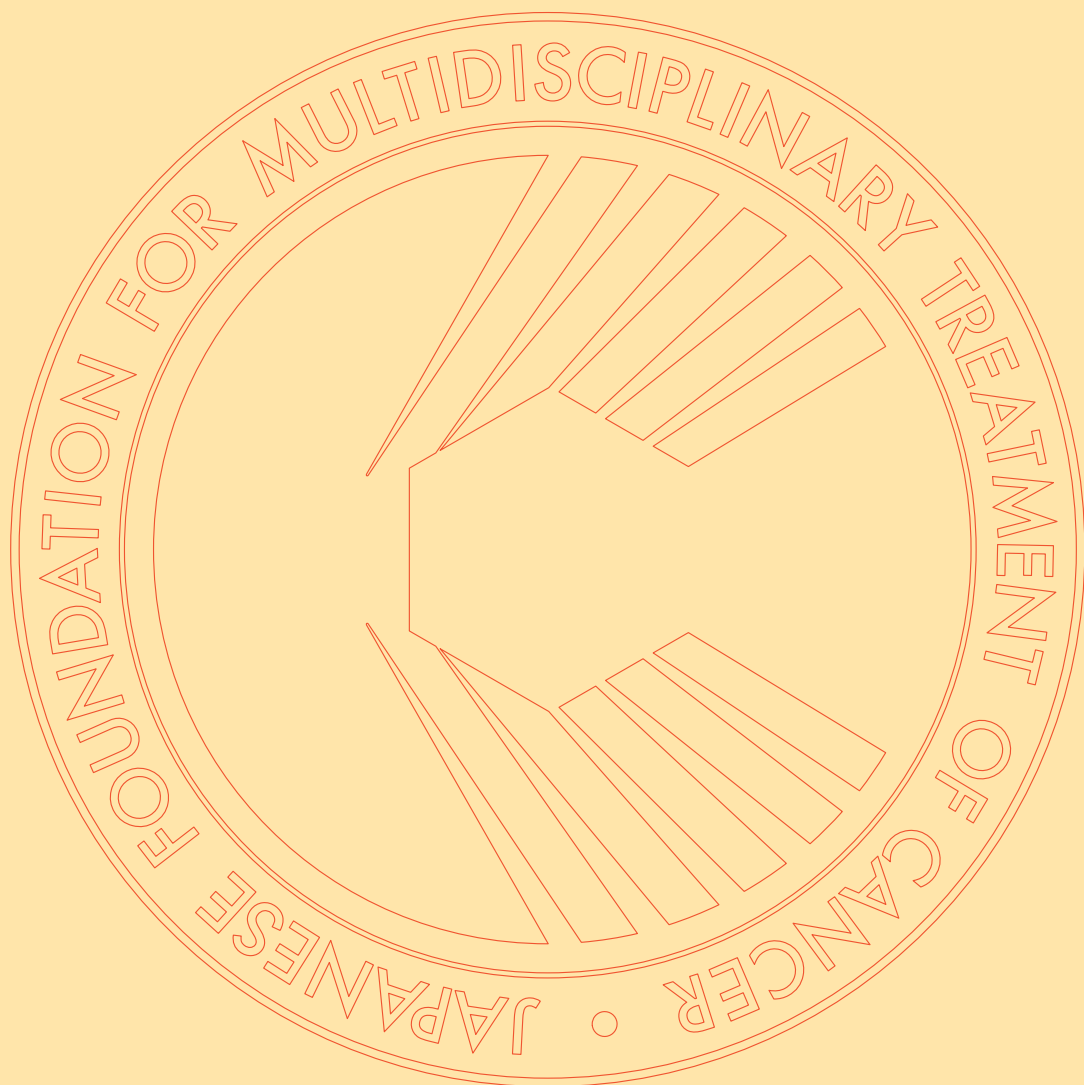


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2013/第33回一般研究助成



がん個別化治療を目指した Translational Research の意義と役割

理事長 佐 治 重 豊

福島原発事故は、想定外の出来事ではありましたが、その修復に向け、全世界から英知が集結し、結果として想定外の技術革新の誕生が期待されます。同様に医学の分野でも、外科手技や化学療法の進歩により、遠隔転移を有する末期・進行癌でも Conversion therapy 等の導入により palliative から curative な治療が展開可能な時代を迎え、患者さんを「がん治療から解放」できる、従来の理論を超えた想定外の飛躍が期待されています。

背景には、基礎医学を中心とした Translational Research の長年の集積があり、from bench to bed へ転換されて達成された素晴らしい成果と理解されます。この観点から、当財団では長年「一般研究助成金」として毎年10名の先生方に贈呈してきました。過去に受賞された先生方は、現在、日本の指導者として活躍頂いておりますので、本稿へ執筆頂きました先生方にも、益々の研鑽を期待しています。

さて、当財団では「患者に優しいがん薬物療法、プロジェクト X」を2004年に起案し、多くの臨床試験を展開してきました。幸い、最近では1,000例以上の大規模臨床試験でも期間内に症例数を超えて集積できる様になり、多国間臨床試験（IDEA）にも参画し、グローバルな観点からも臨床試験を遂行できるようになりました。なお、臨床試験の課題の中には一般研究で助成させて頂いた研究課題から発展した試験もあり、相当程度の成果がみられていますので、今回受賞者からも、新規臨床試験の課題としてご提案頂きたく存じます。

ところで、癌薬物療法は標準的治療からより安全で効率性の高い個別化治療への時代を迎え、当財団でも、大腸癌を対象に GWAS 法を用いた網羅的遺伝子の解析、進行・再発胃癌を対象に HER-2 遺伝子発現頻度の解析、Stage II 大腸癌を対象に再発危険因子として CEA mRNA の検索等を展開しています。そうして、著効例に対しては発現要因を再度 bed から bench に戻し、解析できればと考えていますので、この方面でも受賞者の皆様のご協力を宜しくお願い申し上げます。

本稿は、平成24年度受賞者の業績報告をまとめた冊子ですが、臓器別では脾臓3題、肝臓が2題、尿路上皮、直腸、前立腺、胃、大腸が各1題と多彩で、治療法も光力学、新規化学、磁場誘導加温、門注、術前化学、ペプチドワクチン、GSK3β 阻害剤、IMRT 放射線、温熱化学、術前放射線など、何れも大変興味ある最先端治療と考え、大きな期待を抱いています。

最後に、毎年一般研究助成金受賞式には財団理事、小川道雄選考委員長はじめ各選考委員の先生方等々にご臨席賜り、来賓からご祝辞を賜っています。平成25年度は、厚生労働省医政局長の原 徳壽先生と杏林大学名誉教授の鍋谷欣市先生（日本外科漢方研究会の創設者）から心温まるご祝辞を頂きました。心から深謝を申し上げ、当財団の発展のため、益々のご支援とご協力、ご指導、ご鞭撻を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

平成26年 3 月吉日

選考経過報告

一般研究選考委員会

委員長 小川道雄

経過報告を簡単にご報告申し上げます。

従来助成対象者を50歳未満としておりましたが、平成13年度からは研究を臨床研究のみとし、臨床試験として5年以内に実施可能であることが加わりました。さらに、平成23年度より「患者に優しい癌薬物療法」を優先して採択することとなっております。佐治理事長名の申込要項にも明記してありますが、この「患者に優しい癌薬物療法」の応募が少ないのが現状でございます。

応募件数は、本年度は昨年より8件増え46件でした。応募締め切りは8月31日、その後応募書類のコピーは事務局より全ての選考委員に送付し、事前評価をしていただきました。その事前評価では、評価配分を定めた相対評価で採点をお願いしております。その選考結果を事務局で集計し、去る10月17日に第38回一般研究選考委員会を開催し、選考委員が上位から議論を充分に行って、厳正に評価を行いました。この選考委員会議事録は、採択された研究者について公平性及び透明性を考慮し、経緯や理由を記録し、保存しております。

その結果10件の助成金受領者を決めました。助成金を受領される方は中間報告となるかもしれませんが、1年後に研究結果を発表していただきます。また、優れた研究は札幌冬季がんセミナーに推薦することとなっております。

なお本年度の受領者の中には本財団の助成金の2回目の受領者があり、過去を調べ直すと、2回受領された方が合計6名おられました。できるだけ広い分野の研究者にチャンスを提供するため、本年度の受領者からは今後5年間は再応募できないという制限を委員会で決めました。

助成金を受領される先生方をお願いします。

研究論文を発表される際には「がん集学的治療研究財団助成金」の補助を得た旨を明記して頂くをお願いします。本財団は公益法人ですので、acknowledgementは重要な意味を持っております。宜しくお願いします。

最後になりましたが、助成される10名の先生方、今回は本当におめでとうございます。またこの素晴らしい先生方をご推薦いただきました推薦者の学長、医学部及び関連学部の学部長、研究科長、病院長、研究所長などの方々に、厚くお礼申し上げます。

以上で経過報告を終わります。

がん治療のあゆみ 目次

がん個別化治療を目指した Translational Research の意義と役割 ……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 小 川 道 雄	
●尿路上皮癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光力学治療の 新規確立	井 上 啓 史 …… 1 高知大学教育研究部医療学系 (医学部泌尿器科学教室)
●直腸癌に対する術前化学療法としてのFOLFOX6 + BVまたは SOX+BVのランダム化第 2 相試験, およびその有効性を予測す るための付随研究	沖 英 次 …… 9 九州大学病院 消化器・総合外科(第二外科)
●前立腺がん骨転移巣に対する抗RANKL抗体結合型マグネ トを用いた選択的磁場誘導加温法の開発	河 合 憲 康 ……16 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野
●膵癌切除症例に対する門注療法およびゲムシタピンを用いた術 後補助療法の第 II 相試験(多施設共同臨床試験)	北 郷 実 ……22 慶應義塾大学医学部 一般消化器外科
●4 型/大型 3 型もしくはCY1/P1胃癌に対する術前DCS ip療法 の有効性と安全性の検討	黒 川 幸 典 ……28 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学
●標準治療抵抗性の進行性大腸がん患者に対する抗ヒトIL-6レ セプター抗体併用テーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第 I 相臨床試験	笹 田 哲 朗 ……34 久留米大学医学部 医学科 免疫・免疫治療学講座
●GSK3β阻害作用を持つ医薬品を用いた難治性膵癌の新規治 療法の開発	島 崎 猛 夫 ……42 金沢医科大学総合医学研究所 医学部消化器内科
●膵癌根治をめざした強度変調放射線治療(IMRT)併用術前化 学放射線療法の確立	種 村 匡 弘 ……52 国立病院機構具医療センター 中国がんセンター 外科・臨床研究部
●切除不能原発性肝癌におけるハイパーサーミア併用動注化学 療法の治療効果の検討	野 尻 俊 輔 ……64 名古屋市立大学病院 肝・膵臓内科
●門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する肝切除術中癌細胞撒布予 防法の開発——術前定位照射の意義	丸 橋 繁 ……70 大阪府立成人病センター 消化器外科

尿路上皮癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた 光力学治療の新規確立

井上 啓史*, 福原 秀雄*, 川田 千明*, 田村 賢司*, 辛島 尚*,
執印 太郎*, 倉林 睦**, 降幡 睦夫**, 津田 雅之***,
永川 恵介****, 藤田 洋史****, 内海 耕慥****,
甲田 岳生*****, 井上 克司*****, 田中 徹*****

要旨 膀胱尿路上皮癌に対して5-アミノレブリン酸 (ALA) を用いた光力学治療 (PDT) (ALA-PDT) を実施し、その治療効果を検討した。まず、ヒト尿路上皮癌細胞株253J-BVに対してALAを添加後、赤外線治療器セラビーム VR630を用いてIn vitro PDTを行った。次に、ヌードマウスを用いて253J-BVの異所移植モデルを作成し、Dual-color laser diode systemを用いて単一波長(635nm) 100J/cm²でIn vivo PDTを行った。結果、ALA-PDTはIn vitroのみならずIn vivoにおいても、ネクロシスと比べてアポトーシス優位の不可逆性変化を示した。さらに、進行性膀胱癌症例においてALA-PDTを臨床実施し、その安全性および有効性を併せて評価した。

はじめに

元来、動植物内に含まれる天然アミノ酸で、新世代の光感受性物質5-アミノレブリン酸(ALA)は、細胞内に取り込まれ、ミトコンドリア内でプロトポルフィリンIX (Pp IX) に生合成され、その後ヘム、ビリルビンに代謝される。このPp IXは光活性を有し、癌細胞に特異的に過剰集積する。この癌細胞に過剰集積したPp IXに、赤色可視光(600-740nm)で低出力に励起し、癌細胞内で活性酸素を発生させ、傷害を与える治療法を光力学治療(PDT)という¹⁾²⁾。このPDTは光活性物質PpIXが癌細胞に特異的に過剰集積する特性を利用した技術であり、このPp IX生合成・代謝に関わる現象は、癌が嫌氣的代謝を好む「ワールブルク効果」という癌共通の生物学的特性に基づいている。

このALAを用いたPDT(ALA-PDT)は、これまで主に治療抵抗性膀胱癌を対象に有効性が示され新規治療として期待されるが、未だ医師主導の臨床試験の範疇をでない。

そこで、本研究では、膀胱癌に対するALA-PDTの基礎研究および臨床試験を実施し、その抗腫瘍効果および安全性を評価し、その有用性を検討した。

*高知大学 医学部 泌尿器科学

**同 医学部 病理学

***同 総合研究センター生物機能物質部門・動物実験施設

****岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科・細胞組織学専攻分野

*****SBI ファーマ株式会社

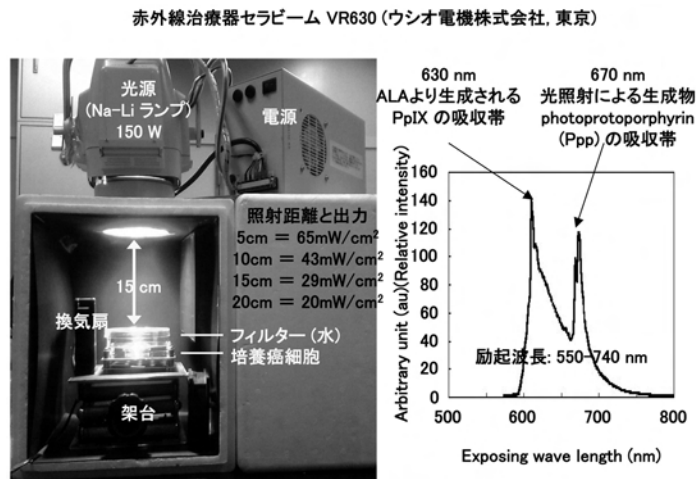
対象と方法

ALA

本研究におけるALAは、5-アミノレブリン酸塩酸塩 (AL-05-1)[®] (1g/V) (コスモ・バイオ(株)) を購入し使用した。特に臨床試験では、PDT180~240分前にALA溶解液 (ALA1.0g/5%ブドウ糖液50ml) を経口投与した。

In vitro PDT

赤外線治療器セラビーム VR630 (ウシオ電機株式会社, 東京) を用いて, In vitro PDTを行った (図1)。高腫瘍形成能および高転移能を有するヒト膀胱癌細胞253J-BV (4×10⁴cell/ml) を24時間培養後, 0, 0.5および1.0mM ALAを添加し, FBS-free 培養液にて3時間培養し, 光源より15cmの距離で29mW/cm²で10分間光照射を行った。治療24時間後に, 細胞核染色用蛍光色素Hoechst33342 (1μM) およびFITC-Annexin-Vで細胞を15分間染色し, 蛍光顕微鏡にて観察し, 細胞変性について検討した。



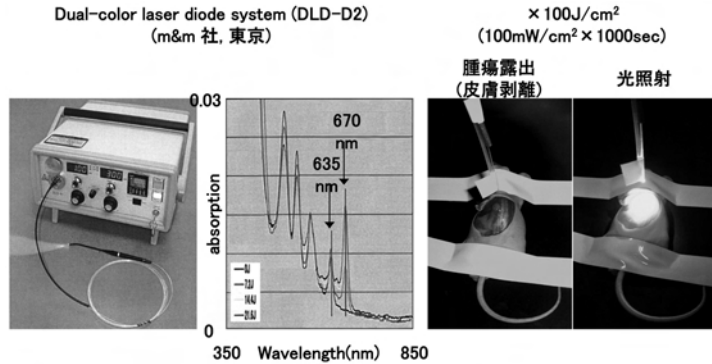
赤外線治療器セラビーム VR630 (ウシオ電機株式会社, 東京) (150W Na-Li ランプ150W, 励起波長550-740nm (2峰性ピーク630nm, 670nm)) を用いて治療した。

図1 In vitro PDTにおける光照射装置

In vivo PDT

Dual-color laser diode system (DLD-D2) (m&m社, 東京) を用いて, in vivo PDTを行った (図2)。本装置の貸与, ALA および PDTに関する基礎的知見の提供は, 共同研究機関であるSBIファーマ株式会社より受けた。ヌードマウスを用いて253J-BV (1×10⁶cell/0.05ml) 異所移植モデルを作成し, コントロール3群および治療群ALA(+)PDT(+)群に各3匹を振り分け, 移植後13日後にin vivo PDTを行った。ALA(+)群ではALA50mg/kgを治療前90分に腹腔内投与した。PDT(+)群では皮膚剥離により腫瘍露出し, 単一波長635nmで100J/cm²で直接

光照射を行った。

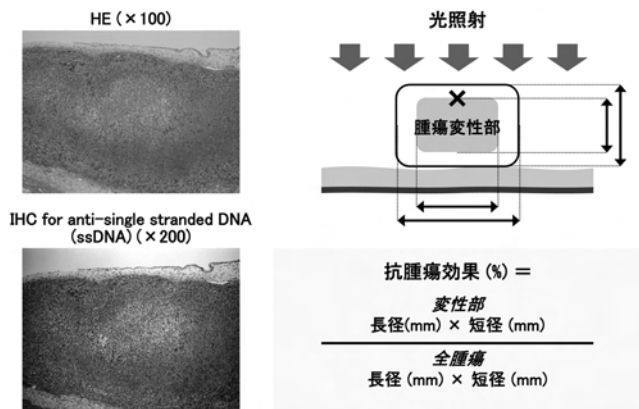


635 nm: ALAより生合成される protoporphyrin IX (PpIX) の吸収帯
 670 nm: 光照射による生成物 (photoprotoporphyrin (Ppp)) の吸収帯

Dual-color laser diode system (DLD-D2) (m&m 社, 東京) を用いて治療した。
 DLD-D2 を用いて ALA より生合成される protoporphyrin IX (PpIX) の吸収帯である
 単一波長635nm を使用して, 100J/cm² で行った。

図2 In vivo PDT における光照射装置

治療24時間後に腫瘍採取し評価を行った (図3)。Nikon Digital Sight DS-L1 (株式会社ニコン, 東京) を用いて, HE で全腫瘍における不可逆変性部位の割合 (抗腫瘍効果) を腫瘍全体と変性部の長径と短径の2次元で評価した。また, single stranded DNA (ssDNA) に対する免疫染色法を用いてアポトーシスの発現を検討した。anti-ssDNA モノクローナル抗体 (エンゾ・ライフサイエンス社, 東京) を用いて, Discovery TM; Ventana Medical Systems 社 (Tucson, AZ, USA) で自動染色を行い, その後, 200倍視野で ssDNA 陽性癌細胞を確認し, その陽性領域を, 同様に腫瘍全体と陽性領域部の長径と短径の2次元で評価した。



Nikon Digital Sight DS-L1 (株式会社ニコン, 東京)

Nikon Digital Sight DS-L1 (株式会社ニコン, 東京) を用いて, 病理学的・免疫組織化学的に評価した。

図3 In vivo PDT 治療効果および評価方法

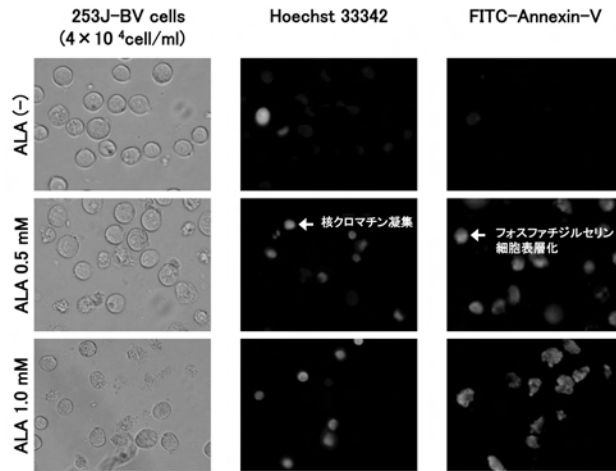
臨床試験の概要

根治的膀胱全摘除術が適応とされる膀胱癌症例を対象として、術前検査として生検およびALA 経口投与による光力学診断 (PDD) を行う際に PDT を行い、その臨床有用性を検討した。機器は、従来 PDD システムとして使用している KARL STOR 社製 (Tuttlingen, Germany) の D-Light C System を用いた。この光源には300W xenon lamp が使用され、励起光は380-440nm の青色光で、先端出力は50mW である。この光源は蛍光を励起する青色光モードと従来の白色光モードが即時切り替え可能であり、今回の PDT では、白色光で100mW/cm²にて1000秒 (16分40秒) (=100J/cm²) で、小さな隆起癌および平坦癌に対して治療を行った。早期 (PDT 直後より約2-4週間) とそれ以降の遅発での PDT に係る有害事象の発現を観察し、安全性を評価した。また、その後施行される根治的手術により摘出された膀胱で PDT 治療部位 (腫瘍) を検討し、抗腫瘍効果を評価した。この評価は、従来の病理組織学的検討に加え、アポトーシス、ネクローシスの発現を免疫組織化学的にも検討した。

本研究における臨床試験は、既に本学倫理委員会にて、課題「尿路上皮癌に対する光力学治療の有用性の検討 (ERB-000227)」(研究責任者:泌尿器科・教授 執印太郎,平成22年9月30日承認)として承認を受け実施している。

臨床試験の症例背景および治療方法 (図4)

症例は54歳男性で体重52.2kg。血尿を主訴に近医より当科紹介された。画像検査や内視鏡検査などにより、膀胱右壁に径約5cmの巨大な主病変を、さらに膀胱三角部に径約5mmの乳頭状微小腫瘍およびそれに随伴する径約10mmの平坦病変を認め、根治的膀胱全摘除術が適応と考えられた。そこで、本研究に関して、臨床試験の内容を詳細に説明し、文書での同意を得、2012/10/15にPDTを実施した。ALAは、1g/body (19.2mg/kg)を経口投与し、170分後にPDDにて観察した上でPDTを開始した。PDTは、白色光を約1cmの距離で連続照射し、16分40秒間光照射してPDTを終了した。10/22(治療後7日)、腹腔鏡下根治的膀胱全摘除術による手術標本において、PDT治療効果の評価を病理学的、免疫組織化学的に行った。ちなみに治療病変は尿路上皮癌 (G3)で、主病変は進行性尿路上皮癌 (G3)+扁平上皮/腺上皮化生で、病期 pT3aN2M0であった。



Hoechst33342染色で核クロマチン凝集，FITC-Annexin-V染色で細胞膜リン脂質のフォスファチジルセリンの細胞表層化を検証し，In vitro PDTによりALA濃度依存性アポトーシスが誘導されることを示した。

図4 In vitro PDT 治療効果

成 績

In vitro PDT の治療効果 (図4)

In vitro PDT に関して，ALA 濃度，光照射距離，照射時間，照射後評価時期の検証も行い，これら因子に依存して治療効果が増強し，その効果はネクロシスと比較してアポトーシスが優位であることが示された (Data not shown)。さらに，Hoechst33342染色，FITC-Annexin-V染色で，In vitro PDT 治療効果として，ALA 濃度依存性アポトーシスが誘導された。

In vivo PDT の治療効果 (表1)

In vivo PDT による不可逆性腫瘍変性部位の割合は，2次元で全腫瘍の 75.1 ± 21.6 (50.2–89.3)%であった。また，その不可逆性の腫瘍変性部位は，2次元で 67.0 ± 3.5 (64.6–71.0)%の割合でアポトーシスが示された。

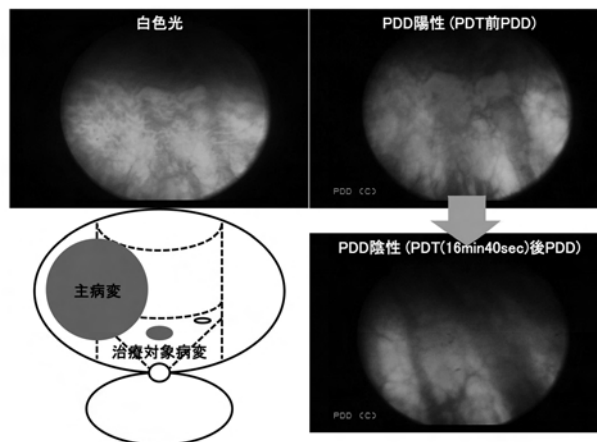
表1 In vivo PDTによる腫瘍変性部位の割合（抗腫瘍効果）

治療群	抗腫瘍効果 (平均±標準偏差(範囲)) (%)
ALA (-), Light (-) (n=3)	0
ALA (-), Light (+) (n=3)	0
ALA (+), Light (-) (n=3)	0
ALA (+), Light (+) (n=3)	75.1 ± 21.6 (50.2-89.3)

In vivo PDTによる腫瘍変性部位でのアポトーシスの割合	
治療群	ssDNA 陽性 (%)
ALA (-), Light (-) (n=3)	2.6 ± 0.4 (2.2-3.0)
ALA (-), Light (+) (n=3)	3.0 ± 0.3 (2.6-3.2)
ALA (+), Light (-) (n=3)	3.7 ± 0.9 (2.8-4.6)
ALA (+), Light (+) (n=3)	67.0 ± 3.5 (64.6-71.0)

臨床試験の治療効果

従来の白色光源下膀胱鏡で、膀胱三角部に乳頭状微小腫瘍およびそれに随伴する平坦病変を認めた。臨床でPDTを実施するにあたり、ALA-PpIXに対する光励起を限界まで行うために、PDDの赤色蛍光の減衰を確認しつつ、最終的に赤色蛍光が肉眼的に消失するまでPDTを実施した（図5）。



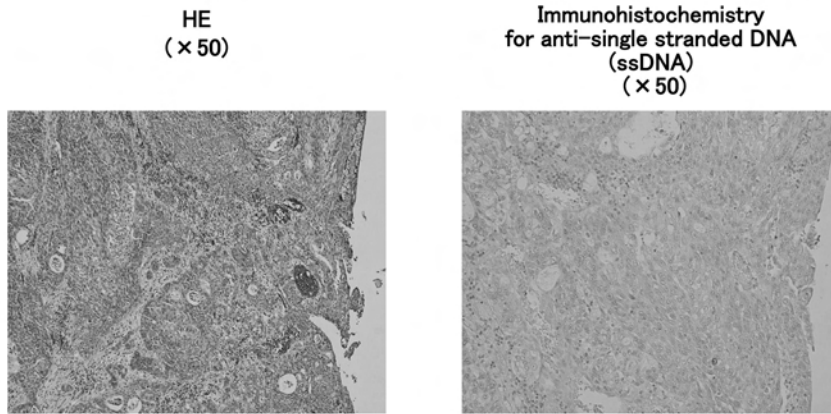
治療対象病変は、膀胱三角部の乳頭状微小腫瘍（5mm）および平坦病変（10mm）。PDDの赤色蛍光の減衰を確認しつつ、最終的に赤色蛍光が肉眼的に消失するまでPDTを実施した。

図5 臨床におけるPDT症例の内視鏡所見

臨床におけるPDT治療効果の評価は、従来のHEでの病理学的評価に加えて、ssDNAに対する免疫染色法を用いて変性部位でのアポトーシスの発現を検討した。臨床におけるPDT治療部位の病理結果は、主病変と同様に進行性尿路上皮癌（G3）であった。しかし、いずれの

評価においても、明らかな不可逆性の腫瘍変性部位や ssDNA 陽性細胞の高発現は示されなかった (図 6)。

治療後早期 (PDT 直後より約 2 - 4 週間) のみならず、治療後 1 年間経過した現在においても、遅発有害事象の発現も認めない。



明らかな不可逆性の腫瘍変性部位や ssDNA 陽性細胞の高発現は示されなかった。

図 6 臨床における PDT 治療効果

考 按

膀胱癌に対して基礎実験および臨床試験として ALA-PDT を実施した。ALA-PDT は、In vitro および In vivo とともにアポトーシス優位の抗腫瘍効果を認めた。さらに、臨床における ALA-PDT の安全性も示唆されたが、有効性に関して良好な成績を得るには至らなかった。

第 3 世代の光感受性物質である ALA を用いた PDT は、従来の光感受性物質を用いた PDT と比較してより高い安全性や効果を示しており、欧州では皮膚癌や日光角化症の治療として既に承認されている。しかし、膀胱癌に対する ALA-PDT は未承認であり、欧州を中心として医師主導の臨床試験が実施されるにとどまる。現在までの 8 つの臨床報告⁴⁾⁵⁾では、安全性が高く、その有効性も完全寛解率が治療後 1 年未満の時点で約 60 - 100%、治療後 1.5 年以上経過しても 20 - 60% と良好な成績が示されている。

今後、ALA-PDT は、膀胱癌に対する治療として、内視鏡手術の前後で、有効な補助療法となり、病悩する膀胱癌患者さんに多大なる恩恵をもたらすばかりでなく、検査や手術の再施行を回避でき、医療経済学的に有意義であり、大きな社会的貢献が期待される。

おわりに

本治療は、細胞や動物を用いた基礎実験ではその治療効果が確認できた。臨床試験において、今後、有効性に関して治療条件を考慮した検証が必要である。

謝 辞

本研究にご支援を頂きました「財団法人がん集学的治療研究財団」の皆様方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Inoue K, Fukuhara H, Kurabayashi A, et al: Photodynamic Therapy involves Anti-Angiogenic Mechanism and is Enhanced by Ferrochelataase Inhibitor in Urothelial Carcinoma. *Cancer Sci* **104**: 765–772, 2013.
- 2) Inoue K, Takashi K, Kamada M, et al: Regulation of 5 –aminolevulinic Acid–mediated Protoporphyrin IX–accumulation in Human Urothelial Carcinomas. *Pathobiology* **76**: 303–314, 2009
- 3) Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, et al: Comparison between Intravesical and Oral Administration of 5 –aminolevulinic Acid in the Clinical Benefit of Photodynamic Diagnosis for Non–muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancer* **118**: 1062–1074, 2012.
- 4) Jichlinski P, Leisinger HJ: Photodynamic therapy in superficial bladder cancer: past, present and future. *Urol Res* **29**: 396–405, 2001.
- 5) Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, et al: Photodynamic therapy for urological malignancies: past to current approaches. *J Urol* **175**: 1201–1207, 2006.

直腸癌に対する術前化学療法としての FOLFOX6 + BV または SOX+BV のランダム化第 2 相試験, およびその 有効性を予測するための付随研究

沖 英次*

要旨 肛門機能を温存しつつ術前治療の効果を上昇させるため、2つの術前化学療法のレジメをランダム化 Phase II 試験として計画した。この目的に際し、KSCC（九州消化器化学療法研究会）では、まず参加施設へ直腸癌の治療方針、症例数や術前診断による予後などの予備調査を行った。この結果、対象症例を T2-4, N0-3 とする FOLFOX6 vs SOX 療法の術前化学療法の臨床試験を開始することとなった。Primary Endpoint は、3年無病生存割合、予定登録数は各群55例である。術前生検および手術標本から全例の化学療法前後の組織サンプルが得られるため、付随研究として組織中の遺伝子発現などを検討し直腸癌独自の効果予測のバイオマーカーも探索することも目的としている。

はじめに

本邦では、進行直腸癌の標準的な治療方として側方リンパ節郭清を伴う手術が行われてきた。しかしこの治療法は性機能障害や排尿障害などの合併症が少なからず発生する。欧米では再発率を減少させるために、術前化学放射線治療を行うことが一般的である¹⁾⁻³⁾。しかし放射線照射も肛門機能の低下もたらす可能性が知られている。そこで最近では、肛門機能を温存しつつ術前治療の効果を上昇させるため、L-OHP、塩酸イリノテカンや分子標的薬を用いた新しい化学療法レジメを術前に行う方法が注目されつつある。今回、直腸癌の最適な術前化学療法のレジメをランダム化 Phase II 試験で検討する臨床試験を計画した。この目的に際し、KSCC（九州消化器化学療法研究会）ではまず、参加施設へ直腸癌治療に対する予備調査を行い、術前診断による予後を明らかにした上で、症例数の設計などを行った。術前生検および手術標本から全例の化学療法前後の組織サンプルが得られるため、付随研究として組織中の遺伝子発現などを同時に検討し直腸癌独自の効果予測のバイオマーカーも探索することも目的としている。

1. 海外における直腸癌治療の現状

直腸癌に対する放射線治療は、海外で過去に行われた複数の Phase III 臨床試験により、局所制御率が良好であることが報告されている²⁾。EORTC など欧州で行われた Phase III 試験では術前化学放射線治療は術前放射線治療単独より急性期有害事象の頻度が高いものの、pCR 率が有意に高く、局所再発率は低いことが報告された⁴⁾⁵⁾。これらの結果より、欧米では T3, T4 直腸癌に対しては術前化学放射線治療後に切除を行う方法が標準的治療法となっている。

*九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）

2. 国内における直腸癌治療の現状と問題

国内における進行直腸癌の標準的治療は、術前治療を行わず側方リンパ節郭清を含む根治切除術を行うことが一般的である。これは、側方郭清を伴う手術により局所再発も制御され、海外で行われている術前化学放射線治療後の手術と同等かそれ以上の成績であると考えられてきたためである。しかしながら、側方郭清の有用性は日本からの論文も含む meta-analysis では否定的な結果も報告されている。2012年の ASCO で発表された JCOG0212 試験では側方郭清群の有害事象の発生率は、海外の一般的な手術法である TME (Total mesorectal excision) と比べて有意に高いことが報告された。このような結果を受け、国内でも術前化学放射線治療を行う機会が増えることが予想されるが、本邦の直腸手術は肛門の温存率が高いため、放射線治療による肛門機能の低下が問題となっている。

3. 予備調査の結果

下部直腸癌に対する標準治療は病期によって異なる。大腸癌治療ガイドライン (2010年版) によると、Stage 0～Ⅲについては外科的切除が標準治療である。Stage Ⅳでは原発巣および遠隔転移巣の両方が切除可能な場合は外科的切除も考慮されるが、化学療法との適応となることが多い。また、下部直腸癌の Stage 別 (大腸癌取扱い規約第 7 版補訂版) 5 年生存率は pStage 0, I, II, IIIa, IIIb でそれぞれ、92.2%, 87.3%, 75.2%, 60.6%, 43.7, 12.3%とされている³⁾。本試験の計画に当たり、下部直腸癌のこれまでの治療成績、特に 3 年 DFS, 3 年 OS, 5 年 DFS, 5 年 OS の値が必要であるが、日本人における最新データの集計は報告されていない。そこで、KSCC では Rb 直腸癌を対象に、KSCC 参加施設 (8 施設) に対してアンケートを行い、治療成績を集計した。なお、本試験の対象は、腫瘍下縁が腹膜翻転部以下に存在する直腸癌 (Ra の一部 + Rb + P) であるが、既存手術例の集計上の制限のため、Rb 症例を対象に集計した。2000 年 1 月から 2007 年 12 月に手術された症例の予後を 2013 年 2 月に調査を行った。その結果、術前診断時に T3-4, Nany と診断された症例の 3yRFS は 61.0%, 5yRFS は 54.8%, 3yOS は 86.1%, 5yOS は 75.3%であった。また、術後診断にて T3-4, Nany と診断された症例の 3yRFS は 61.0%, 5yRFS は 54.8%, 3yOS は 86.1%, 5yOS は 75.3%であった (図 1)。

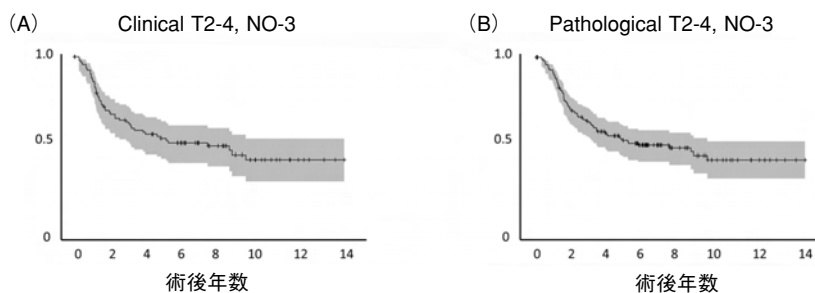


図 1 KSCC (九州消化器化学療法研究会) の 8 施設による直腸癌の予後調査の結果。2000 年 1 月から 2007 年 12 月に手術症例の予後を 2013 年 2 月に調査を行った。A. Clinical T2-4, NO-3 による 98 症例の Relapse free survival. B. Clinical T2-4, NO-3 による 124 症例の Relapse free survival.

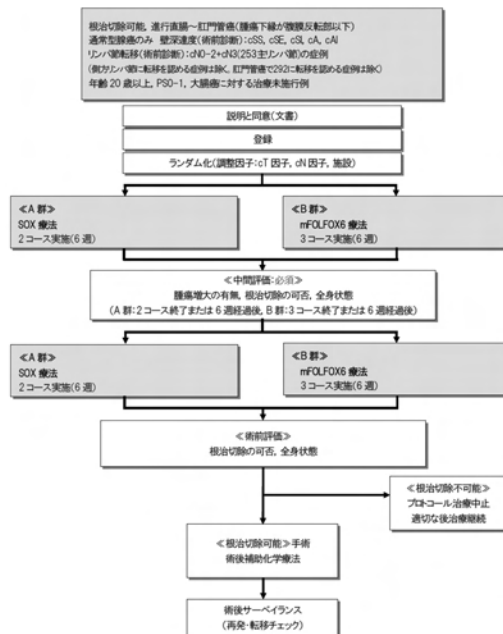
4. 臨床試験の計画

1) 臨床試験の目的

目的は、進行直腸癌症例に対するSOX療法またはmFOLFOX6療法を用いた術前化学療法の有効性と安全性を評価し、より有望な治療法を選択することとした。Primary Endpointは、3年無病生存割合(3years Disease free survival rate: 3yDFS)。Secondary Endpointは、病理学的効果, R0切除割合, 治療完遂割合(術前化学療法, 手術, 術後補助化学療法), 全生存期間(Overall survival: OS), 無病生存期間(DFS), R0切除施行例における全生存期間(R0-OS), R0切除施行例における無病生存期間(R0-DFS), 手術移行割合, 局所再発割合(切除手術施行例のうち), 安全性, 初再発形式, 最終転移再発臓器などである。

2) 術前化学療法のレジメ

本試験のプロトコール治療は①術前化学療法および②手術③術後補助化学療法までの集学的治療である。なお術後化学療法としては、A群, B群それぞれ術前治療で行ったレジメ3ヶ月継続することを推奨する(図2)。



①A群: SOX療法 (図3A)

S-1は day1 の夕食後から day15 の朝食後まで体表面積に応じて1日量を定め、1日2回に分けて毎日服用し、day15 から day21 まで休薬する。L-OHP は day1 に130mg/m²を投与する。以上3週を1コースとして4コースもしくはプロトコール治療中止規準に抵触するまで継続する。

②B群: mFOLFOX6療法 (図3B)

day1 にL-OHP, I-LVを同時に2時間かけて点滴静注する。L-OHP, I-LV 終了直後に5-FUを急速静注, その後、インフューザーポンプ等を用いて5-FUを46時間で持続静注する。投与量は、L-OHPを85mg/m², I-LVを200mg/m², 急速静注5-FUを400mg/m², 持続静注5-FUを2400mg/m²とする。以上、2週を1コースとして6コースもしくはプロトコール治療中止規準に抵触するまで継続する。

図2 臨床試験シェーマ

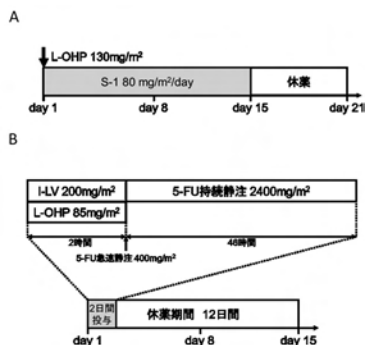


図 3 A：A群は SOX 療法を 3 週を 1 コースとして 4 コースもしくはプロトコル治療中止規準に抵触するまで継続する。B：B群は FOLFOX6 療法を 2 週を 1 コースとして 6 コースもしくはプロトコル治療中止規準に抵触するまで継続する。

3) 対象症例

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。規準は大腸癌取扱い規約第 7 版に従う。

- ① 本プロトコル治療の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている症例
- ② 研究責任医師により本プロトコルにて治療可能であると判断可能な症例(全身状態、局所症状から 3 ヶ月の術前治療が可能と判断できる症例)
- ③ 腫瘍下縁が腹膜反転部注 1) 以下に存在する直腸もしくは肛門管癌の症例
- ④ 組織学的に通常型腺癌注 2) であることが確認された症例
- ⑤ 進行直腸癌に対する治療歴がない症例
- ⑥ 登録前診断時(登録前 28 日以内の造影 CT もしくは MRI)、原発巣に対する手術で根治切除(隣接臓器の合併切除可注 3)) が可能と判断される壁深達度** (cSS, cSE, cSI, cA, cAI) および
- ⑦ リンパ節転移が cN0-2 もしくは cN3 の症例。ただし側方リンパ節に転移を認める症例は除く。また、肛門管癌で 292 に転移を認める症例も除く。
- ⑧ 登録前診断時(登録前 28 日以内)の造影 CT【胸部注 4)、上腹部、骨盤=体幹部】で、遠隔転移のない症例 (cH0, cP0, cM0)
- ⑨ 登録時年齢が 20 歳以上の症例
- ⑩ PS (ECOG) が 0-1 の症例
- ⑪ 十分な経口摂取が可能な症例
- ⑫ 登録前 14 日以内の検査にて、下記の規準を満たす症例
 - (ア) 白血球数：3,000/mm³以上、12,000/mm³未満
 - (イ) 好中球数：1,500/mm³以上
 - (ウ) ヘモグロビン：9.0g/dL 以上
 - (エ) 血小板数：100,000/mm³以上
 - (オ) 総ビリルビン：2.0mg/dL 以下

- (カ) AST (GOT) : 100IU/L 以下
- (キ) ALT (GPT) : 100IU/L 以下
- (ク) 血清クレアチニン値 : 1.5mg/dL 未満
- (ケ) CCr : ≥ 60 mL/min (下記推定値を用いる)
- (コ) Cockcroft-Gault の式 : $Ccr (mL/min)$
- (サ) = 体重(kg) \times (140 - 年齢) / 72 \times 血清クレアチニン(mg/dL)

⑬ 13ヶ月以上の生存が期待される症例

4) 予定登録数

予定登録数 : 110例

登録期間 : 2013年9月 ~ 2015年8月

症例集積期間 : 2年

追跡期間 : 最終症例登録から5年。総研究期間 : 7年

5) 現在の進捗状況

現在の登録状況は図4の通りである。

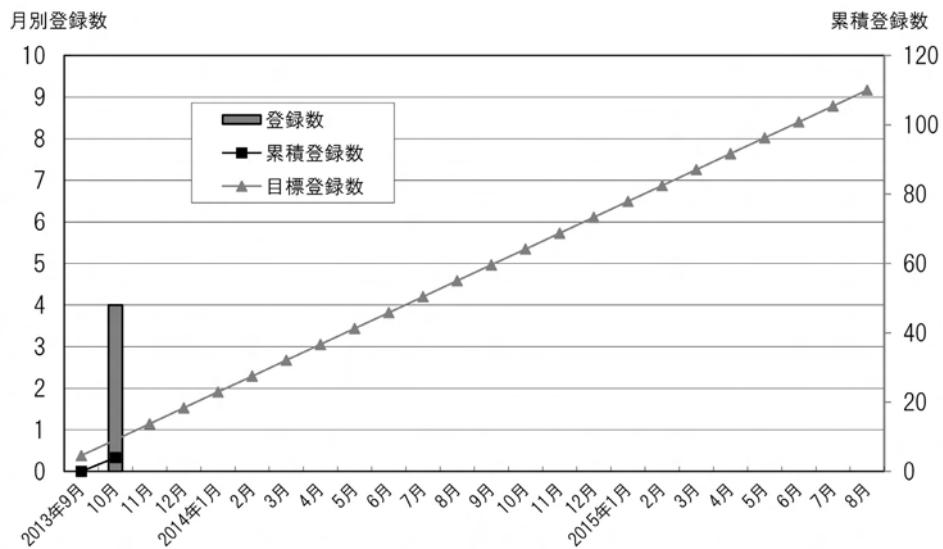


図4 現時点の登録状況

考 察

本試験では根治切除が可能な進行直腸癌を対象としている。しかし、本邦と欧米では直腸癌の定義、直腸癌の標準的治療に大きな違いがある。直腸癌の定義については、本邦では大腸癌取扱い規約第7版補訂版において、腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁までと規定されている⁶⁾。NCCNではrigid proctoscopyにて肛門縁から12cmが直腸癌と定義されており⁷⁾、ESMOではrigid sigmoidoscopyにて肛門縁から15cmと定義している⁸⁾。治療法における大きな違い

は術前治療の取り扱いである。欧米では術前放射線療法もしくは術前化学放射線療法、切除手術および術後の補助化学療法が標準療法として行われている。また、手術方法としては全直腸間膜切除 (total mesorectal excision : TME) が標準とされている。一方、本邦における治癒切除可能進行直腸癌の標準治療は外科的切除および術後補助化学療法の集学的治療⁹⁾、術前治療は一般的ではない。外科的手術では骨盤内自律神経を温存しつつ側方郭清を行う骨盤自律神経温存側方骨盤リンパ節郭清 (自律神経温存 D3 郭清術) が普及している。以上より、国内では側方郭清を伴う手術+術後補助化学療法、海外では術前化学放射線療法+TME 手術+術後補助化学療法が標準的な治療法である。

近年、本邦においても欧米のエビデンスをもとに、術前化学放射線療法が行われることがある。しかしながら、術前化学放射線療法のデメリットとして、排便や排尿、性機能における障害が挙げられる。このような状況から、国内の直腸癌の予後の向上を目指すために、術前化学療法を取り入れていくことは受け入れやすいと想像され、本試験を計画した。当初、分子標的薬を術前治療として上乘せすることを計画していたが、分子標的薬は治癒切除不能進行・再発大腸癌に対して有用性が示された一方で、周術期治療である術後補助化学療法においてはその有用性示されていない。また、術前化学療法における分子標的薬の併用の意義は現在のところ証明されていない。さらに、切除可能大腸癌を対象として行われた New EPOC 試験の結果、周術期 FOLFOX 療法への cetuximab の上乘せ効果は認められなかった¹⁰⁾ことから、本試験では分子標的薬は併用しないこととした。

計画実施にあたり、手術後診断ではなく術前の臨床診断に基づく予後を臨床試験グループ内で確認したのち症例数の設計を行った。本試験対象の 3yDFS は 61.0% であった。本試験では術前化学療法を施行することにより 3 年 DFS は 65% 以上と想定できることから、各群の 3 年 DFS を少なくとも 65% であると想定する。真の 3 年 DFS がこれを少なくとも 10% 上回る治療群を正しく選択する確率を 85% 以上とするためには、各群それぞれ 46 例必要となる。本試験のプロトコル治療は術前化学療法、手術、術後補助化学療法の集学的治療であり 3 つの modality が存在すること、さらに術前化学療法においては若干数の脱落が予想されるため、若干の不適合例なども考慮し、1 群あたり 55 例、合計 110 例を目標症例数とした。

おわりに

この臨床試験の付随研究としてバイオマーカーの探索も準備している。結腸癌の術後補助化学療法における網羅的遺伝子解析のデータは存在するが、直腸癌のみを対象とした網羅的解析のデータはほとんどない。直腸癌は結腸癌より予後が不良であることから、このような試みは極めて重要と考えられる。

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

文 献

- 1) Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al: Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* **284**(8): 1008–15, 2000.
- 2) Bosset J-F, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med* **355**: 1114–23, 2006.
- 3) Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. **312**: 1465–72, 1985.
- 4) Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two neoadjuvantchemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J ClinOncol* **28**: 1638–44, 2010.
- 5) Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al: Primary tumorresponse to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locallyadvanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase IIItrial. *J ClinOncol*. **29**: 2773–80, 2011.
- 6) 大腸癌治療ガイドライン医師用2010年版大腸癌研究会/編, 金原出版社, 2010.
- 7) National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guideline in oncology – v.4.2013(Rectal Cancer): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- 8) Glimelius B, Pahlman L and Cervantes A: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol*. **21**: Suppl. 5 82–86, 2010.
- 9) Akasu T, Moriya Y, Yoshida S, et al: Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Pathological Stage III Rectal Cancer after Mesorectal Excision with Selective Lateral Pelvic Lymphadenectomy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Jpn J ClinOncol* **36**: 237–244, 2006.
- 10) Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, et al: A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J ClinOncol* **31** (15) Suppl20: 3504, 2013.

前立腺がん骨転移巣に対する抗 RANKL 抗体結合型 マグネタイトを用いた選択的磁場誘導加温法の開発

河合 憲康*

要旨 磁性ナノ粒子を発熱体とする深在性がんの温熱治療（磁場誘導組織内加温法）を開発した。がん移植動物モデルでは高い治療効果が証明されているが、磁性ナノ粒子（Magnetite NanoParticle：MNP）の投与方法は腫瘍への局所注入である。将来的な臨床応用を考えた場合には、経静脈的に MNP を投与し、評定臓器へ到達させ集積させる必要がある。今回の研究では骨転移の増悪のカギとなる RANKL（nuclear factor kappa-B ligand）に着目してがん骨転移巣に対する指向性を持つ抗 RANKL 抗体を結合した MNP を作成し、交番磁場照射によって選択的にがん骨転移巣を治療する治療法の開発を目的として研究を行った。開発した抗 RANKL 抗体結合 MNP は in vitro で RANKL が存在するマウス骨芽細胞 MC3T3-E1 に有意に接着することが確認された。

はじめに

サブミクロンオーダーの正電荷リポソーム包埋型磁性ナノ粒子（Magnetic Cationic Liposome：MCL）を発熱体とする深在性癌の温熱治療を開発した（図1）¹⁾²⁾。MCL だけが発熱する周波数で交番磁場発生装置によって磁場照射することで、癌組織のみの加温が可能である。実験レベルではマウス悪性黒色腫、ラット脳腫瘍、ハムスター骨肉腫、ウサギ舌ガン等の様々な動物と腫瘍において、腫瘍を完全退縮させるといった高い治療効果を得てきた。前立腺癌を対象としてラット前立腺癌皮下移植モデル³⁾、ヒト前立腺癌細胞ヌードマウス皮下移植モデルを用いて実験を行い、同様に高い治療効果を得た⁴⁾。また前立腺癌骨転移モデルを用いて、骨転移に対する治療効果も示唆された⁵⁾⁶⁾。しかし、これらの実験は皮下移植腫瘍に直接を注入する方法である。局所注入でしか行い得ない治療法は臨床応用を考えたときにその利用が極めて限定され、価値がなくなる。そこで経静脈的に MCL を投与し、選択的に目的病巣へ到達させる治療法の確立が必要となる。本研究ではがん骨転移がん骨転移の増悪の鍵となる RANKL（nuclear factor kappa-B ligand）に対する抗体を結合した MNP（抗 RANKL 抗体結合 MNP）を投与することで、がん骨転移巣に対する選択的な温熱治療が可能となる。

* 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野

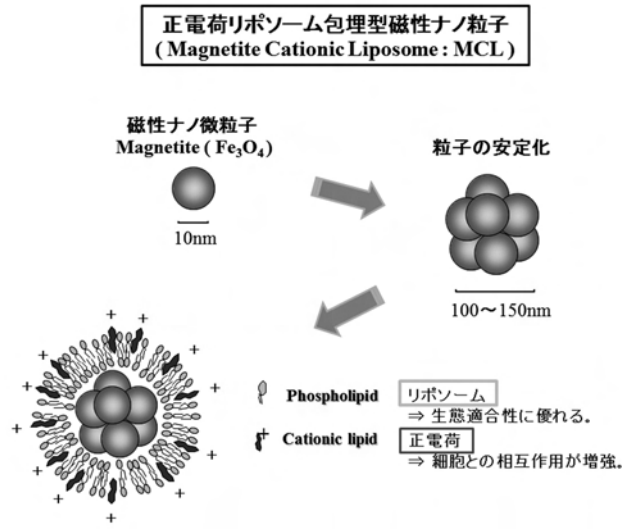


図1 正電荷リポソーム包埋型磁性ナノ粒子

方法と結果

1. 抗 RANKL 抗体結合 MNP の作成

図式1のようにN-ビニル-2-ピロリドン/メタクリル酸メチル/メタクリル酸三元共重合体 (P (VP-MMA-MA) 存在下, N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)中, 鉄ペンタカルボニル($\text{Fe}(\text{CO})_5$)の高温熱分解反応を行うことにより, 既報の粒子に比べリン酸緩衝生理食塩水中でも分散性が高く, また, 交番磁場の照射でも発熱する性質を有しているP (V-MMA-MA) 被覆磁性ナノ粒子 (P (VP-MMA-MA)-MNP) を合成した。得られたP (VP-MMA-MA)-MNPに標的指向性を付与するため, 図2のように, 乳がんや胃がん細胞に認められるHER-2タンパク質のモノクローナル抗体であるハーセプチンとの反応を, pH6.5のリン酸ナトリウム緩衝液中N-シクロヘキシル-N'-(2-モルフォリノエチル)カルボジイミド (CMCD) を用いて4℃で20時間行い, ハーセプチン結合P (VP-MMA-MA)-MNPを得た。またがん骨転移の鍵となるRANKL (nuclear factor kappa-B ligand) に着目して抗RANKLモノクローナル抗体との反応も行い抗RANKL抗体結合MNPの作成もおこなった。

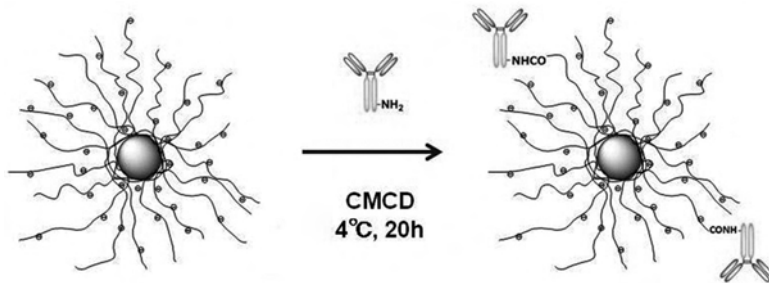


図2 抗体結合 MNP

2. In vitro 細胞取込実験

1) 培養細胞の準備

In vitro で用いる培養細胞をマウス骨芽細胞培養細胞 MC3T3-E1 とした。抗 RANKL 抗体を用いた免疫染色で、MC3T3-E1 表面上に RANKL が存在することを確認した (図 3)。

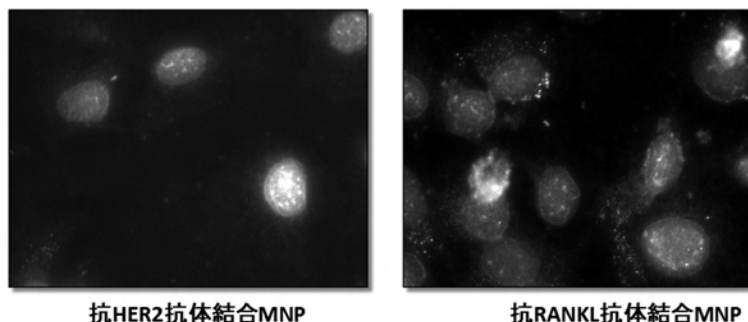


図 3 MC3T3-E1 表面上の RANKL の存在

2) -1 抗 RANKL 抗体結合 MNP と抗 HER-2 抗体結合 MNP (対照) の MC3T3-E1 への接着を評価

100 mm シャーレに MC3T3-E1 を 1.0×10^6 cell/Dish で播種し、24時間培養させた。その後 1 mg/mL に調整した抗 RANKL 抗体結合 MNP を 200 μ L 添加して、4時間振盪培養を行った。アスピレーターで微粒子を添加した培養培地を吸引除去して PBS で 3回洗浄後細胞をはがし、培地 4 mL を添加して遠沈管に回収しセルカウントを行った。その後回収した遠沈管を、10,000rpm, 15min, 4°C で遠心し、培地を吸引除去した後、12mol/L 塩酸 0.5 mL (6.0×10^{-3} mol) で取込まれた微粒子と細胞を溶出。鉄濃度測定を行い 1細胞あたりに取込まれたマグネタイト量を算出した。マグネタイト量は取り込まれ鉄濃度で換算した。対照として用いた抗 HER2 抗体結合 MNP と抗 RANKL 抗体結合 MNP では、鉄濃度換算で、それぞれ 3.1mg/dl, 6.2mg/dl と、抗 RANKL 抗体結合 MNP が有意に MC3T3-E1 に取り込まれていたことが示された。

2) -2. 走査型電子顕微鏡 (SEM) 画像による評価

抗 RANKL 抗体結合 MNP の MC3T3-E1 に対する接着の様子を、SEM での確認を試みた。(図 4-a-c)

抗 HER2 抗体結合 MNP は MC3T3E-1 像にほとんど影響は及ぼしていない (図 4a)。一方、抗 RANKL 抗体結合 MNP は MC3T3E-1 の表面上に白色の固形物が多数存在しているのが示された (図 4b, c)。さらにこの白色固形物が抗 RANKL 抗体結合 MNP であることを確認するために、X線蛍光分析を用いて成分を分析した (図 5)。その結果、微量ではあるが、通常では存在しない鉄が検出されている。従って、この白色固形物は抗 RANKL 抗体結合 MNP である可能性が示唆された。

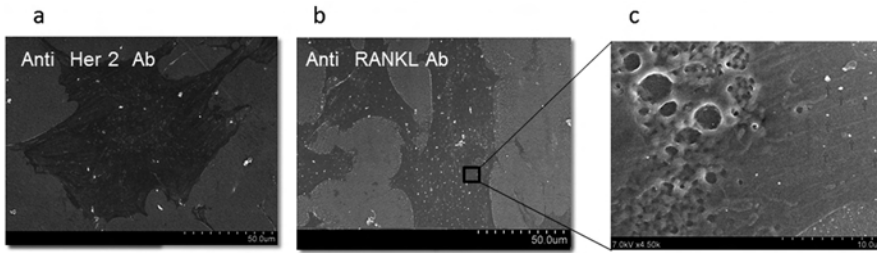
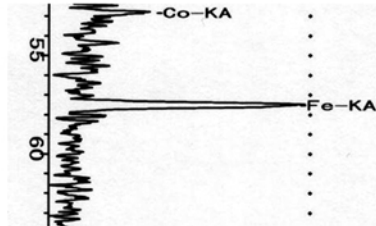


図4 MC3T3E1の走査型電顕像



成分名	X線強度 (kcps)	分析結果 (mass%)
C	0.2593	98.7
Al	0.0188	0.0595
Si	0.0102	0.0268
P	0.0183	0.0195
S	0.0264	0.0277
Fe	0.1086	0.0473

図5 X線蛍光分析

2) -3. In vitroでの温熱治療効果

MC3T3-E1 培養細胞に抗 HER2 抗体結合 MNP (対照), 抗 RANKL 抗体結合 MNP を追加して12時間振盪培養をした。培養液を除去し, 新しい培地を追加して plate ごと交番磁場照射を30分行った。その後細胞を回収し WST assay にて細胞増殖を評価した。抗 RANKL 抗体結合 MNP を培養液に追加したほうが, 細胞増殖が増強されているという結果であった (図6)。

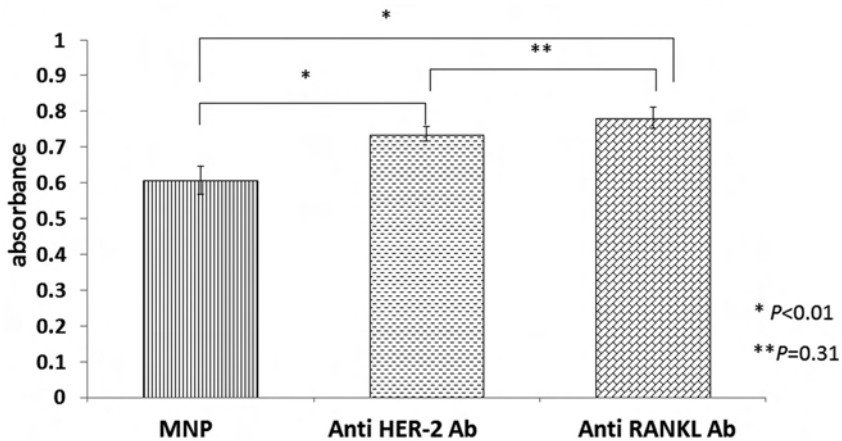


図6 抗体結合 MNP による温熱治療効果

考 察

磁場誘導組織内加温法のために従来使用していた正電荷リポソーム包埋型磁性ナノ粒子 (Magnetic Cationic Liposome : MCL) は粒子径が100-150nm と大きく、生体内では高い分散性は期待できない。ラットなど動物モデルでは、尾静脈から注入しても尾静脈中で凝集する。臨床応用するための必須条件として、生体内における高い分散性を有するために、粒子径が生体内で循環できるサイズにする必要があった。今回開発した粒子は粒子径が15nm であり、十分に体内循環が可能なサイズとなった。

In vitro では抗 RANKL 抗体結合 MNP が RANKL の存在すると示唆された MC3T3-E1 細胞への有意な接着が認められた。臨床応用において、抗 RANKL 抗体結合 MNP のがん骨転移巣への標的指向性が示唆された。

In vitro での MC3T3-E1 に対する抗 RANKL 抗体結合 MNP を用いた温熱治療の結果では、私たちの予想に反して、細胞増殖が増強した。この点が将来的な抗 RANKL 抗体結合 MNP を用いたがん温熱治療の可能性が否定されるかということ、そうではない。従来の MCL と動物モデルを用いた研究では、鉄として高濃度の MCL を局所注入して交番磁場を照射した。今回の *in vitro* 実験では、培養細胞に抗 RANKL 抗体結合 MNP が吸着しているのみで、高濃度に鉄が存在しているものではなかった。さらに、培養細胞を用いた加温実験であり、細胞は培養液に浸されており高温になることはないと考えられる。また MC3T3-E1 は正常細胞であり、温度感受性が高いがん細胞ではなかったことも要因と考える。以上より本 *in vitro* 実験では、42.5℃ 以上に加温する温熱治療による殺細胞効果は期待できない。また抗 RANKL 抗体結合 MNP により、適度に加温したか、あるいは細胞表面から細胞増殖を刺激したなどが推察される。抗 RANKL 抗体結合 MNP の液体に浸されている状態ではない *in vivo* での温熱治療効果の可能性を否定するものではないと考える。

本研期間内では *in vivo* のラット前立腺癌脊椎転移モデルが作成できなかった。このため *in vivo* での抗 RANKL 抗体結合 MNP のがん骨転移巣への温熱治療評価はできなかった。

今後さらなる研究を続けていきたい。

おわりに

前立腺癌は進行すると高い確率で骨転移を呈する。骨転移は直接生命を脅かすことがない反面、病的骨折による疼痛や、ADL の低下を来とし、患者の QOL を著しく低下させる。骨転移に対しては、ビスフォスフォネート製剤、抗 RANKL 抗体製剤が使われているが、骨関連事象の発現頻度を低下させることは示されるが、骨転移巣の治療効果までは示されていない。本研究がさらに発展し臨床応用されることがあれば、前立腺癌のみならず、がん骨転移巣に対し温熱治療が可能となり、担がん患者に対し新しい治療法を提案できると思われる。

最後に、この基礎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感謝申し上げます。

文 献

- 1) Shinkai M, Yanase M, Honda H, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes : In vitro study. *Jpn J Cancer Res* **87** : 1179–1183, 1996.
- 2) Yanase M, Shinkai M, Honda H, et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes : Ex vivo study. *Jpn J Cancer Res* ; **88** : 630–632, 1997.
- 3) Kawai N, Ito A, Nakahara Y, et al. Anticancer effect of hyperthermia on prostate cancer-mediated by magnetite cationic liposomes and immune-response induction in transplanted syngeneic rats. *Prostate* **64** : 373–381, 2005.
- 4) Kawai N, Ito A, Nakahara Y, et al. Complete regression of experimental prostate cancer in nude mice by repeated hyperthermia using magnetite cationic liposomes and a newly developed solenoid containing a ferrite core. *Prostate* . ; **66** : 718–727, 2006.
- 5) Kawai N, Futakuchi M, Yoshida T, et al. Effect of heat therapy using magnetic nanoparticles conjugated with cationic liposomes on prostate tumor in bone. *Prostate*. **68** : 784–792, 2008.
- 6) Kobayashi D, Kawai N, Sato S, et al. Thermotherapy using magnetic cationic liposomes powerfully suppresses prostate cancer bone metastasis in a novel rat model. *Prostate*. **73** : 913–922, 2013.

膵癌切除症例に対する門注療法およびゲムシタピンを用いた術後補助療法の第Ⅱ相試験(多施設共同臨床試験)

北郷 実*

要旨 膵癌は極めて予後不良な疾患で、治療成績向上のため様々な集学的治療が試みられてきた。本研究の目的は門注療法 (PI4W) による導入療法に引き続き、維持療法として Gemcitabine を投与する術後補助療法の臨床的有用性を検証することである。本研究は多施設共同の前向き臨床試験として、2010年11月に第1例目が登録された。2013年8月に目標の50例目が登録されて現在追跡期間となっている。本研究の主要評価項目は無病生存期間と PI4W + Gemcitabine 投与における高度有害事象発生頻度、副次的評価項目は全生存期間、PI4W + Gemcitabine 投与の有害事象発生頻度とその完遂率である。これまでのところ、PI4W による高度有害事象の報告はなく、今後の中間解析の結果が待たれるところである。

はじめに

本邦の膵癌による死亡数は年々増加し、2010年には28,017人が死亡し、肺、胃、肝臓、結腸に次いで癌死の第5位を占めている。膵癌は消化器癌の中で最も予後が悪く、根治が期待できる外科的切除でも単独治療ではまだ不十分であるため、様々な集学的治療が積極的に試みられている。1997年に遠隔転移を有する切除不能進行膵癌に対して Gemcitabine の有効性が明らかにされると¹⁾、術後補助療法の試験にも Gemcitabine が導入され、欧米から無再発生存期間と全生存期間が有意に延長することが示された²⁾。本邦でも同様な試験が実施され、無再発生存期間が延長することが示された³⁾。さらに、2010年には Gemcitabine と5-FU/LV の比較試験が報告され、全生存期は同等であったが有害事象発現率で Gemcitabine 単独投与群が少なく、認容性に優れるとの報告であった⁴⁾。以上の報告から術後補助療法として Gemcitabine は、膵癌診療ガイドライン (2009年版) でグレードBに推奨され標準治療として認められた。しかし、未だ満足のできる治療成績とは言い難く、さらなる治療成績の向上を模索する必要がある。

2001年より当教室では肝転移抑制を主目的とした術後補助療法として門注療法 (PI4W) を開始し、後向きの解析では3年生存率91.6%、5年生存率70.5%と良好な成績を報告した⁵⁾。今回、PI4W による導入療法に引き続き、維持療法として現在標準治療と考えられる Gemcitabine を投与する術後補助療法の有用性について検証することを目的として、多施設共同で前向きの臨床第Ⅱ相試験を立案した。

対象と方法

本研究は、本臨床試験参加施設で臨床試験に参加の同意がえられ、一次登録の選択基準 (表

* 慶應義塾大学医学部外科

1) に合致することを確認して術前に一次登録を行い、術後3週以内に二次登録の選択基準(表1) に合致することを確認して二次登録された膵癌症例を対象とする(図1)。

表1 適格基準及び除外基準

一次登録時選択基準

- 1) 病理組織学的に浸潤性膵管癌であることが確認されている、または疑われる症例。
- 2) 膵管癌に対する前治療を受けたことがない。
- 3) 年齢は20才以上、85才以下である。
- 4) ECOG Performance Status (附1) が0～1。
- 5) 主要臓器の機能が十分に保持されている。
白血球数：4000/mm³以上
好中球数：2000/mm³以上
血小板数：10万/mm³以上
血色素量：9 g/dl 以上
AST 及び ALT：正常値上限の5倍以下
血清クレアチニン：正常範囲内
- 6) 除外基準に抵触しないこと
- 7) 患者本人から文書による同意が得られている。

二次登録時選択基準

肉眼的治癒切除が行われた浸潤性膵管癌の症例で、以下の条件を満たしたもの。

- 1) 病理組織学的に浸潤性膵管癌であることが確認されている(術前内視鏡検査等または術中迅速診断)。
- 2) 手術時の肉眼的根治度が、R0 または R1 であること。
- 3) 術中門注用カテーテルが、門脈内に留置されていること。
- 4) 膵管癌に対する膵切除術以外の前治療を受けたことがない。
- 5) 除外基準に抵触しないこと。

除外基準

- 1) 臨床症状のある肺線維症または間質性肺炎を有する。
- 2) 利尿剤などの治療に反応しない胸水を有する。
- 3) 遠隔転移を切除した(郭清範囲内のリンパ節転移はここでいう遠隔転移には含めない)。
- 4) 活動性の重複癌を有する。
- 5) 明らかな感染症を有する。
- 6) 重篤な術後合併症(腹膜炎、大量出血など)があった。
- 7) 消化管の活動性潰瘍を有する。
- 8) 3カ月以内に心筋梗塞の既往がある。
- 9) 重症の精神障害がある。
- 10) 妊婦・授乳中及び妊娠の可能性又は意思がある症例、又は挙児を希望する症例。
- 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。

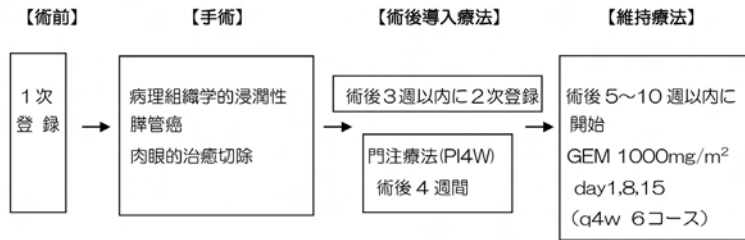


図1 臨床試験

導入療法のPI4Wは経門脈投与ルート（図2）と全身投与ルートからなる。投与方法は5-FU（250mg/body）とヘパリン（2000IU/body）を生食500mlに溶解し、門脈内に留置したカテーテルから28日間持続投与する。マイトマイシンC（MMC）（4 mg/body iv, Day 6, Day13, Day 20, Day27）とシスプラチン（CDDP）（10mg/body div, Day 7, Day14, Day21, Day28）は全身投与する。引き続き外来で維持療法として Gemcitabine（1000mg/m² x1/week, day1, 8, 15, q4w, 6 コース）を術後5週～10週以内に開始する（図3）。

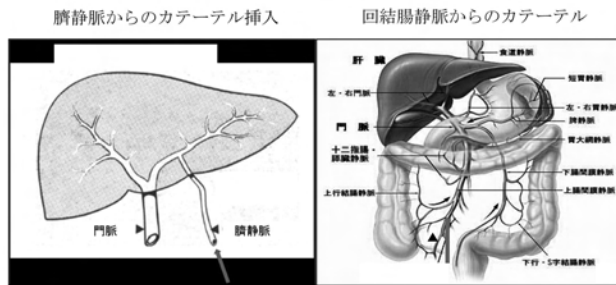


図2 門注カテーテル挿入法

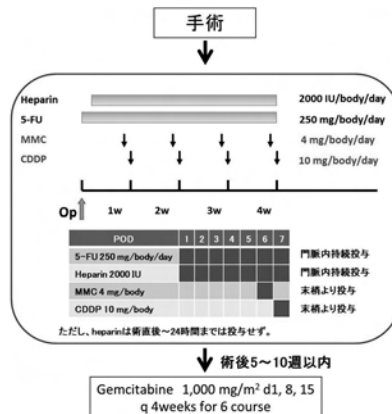


図3 PI4W+Gemcitabine プロトコール

主要評価項目は無病生存期間とPI4W+Gemcitabine 施行における高度有害事象発生頻度、副次的評価項目は全生存期間、PI4W+Gemcitabine 投与の有害事象発生頻度とその完遂率とした。予定症例数は50例、登録期間は3年、追跡期間は最終登録日より3年間とした。

成 績

2010年11月に第1例目の登録が行われ、2013年8月までに当施設を含めた8施設より一次登録が67例、そのうち50例が二次登録に進み、目標症例数に到達して集積終了となった(表2)。最終登録の6カ月後(2013年1月予定)、各施設に調査表を送付して中間解析を行う予定である。

表2 2次登録症例

Case	Age	Sex	JPS(手術所見)			sStage
			T	N	M	
1	69	M	4	1	0	IVa
2	72	F	4	0	0	IVa
3	62	M	3	0	0	IIA
4	77	M	4	1	0	IVa
5	79	M	1	0	0	I
6	76	F	4	2	0	IVb
7	64	M	3	0	0	III
8	76	F	1	0	0	IVa
9	40	F	3	0	0	III
10	41	M	3	1	0	III
11	69	M	3	2	0	IVa
12	65	M	4	0	0	IVa
13	69	M	3	0	0	III
14	64	F	3	0	0	III
15	56	M	4	1	0	IVa
16	58	M	4	1	0	IVa
17	73	F	4	0	1	IVa
18	70	F	4	1	0	III
19	75	M	4	0	0	IVa
20	79	F	3	0	0	III
21	78	F	3	0	0	III
22	72	F	4	1	0	IVa
23	61	M	4	1	0	IVa
24	67	M	3	0	0	III
25	69	F	3	1	0	III
26	77	M	3	1	0	III
33	74	F	4	2	0	IVb
34	79	F	3	1	0	III
35	52	M	4	0	0	IVa
36	60	F	3	3	0	IVb
37	72	M	3	0	0	III
38	59	F	4	0	0	IVa
39	73	M	4	1	0	IVa
40	72	M	1	1	0	II
41	71	M	3	0	0	III
42	75	M	3	2	0	IVa
43	76	M	4	1	0	IVa
44	68	F	1	1	0	II
45	66	M	2	0	0	II
46	66	F	3	1	0	III
47	55	M	4	1	0	IVa
48	78	M	3	1	0	III
49	73	F	3	1	0	III
50	63	F	4	1	0	IVa

考 按

当教室では1986年より術後補助療法として5-FU (250mg/body) を2週間門脈内に投与する門注療法 (PI2W) を行い、手術単独群より肝転移を有意に抑制することを報告したがその成績はまだ満足できるものではなかった⁶⁾。Ishikawaらは門脈と肝動脈から5-FU (125mg) を4～5週間投与する2チャンネル化学療法を術後補助療法として行い、膵癌の3年生存率が54%であったと報告した⁷⁾。また、1980年代よりヘパリンは癌の進行に抑制効果があると報告され、癌患者の生存に貢献するとの系統的レビューおよびメタ解析が報告された⁸⁾。2001年より当教室では、ヘパリンを5-FUに併用し2週間から4週間へ門脈内投与期間を延長するレジメンに変更し、Biochemical ModulatorとしてMMCとCDDPを全身投与するPI4Wを開発した。相浦らはPI4Wによる術後肝転移率が16.0%と門注療法なしのコントロール群61.9%、PI2W群の45.4%から明らかに低下し、無肝転移生存率が改善したと報告した⁵⁾。術後肝転移を抑制することで3年/5年生存率も91.6%/70.5%と良好な成績であった。さらに、PI4Wのサブグループ解析では、PI4W後に補助療法を追加した群は追加しなかった群より無肝転移生存率が良好であった。当教室でのこの結果を踏まえ、膵癌の術後補助療法として標準治療となったGemcitabineに、逐次療法としてPI4Wを術直後から実施することにより、さらなる無病生存期間の延長から全生存期間の改善を期待した臨床試験を計画し、多施設共同で前向きにすることでPI4Wの有効性を検証することとした。本試験は2013年8月で目標症例の50例に到達して登録は終了し追跡期間に入っている。これまでのところ、PI4Wによる高度有害事象の報告はなく、今後の中間解析の結果が待たれるところである。

おわりに

2013年1月にJASPAC01試験の結果が報告され、膵癌の術後補助療法としてS-1の有効性が証明された。本試験の中間解析はまだ行われていないが、PI4W+S-1の術後補助療法も多施設臨床第Ⅱ相試験として計画し、PI4Wの逐次療法としての有効性を検証していく予定である。

最後に、本研究にご支援いただきました財団法人がん集学的研究財団の皆様へ深謝申し上げます。

文 献

- 1) Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* **15**: 2403-13, 1997.
- 2) Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* **310**: 1473-81, 2013.
- 3) Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al: A randomised phase III trial comparing gemcit-

- abine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* **101**: 908–15, 2009.
- 4) Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* **304**: 1073–81, 2010.
 - 5) Aiura K, Takahashi S, Matsui J, et al: Beneficial effects of 5-Fluorouracil and heparin-based portal infusion chemotherapy combined with mitomycin C and cisplatin after curative resection of pancreatic cancer. *Pancreatology* **10**: 250–8, 2010.
 - 6) Takahashi S, Aiura K, Saitoh J, et al: Treatment strategy for pancreatic head cancer: pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, intraoperative radiotherapy and portal catheterization. *Digestion* **60** Suppl 1: 130–4, 1999.
 - 7) Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, et al: Liver perfusion chemotherapy via both the hepatic artery and portal vein to prevent hepatic metastasis after extended pancreatectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* **168**: 361–4, 1994.
 - 8) Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, et al: The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* **5**: 729–37, 2007.

4型/大型3型もしくはCY1/P1胃癌に対する 術前DCS ip療法の有効性と安全性の検討

黒川 幸典*

要旨 4型胃癌および腫瘍径8cm以上の大型3型胃癌は、R0切除ができた場合でも高率に腹膜播種再発を来す非常に予後不良な疾患である。これらの対象に、すでに近接腹膜のみに腹膜播種を有する症例と腹腔洗浄細胞診陽性の症例を加え、術前のDocetaxel腹腔内投与+Cisplatin静脈内投与+S-1経口投与（DCS ip療法）の安全性を検討する第I相試験を実施した。Docetaxelは30mg/m²をレベル1としてday1に腹腔内投与し、Cisplatinは60mg/m²をday1に静脈内投与、S-1は80mg/m²/dayで2週投与2週休薬とし、2～4コース施行後にR0切除可能と診断された場合は胃切除を行う。レベル1にて2例を登録し、いずれもPRの効果が得られ、R0切除を安全に実施することができた。ただし、2例ともにDLTが発生したため、Docetaxelをday1とday15に分割して20mg/m²ずつ投与する形にレジメンを変更した上で、第II相試験を現在進行中である。

はじめに

4型胃癌は胃癌の中でも特に予後不良な癌であり、術前に治癒切除可能と判断された症例の7割以上に術中あるいは術後経過観察中に腹膜転移再発がみられる。一方、国立がん研究センター中央病院のデータによると、3型胃癌の5年生存率は、病理組織学的腫瘍径が4～8cmで37.0%、8～12cmで20.3%、12cmを越えると0%であり、腫瘍径8cm以上の大型3型胃癌は4型胃癌と同様に非常に予後不良な疾患と考えられた。なお、4型もしくは大型3型の胃癌の場合、胃癌取扱い規約第12版のP1（近接腹膜のみに腹膜播種を認める）症例や腹腔洗浄細胞診陽性（CY1）症例であっても、POCY0とほぼ同等の予後であると報告されており¹⁾、同じ治療開発の対象集団と考えられる。このような対象に対しては、手術前により強力な化学療法を行うことで、予後の改善が期待される。

本邦における治癒切除不能な進行再発胃癌に対する標準治療は全身化学療法である。5-FUとS-1とIrinotecan(CPT-11)+Cisplatin(CDDP)のランダム化比較試験であるJCOG9912試験によって、5-FUに対するS-1の非劣性が示され²⁾、また同時期に報告されたS-1とS-1+CDDP(SP)のランダム化比較試験であるSPIRITS試験の結果によりS-1に対するSP療法の優越性が示された³⁾。これらの結果から胃癌治療ガイドライン（医師用第3版）ではSP療法を標準治療として推奨している。近年では、更なる治療成績の向上を目的として3剤を併用するレジメンの検討が行われており、中でもSP療法にDocetaxel(DTX)を併用するDCS療法が注目されている。札幌医科大学で行われた第I相試験の結果、DTX 60mg/m²(day8)、CDDP 60mg/m²(day8)、S-1 80mg/m²(day1-14)、q3wの推奨用量(RD)が決定され⁴⁾、続いて行わ

* 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

れた第Ⅱ相試験では、87.1%ときわめて高い奏効率が報告された⁵⁾。一方、北里大学からは第Ⅰ相試験の結果、DTX 40mg/m² (day1), CDDP 70mg/m² (day1), S-1 80mg/m² (d1-14), q4wのRDが報告され⁶⁾、その後の第Ⅱ相試験では、骨髄抑制と腎障害のためにCDDPの投与量を60mg/m²に減量しているものの、全体での奏効率が81.3%と高い奏効割合が報告されている⁷⁾。

胃癌の腹膜播種に対しては、全身投与よりも抗癌剤を直接腹腔内に投与することにより、有害事象は軽減するものの抗腫瘍効果は増強することが期待される。東京大学において腹膜播種を伴う胃癌を対象にS-1+Paclitaxel (PTX) 経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅰ相試験が実施され、PTX腹腔内投与のRDが20mg/m²に決定された⁸⁾。その後に行った第Ⅱ相試験では、1年生存率77%、奏効率71%と報告されている⁹⁾。

一方、PTXではなくDTXを用いた腹腔内化学療法も検討されており、大阪大学において腹膜播種を有する胃癌に対するDTX腹腔内投与とS-1を併用した第Ⅰ相試験が実施され、DTXのRDが60mg/m²であったと報告された¹⁰⁾。次いで実施された第Ⅱ相試験の結果、奏効割合は62.5%、生存期間中央値は24.6か月と良好な結果を報告されており¹¹⁾、DTXはPTXと同様に腹腔内投与により抗腫瘍効果の向上が期待できる。

以上より、腹膜転移を来す可能性が非常に高い4型もしくは大型3型の胃癌、あるいはすでに腹腔洗浄細胞診が陽性(CY1)か胃に近接する腹膜への播種(胃癌取扱い規約第12版でのP1)を有している胃癌を対象として、術前のDTX腹腔内投与+CDDP静脈内投与+S-1経口投与(DCSip療法)の安全性を検討する第Ⅰ相試験を計画した。

対 象

対象は以下の適格規準をすべて満たす症例とした。

- (1) 病理組織学的に腺癌であることが確認された初発の胃癌である。
- (2) 肉眼型分類にて4型または大型(8cm以上)の3型である。もしくは肉眼型には関係なく、腹腔洗浄細胞診陽性(CY1)または胃に近接する腹膜への播種(胃癌取扱い規約第12版でのP1)と診断されている。
- (3) 審査腹腔鏡検査(もしくは試験開腹術)にて、胃癌取扱い規約第12版のP2/3に相当するような、横行結腸より尾側の腹膜あるいは横隔膜の腹膜面に播種巣を認めておらず、骨盤腔を越えるような多量の腹水も有していない。
- (4) 腹部CTおよび審査腹腔鏡検査(もしくは試験開腹術)にて、他臓器浸潤(T4b)胃癌でない。
- (5) 所属リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、骨髄、骨などへの遠隔転移を有していない。
- (6) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃癌に対して一切の手術療法の既往が無い。
- (7) 活動性の出血を有していない。
- (8) 経口摂取が可能である。
- (9) ECOG Performance Status (PS) が0または1である。
- (10) 登録時の年齢が20歳以上80歳未満である。

(11) 登録前14日以内の検査により、以下の主要臓器機能が保持されている。

- ①白血球数 : 3,000/mm³以上
- ②好中球数 : 1,500/mm³以上
- ③血小板数 : 100,000/mm³以上
- ④ヘモグロビン : 8.0g/dL以上
- ⑤AST (GOT)・ALT (GPT):100IU/L以下
- ⑥総ビリルビン : 1.5mg/dL以下
- ⑦クレアチニンクリアランス:60mL/min以上

(12) プロトコール治療開始日より3か月以上の生存が期待される。

(13) 本人から文書による同意が得られている。

方 法

DTXは、day1に生理食塩水1Lに溶解した上で2時間かけて腹腔ポートより投与する。薬液の排出は行わない。DTXの投与が終了した後は100mL生理食塩水でポートならびにカテーテル内を洗浄する。投与中ならびに投与後3日間は薬液を腹腔内全体に行き渡らすため、患者に左右の側臥位を適宜とるように指導する。CDDPは、day1に60mg/m²を2時間かけて点滴静注する。S-1は、体表面積に合わせ80~120mg/dayをday1からday14まで(14日間)、1日2回(朝・夕食後)経口投与し、その後14日間休薬する(図1)。4週間を1コースとして、プロトコール治療中止基準もしくは2~4コース終了まで投与を繰り返す。2~4コース終了後の画像診断にて、R0/1の手術が可能であると判断した場合には手術を施行する。

レベル1(DTX 40mg/m²)より試験を開始し、60mg/m²まで10mg/m²ずつDTXの増量を行う。CDDPとS-1の増量は行わない。同一投与量レベルにおいて3例を登録し、DLTが3例中1例でも認められた場合は、観察終了を待たずに3例を追加する。追加症例3例のうちDLTが1例以上認められた場合(2/6以上)には、当該レベルをMTDと判断する。RDは原則としてMTDの1レベル下の用量とするが、各レベルでの副作用などを総合的に判断してRDを決定することとする。

なお、DLTの定義は以下のとおりとする。

- ① 少なくとも3日以上続くGrade4の白血球減少もしくは好中球減少が認められた場合
- ② 38℃以上の発熱もしくは感染を伴う好中球減少が認められた場合
- ③ Grade4の血小板減少が認められた場合
- ④ Grade3以上の非血液毒性が認められた場合(食欲不振, 悪心・嘔吐, 口内炎, 倦怠感, 電解質異常を除く)
- ⑤ 次コース開始予定日から8日間経過後も次コース開始規準を満たさず投与が開始できない場合

主要評価項目は、最大耐用量(MTD)およびRDとし、副次評価項目は有害事象発生割合とした。

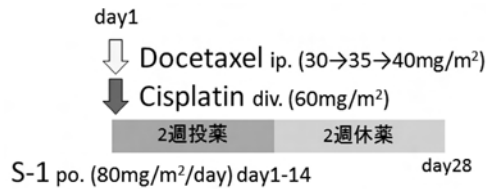


図1 第I相試験における術前DCS ip療法レジメン

成 績

レベル1にて2例を登録した。1例目は55歳の女性で、cT4aN1P1CY0M0 stageIVの1型胃癌症例であった。途中、DLT (Grade 4のALT上昇, Grade 3のAST上昇)が発生したため、休薬やスケジュール変更を行ったものの計4コース施行した。DLT以外の有害事象は、Grade 2の悪心とGrade 2の好中球減少であった。内視鏡所見およびCT所見での効果判定ではPRであり、審査腹腔鏡検査にてP0CY0を確認した上で、胃全摘術を施行した。切除標本の病理所見ではypT3N2P0CY0 stageIIIAであり、R0切除が可能であった。術後合併症なく軽快退院し、現在S-1による術後補助化学療法中である。

2例目は40歳の女性で、cT4aN1P0CY0M0 stageIIIAの大型3型胃癌症例であった。2コース目に、DLT (Grade3のAST上昇とALT上昇)が発生したため、S-1の休薬を要した。DLT以外の有害事象は、Grade 2の悪心のみであった。内視鏡所見およびCT所見での効果判定ではPRであり、胃全摘術を施行した。切除標本の病理所見ではypT4aN2P0CY0M0 stageIIIBであり、R0切除が可能であった。術後合併症なく軽快退院し、現在S-1による術後補助化学療法中である。

考 按

今回、レベル1で投与した2例において、Grade 3以上のAST/ALT上昇が見られたが、DTXの腹腔内投与との因果関係は低いと考えられる。その理由として、DTXは分子量が大きく脂溶性であるため、腹腔内から血管系への移行は少なく、重篤な肝障害の報告はほとんど見られていないからである。現に1例目においては、プロトコール治療中止後にDTXを投与せずにS-1とCDDPの全身投与を行ったものの、同様にGrade 3のAST/ALT上昇が見られた。CDDPによる肝機能異常はまれであるため、2例ともに肝機能異常の原因としてはS-1の可能性が高いと考えられる。

しかし、DTXの腹腔内投与が原因である可能性は否定できないため、DTXをday1とday15に分割して20mg/m²ずつ投与する形にレジメンを変更して、術前DCSip療法の第II相試験を開始することにした(図2)。

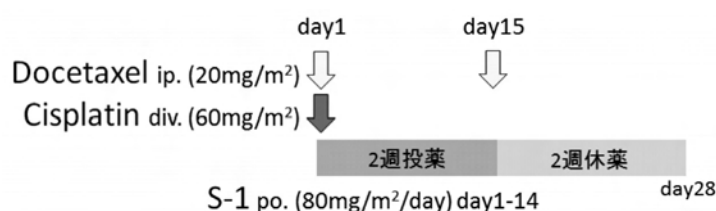


図2 第Ⅱ相試験における術前DCS ip療法レジメン

おわりに

4型胃癌や大型3型胃癌は、集学的治療の進歩した現在においても依然として予後不良な胃癌であり、従来の静脈内投与や経口投与といった全身投与方法のみでの治療成績向上は難しいと考える。DTXの腹腔内投与は腹膜播種を制御する上ではもっとも期待の大きい治療法の1つであり、さらにCDDPの静脈内投与とS-1の経口投与を組み合わせた術前DCSip療法はもっとも抗腫瘍効果の高いレジメンであると期待される。この新しい治療レジメンの有効性と安全性については、現在進行中の第Ⅱ相試験で明らかにしていきたい。

最後に、この臨床研究にご理解いただき、多大なご支援を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) 吉川貴己, 佐野武, 笹子三津留: 微小な腹膜転移を伴う4型・大型3型胃癌の予後と治療戦略. *外科* **71**(2): 203-7, 2009.
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1063-9.
- 3) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; **9**: 215-21.
- 4) 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**: 851-6.
- 5) Sato Y, Takayama T, Sagawa T, et al: Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **66**: 721-8.
- 6) Nakayama N, Koizumi W, Sasaki T, et al: A multicenter, phase I dose-escalating study of docetaxel, cisplatin and S-1 for advanced gastric cancer (KDOG0601). *Oncology* 2008; **75**: 1-7.

- 7) Koizumi W, Nakayama N, Tanabe S, et al : A multicenter phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 in patients with unresectable or recurrent gastric cancer (KDOG 0601). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 ; **69** : 407 – 13.
- 8) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al : Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology* 2010 ; **79** : 269 – 72.
- 9) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al : A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer* 2013 ; **119** : 3354 – 8.
- 10) Fujiwara Y, Nishida T, Takiguchi S, et al : Feasibility study of S-1 and intraperitoneal docetaxel combination chemotherapy for gastric cancer with peritoneal dissemination. *Anti-cancer Res* 2010 ; **30** : 1335 – 9.
- 11) Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, et al : Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2012 ; **105** : 38 – 42.

標準治療抵抗性の進行性大腸がん患者に対する 抗ヒト IL-6レセプター抗体併用テラーメイド がんペプチドワクチン療法の第 I 相臨床試験

笹田 哲朗*

要旨 久留米大学ではがん患者個人の免疫状態に応じてワクチン抗原を選択する“テラーメイド型”がんペプチドワクチン療法を開発中であるが、これまでに実施した進行がん患者に対する臨床試験では、血漿中 IL-6、CRP などの炎症性因子の上昇がワクチン投与患者の予後不良と強く相関した。本研究では、血漿中 IL-6 の上昇を認める標準治療抵抗性大腸がん症例において、IL-6 の生体内活性を抑制する抗 IL-6 レセプター抗体を併用したテラーメイドペプチドワクチン療法の第 I 相臨床試験を開始した。研究の目的は、本併用療法の安全性を確認し、抗 IL-6 レセプター抗体の至適投与量を推定することであり、抗 IL-6 レセプター抗体投与量を 3 段階(0.5 mg/kg, 2mg/kg, 8mg/kg) に設定する用量漸増試験とした。現在、0.5mg/kg 投与群 6 例の試験が終了したが、本治療と関係すると思われる重篤な有害事象を認めていない。今後、さらに症例集積を継続し、本治療の安全性、至適用量に関する基礎的データを得る予定である。

はじめに

がん免疫療法は外科療法、化学療法、放射線療法に次ぐ、新世代がん治療法として注目を浴びてきた。これまで国内外の多くの研究グループにより、がん抗原に対する特異的免疫応答の誘導を目指すがんワクチンの臨床試験が多数試みられてきたが、その治療効果は限定的であり第 4 のがん治療法として公認されるには至っていない。特に、これまでに開発されてきたペプチドワクチン療法のほとんどが、患者の免疫状態を考慮することなく同一の“共通型”ワクチンをがん抗原ペプチドとして投与するものであり、十分な治療効果が報告されていない。久留米大学ではより治療効果を高める目的で患者個人の免疫状態に応じてワクチン抗原を選択する“テラーメイド型”という新規治療法を開発している¹⁾²⁾。現在までに大腸がんをはじめ種々のがん種においてテラーメイドペプチドワクチン療法の第 I - II 相臨床試験を実施してきたが、ワクチン投与患者の全例に治療効果を認めるのではないため、予後を予測するためのバイオマーカー同定とそれに基づく個別化治療の開発が望まれている。

これまでに実施した前立腺がん³⁾、胆道がん⁴⁾、非小細胞肺癌がん⁵⁾、大腸がん、などの進行がん患者に対するテラーメイドペプチドワクチン療法の第 II 相臨床試験の統計学的解析において、IL-6、C 反応性蛋白 (CRP) をはじめとする炎症性サイトカイン・炎症性因子の上昇がワクチン投与患者の予後不良と強く相関することが判明した (図 1)。IL-6 は多彩な生物学的活性を持つサイトカインとして知られているが、特に最近では免疫細胞を抑制することにより

*久留米大学医学部医学科 免疫・免疫治療学講座

腫瘍の増殖に関与すると報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。したがって、IL-6の上昇を認め予後不良なワクチン投与患者に対しては、ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体（以下、抗IL-6レセプター抗体）の併用によりIL-6の生体内活性を抑制⁹⁾すれば、ペプチドワクチンによる特異的免疫誘導効果が増強され、その結果として臨床効果が改善する可能性が示唆される。ただし、抗IL-6レセプター抗体を併用した免疫療法は現在までに報告されていないために、本研究では、血漿中IL-6の上昇を認める標準治療抵抗性の大腸がん症例に対してテラーメイドペプチドワクチンと抗IL-6レセプター抗体との併用療法の安全性を確認し、抗IL-6レセプター抗体の至適投与量を推定するための第I相臨床試験を実施することとした。

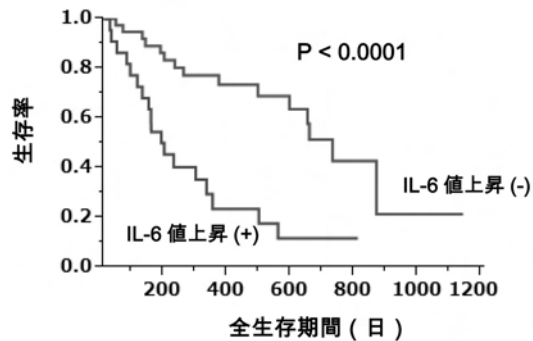


図1 テラーメイドペプチドワクチン療法をうけた標準治療抵抗性大腸がん患者における治療前血漿中IL-6値と予後との相関：IL-6上昇なし（ $< 3\text{pg/ml}$ ： $n=38$ ）とIL-6上昇あり（ $\geq 3\text{pg/ml}$ ： $n=23$ ）の2群のKaplan-Meier法による生存曲線

対象と方法

I. 目的

テラーメイドペプチドワクチンと抗IL-6レセプター抗体との併用療法の安全性を評価するとともに、特異的免疫能の変化を検討することにより抗IL-6レセプター抗体の至適投与量を推定するための第I相臨床試験（オープンラベル、用量漸増試験）を実施する。

- ①主要評価項目：安全性（全有害事象）評価。なお、有害事象はCTCAE v4.0で評価する。有害事象とは、本臨床試験中に発生した好ましくないすべての事象であり、抗IL-6レセプター抗体、ペプチドワクチン投与との因果関係は問わない。
- ②副次評価項目：特異的免疫能の変化。なお、特異的免疫能は、末梢血単核球における抗原特異的T細胞反応（IFN- γ ELISPOT法により測定）および血漿中抗ペプチドIgG抗体値（Luminex[®]システムによるmultiplex bead arrayにより測定）により解析する。

II. 対象

標準治療に抵抗した病期で有効な治療法がない大腸がん症例のうちで、血漿中IL-6の上昇（ $\geq 3\text{pg/ml}$ ）を認める症例。表1に適格基準および除外基準を示す。

表1 適格基準と除外基準

(適格基準)

以下の条件をすべて満たす症例を対象とする。

- 1) 標準治療に抵抗した病期で他に有効な治療法がない大腸癌と診断されている患者。評価病変の有無は問わない。なお、前治療の wash-out 期間は原則として4週間以上とし、前治療の効果や有害事象を持ち越していないこと。
- 2) 投与前検査で血漿中 IL-6 値が 3 pg/ml 以上であること。
- 3) 一般状態評価 (Performance Status: ECOG) が 0-1 であること。
- 4) ヒト白血球抗原 (HLA) が、A2, A24, A26, A3, A11, A31, または A33 であること。
- 5) 投与前の検査で、該当する HLA 型に対応するワクチン候補ペプチドの中から、2つ以上のペプチドに対して抗ペプチド抗体 (IgG) が血漿中に存在すること。
- 6) 登録時より3ヶ月以上の生存が期待できること。
- 7) 血液、生化学検査で以下の基準を満たすこと。
 - 白血球数 3,000 - 9,000/mm³
 - リンパ球数 ≥ 1,000/mm³
 - 血色素濃度 ≥ 8.0 g/dL
 - 血小板数 ≥ 120,000/mm³
 - クレアチニン ≤ 施設上限値の 1.5 倍
 - 総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT) ≤ 施設上限値の 2 倍
- 8) 20 歳以上の患者。
- 9) 患者本人から文書による同意が得られていること。

(除外基準)

以下のいずれかの条件に該当する症例は対象としない。

- 1) 重篤な基礎疾患 (活動性重症感染症, 活動性結核感染症, 循環器障害, 呼吸器障害, 腎障害, 免疫不全, 血液凝固能障害など) を有する患者。
- 2) 間質性肺炎を有する, あるいは既往のある患者。
- 3) 活動性の重複癌 (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上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない) を有する患者。
- 4) 重篤なアレルギー疾患の既往のある患者。
- 5) キャッスルマン病, 関節リウマチ, 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎を有する, あるいは, 既往のある患者。
- 6) 過去に抗 IL-6 レセプター抗体の投与歴のある患者。
- 7) 久留米大学で開発されたペプチドワクチンの投与歴のある患者。
- 8) 妊婦, 授乳婦および妊娠を希望する患者, あるいは試験中及び試験薬最終投与後 70 日間の避妊に同意しない患者。
- 9) その他, 試験責任医師または試験分担医師が本臨床試験の対象として不適当と判断した患者。

III. 治療

抗 IL-6 レセプター抗体 [トシリズマブ: 商品名アクテムラ (中外製薬)] を点滴静注 [0.5 mg/kg (A群), 2mg/kg (B群), 8mg/kg (C群) の3段階の用量で, 各群6例ずつ] したのち, 3日後よりペプチドワクチン投与を開始する。ペプチドワクチンは1週毎に投与し, 6回投与した時点で試験終了とする (図2)。本試験は第I相臨床試験であることから, 統計学的

手法を用いた症例数設定はおこなわず、各用量群 6 例にて評価することとした。なお、各群 6 例での試験が終了するごとに安全性評価委員会が有害事象を評価し、その結果によって抗 IL-6 レセプター抗体増量の可否を決定する。特に、6 例のうち 2 例以上に Grade 3 以上の本治療との関連を否定できない重篤な有害事象が経験された場合には、抗 IL-6 レセプター抗体を増量しないこととした。

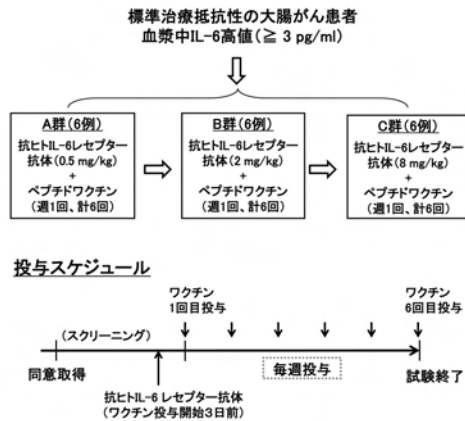


図2 試験計画概要と治療プロトコール

ペプチドワクチンとしては、久留米大学で開発したテラーメイド型ワクチンを実施する。31種類のワクチン候補ペプチド [表2：HLA-A2 陽性症例用12種類，HLA-A24 陽性症例用14種類，HLA-A3 スーパータイプ (HLA-A3, -A11, -A31, -A33) 陽性症例用 9 種類，HLA-A26 陽性症例用 4 種類] のうち、当該症例の HLA 型に対応し、かつワクチン投与開始前血漿中に抗ペプチド IgG 抗体の存在が確認されるペプチド (最大 4 種) を抗体値の高い順に選択して投与する。なお、血漿中の抗ペプチド IgG 抗体は、Luminex[®]システムを用いた multiplex bead array にて測定する。GMP グレードのペプチド(米国 PolyPeptide 社又は American Peptide Company 社で製造)に不完全フロイントアジュバント (Montanide ISA51：SEPPIC 社)を加えてエマルジョン化したペプチド懸濁液 (各ペプチド3.0mg /1.5mL) を皮下組織内に投与する。

表2 ワクチン候補ペプチド

ペプチド名称	由来タンパク	部位	アミノ酸配列
HLA-A2 陽性患者用 (12 種)			
CypB-129	Cyclophilin B	129-138	KLKHYGPGWV
Lek-246	p56Lek	246-254	KLVERLGAA
Lek-422	p56Lek	422-430	DVWSFGILL
ppMAPkkk-432	ppMAPkkk	432-440	DLLSHAFFA
WHSC2-103	WHSC2	103-111	ASLDSDPWV
HNRPL-501	HNRPL	501-510	NVLHFFNAPL
UBE2V-43	UBE2V	43-51	RLQEWC SVI
UBE2V-85	UBE2V	85-93	L IADFLSGL
WHSC2-141	WHSC2	141-149	ILGELREKV

HNRPL-140	HNRPL	140-148	ALVEFEDVL
SART3-302	SART3	302-310	LLQAEAPRL
SART3-309	SART3	309-317	RLAEYQAYI
HLA-A24 陽性患者用 (14 種)			
SART2-93	SART2	93-101	DYSARWNEI
SART3-109	SART3	109-118	VYDYNCHVDL
Lck-208	p56Lck	208-216	HYTNASDGL
PAP-213	PAP	213-221	LYCESVHNF
PSA-248	PSA	248-257	HYRKWIKDTI
EGF-R-800	EGF-R	800-809	DYVREHKDNI
MRP3-503	MRP3	503-511	LYAWEPSFL
MRP3-1293	MRP3	1293-1302	NYSVRYRPGL
SART2-161	SART2	161-169	AVDFLYNYL
Lck-486	p56Lck	486-494	TFDYLRSLV
Lck-488	p56Lck	488-497	DYLRSLVLEDF
PSMA-624	PSMA	624-632	TYSVSFDSL
EZH2-735	EZH2	735-743	KYVGIEREM
PTHrP-102	PTHrP	102-111	RYLTQETNKV
HLA-A3 スーパータイプ (A3, A11, A31, A33) 陽性患者用 (9 種)			
SART3-109	SART3	109-118	VYDYNCHVDL
SART3-511	SART3	511-519	WLEYYNLER
SART3-734	SART3	734-742	QIRPIFSNR
Lck-90	p56Lck	90-99	ILEQSGEWWK
Lck-449	p56Lck	449-458	VIQNLERGYR
PAP-248	PAP	248-257	GTHKQKEKSR
Lck-422	p56Lck	422-430	DVWSFGILL
CypB-129	Cyclophilin B	129-138	KLKHYGPGWV
WHSC2-103	WHSC2	103-111	ASLSDSPWV
HLA-A26 陽性患者用 (4 種)			
SART3-109	SART3	109-118	VYDYNCHVDL
ppMAPkkk-432	ppMAPkkk	432-440	DLLSHAFPA
HNRPL-501	HNRPL	501-510	NVLHFFNAPL
WHSC2-103	WHSC2	103-111	ASLSDSPWV

結 果

2013年11月1日の時点での登録症例数は7例であった。なお、A群6例が治療を終了しており、B群の1例が治療開始前であった。表3にA群6例の患者背景を示す。その内訳は直腸がん3例、盲腸がん・S状結腸がん・虫垂がん各1例であり、全例が術後再発例であった。性別は男性3例、女性3例であり、年齢中央値は63.5歳(49-79歳)であった。なお、全例ともに化学療法抵抗性であったが、前化学療法レジメン数は2が1例、3が2例、4以上が3例であった。

表3 患者背景 (A群 6例)

症例	年齢	性別	PS (ECOG)	原発部位	病期	転移・再発部位	前化学療法レジメン数	治療前 IL-6 (pg/ml)
1	69	女性	0	直腸	再発	局所, 肺	3	3.6
2	79	女性	0	盲腸	再発	局所, 肺	4	75.0
3	71	男性	0	S状結腸	再発	肺	2	12.7
4	49	男性	0	直腸	再発	肺	6	6.4
5	56	女性	0	虫垂	再発	肺	4	5.3
6	58	男性	0	直腸	再発	局所, 骨	3	3.2

表4にA群6例の有害事象を示す。1例にGrade3の胸水を認めたが、本試験登録前からのがん性胸膜炎による胸水貯留が徐々に増悪し、胸腔穿刺、胸水除去のために一時的な入院治療を要した症例であり、腫瘍の進行によるものと判断された。また、2例にGrade2の貧血を認めたが、本試験登録前から認めた貧血が腫瘍の進行とともに増悪したものであった。さらに、Grade2の食欲不振、下痢を各1例ずつに認めたが、保存的に軽快した。以上を含めA群6例においては、本治療と関係すると思われる重篤な有害事象を認めなかった。現在、抗IL-6レセプター抗体を増量したB群の症例登録が進行中である。

なお、副次評価項目である特異的免疫能の変化については、測定結果の日間変動を考慮して全18症例のサンプルがそろってから解析することにしており、現時点でのデータはない。

表4 有害事象 (A群 6例)

有害事象名	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
低アルブミン血症	Grade 1	-	Grade 1	Grade 1	-	-
低ナトリウム血症	Grade 1	-	-	-	-	-
高カリウム血症	Grade 1	-	-	-	-	-
AST 増加	-	Grade 1	-	-	-	-
ALT 増加	-	-	-	-	Grade 1	-
GGT 増加	-	Grade 1	-	-	-	-
コレステロール増加	-	Grade 1	-	-	Grade 1	-
貧血	Grade 2	Grade 2	-	Grade 1	-	-
白血球減少	-	-	-	-	Grade 1	-
リンパ球減少	Grade 1	-	-	-	-	-
胸水	-	-	Grade 3	-	-	-
下痢	Grade 2	-	-	-	-	-
倦怠感	-	-	-	Grade 1	-	-
食欲不振	Grade 2	-	-	-	-	-
便秘	-	-	-	-	Grade 1	-
注射部位反応	-	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	-
皮膚硬結	-	Grade 1	-	Grade 1	Grade 1	Grade 1

考 按

久留米大学では個々人に適切な抗原ペプチドを選択する“テラーメイド型”という新しいコンセプトのペプチドワクチン療法の基礎及び臨床研究を重ね、各種がんにおいてその安全性と有効性を報告してきた¹⁾²⁾。最近実施した標準治療抵抗性の大腸がん患者に対する第Ⅱ相臨床試験においてIL-6、CRPをはじめとする炎症性因子の上昇が予後悪化と強く関連することが判明した(図1)。従って、本研究においてはIL-6の上昇を認め予後不良なワクチン投与患者の治療効果を高める目的で、IL-6の生体内活性を制御するための抗IL-6レセプター抗体とテラーメイドペプチドワクチンとの併用療法を試みた。

抗IL-6レセプター抗体(トシリズマブ:商品名アクテムラ)は現在キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎に対して承認され⁹⁾、1回8mg/kgを2週間隔、あるいは、4週間隔の用量・用法で使用されている。しかし、過去に国内外でペプチドワクチンをはじめとする免疫療法との併用薬として抗IL-6レセプター抗体が使用されたとの報告はない。従って、本臨床試験では安全性を検討することを主目的として抗IL-6レセプター抗体の投与用量を3群設定した。なお、過去の健康成人、関節リウマチ患者における抗IL-6レセプター抗体の点滴静注(単回投与)後の薬物動態(血中濃度)試験の結果¹⁰⁾を参照して、投与用量を3段階(0.5mg/kg, 2mg/kg, 8mg/kg)に設定した。

本臨床試験で用いるペプチド製剤は用量制限毒性が発現する可能性が低いいため、これまでに実施された臨床研究と同じ1回投与量3mg/ペプチドで最大4種類を投与することとした。本研究は安全性を主目的とするが、特異的免疫能の変化を副次的に評価するため、これまでの臨床研究の結果から特異的免疫反応増強の有無を評価できる最少のワクチン投与回数とされる6回のワクチン投与に設定した。

現在までにA群6例の試験が終了した。重篤な有害事象として、胸水(Grade 3)1例を認めたが、原病の進行によるものと判断された。また、抗IL-6レセプター抗体投与による有害事象として感染症の合併、悪化が危惧され、1例に下痢(Grade 2)を認めたが、保存的に軽快した。現在、抗IL-6レセプター抗体を増量し症例登録を継続中である。

おわりに

本研究では、血漿中IL-6の上昇を認める標準治療抵抗性の大腸がん症例に対してテラーメイドペプチドワクチンと抗IL-6レセプター抗体との併用療法の安全性を確認し、抗IL-6レセプター抗体の至適投与量を推定するための第Ⅰ相臨床試験を開始した。現在、A群6例の試験が終了した段階であるが、抗IL-6レセプター抗体をさらに増量したB群、C群の症例集積を継続し、本治療に関する基礎的データを得る予定である。本研究の成果をもとに、この併用療法の有効性、安全性をさらに検証するための後期臨床試験を実施し、抗IL-6レセプター抗体を併用したテラーメイドペプチドワクチン療法の実用化を目指したいと考えている。

謝 辞

本研究にご理解をいただき、ご支援いただきました公益財団法人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) Itoh K, Yamada A: Personalized peptide vaccines: a new therapeutic modality for cancer. *Cancer Sci* **97**: 970–976, 2006.
- 2) Sasada T, Noguchi M, Yamada A, et al: Personalized peptide vaccination: A novel immunotherapeutic approach for advanced cancer. *Hum Vaccin Immunother* **8**: 1309–1313, 2012.
- 3) Komatsu N, Matsueda S, Tashiro K, et al: Gene expression profiles in peripheral blood as a biomarker in cancer patients receiving peptide vaccination. *Cancer* **118**: 3208–3221, 2012.
- 4) Yoshitomi M, Yutani S, Matsueda S, et al: Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med* **3**: 463–469, 2012.
- 5) Yoshiyama K, Terazaki Y, Matsueda S, et al: Personalized peptide vaccination in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* **40**: 1492–1500, 2012.
- 6) Naugler WE, Karin M: The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* **14**: 109–119, 2008.
- 7) Sansone P, Bromberg J: Targeting the interleukin-6/Jak/stat pathway in human malignancies. *J Clin Oncol* **30**: 1005–14, 2012.
- 8) Marigo I, Bosio E, Solito S, et al: Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor. *Immunity* **32**: 790–802, 2010.
- 9) Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, et al: Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* **72**: 482–92, 2013.
- 10) Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, et al: Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* **30**: 1426–1435, 2003.

GSK3 β 阻害作用を持つ医薬品を用いた 難治性膵癌の新規治療法の開発

島崎 猛夫^{*,**,*}, 上田 順彦^{***}, 有沢 富康^{*}, 源 利成^{****}

要旨 膵癌は、発見時に切除不能な進行例が多く、切除可能でも高率に早期再発をきたす。また、有効な抗瘍剤が少なく、難治性であるが故に、すぐに治療薬選択が困難な状況に陥る。このような状況で我々は、セリン・スレオニンリン酸化酵素の GSK (glycogen synthase kinase) β が膵癌の化学療法抵抗性に関与していることを明らかにした(Shimasaki T, et al. J Gastroenterol 47: 321-33, 2012; Kitano A, Shimasaki T, et al. PLoS ONE 8: e55289, 2013)。現在、安全性が確認されている市販薬剤のなかで、GSK3 β 阻害作用を有する複数の医薬品が報告され、これらの薬剤の副作用は少なく、保険診療で頻繁に使用されている。そこで、ジェムザール[®]にこれらの薬剤をドラッグリポジショニングとして併用する GSK3 β 阻害療法を考案して、進行膵癌の患者を対象に医師主導型第 I・II 相臨床研究を実施し、その安全性と抗腫瘍効果を検討する。

索引用語：膵癌，GSK3 β 阻害剤，ドラッグリポジショニング

はじめに

膵癌はいまから25年前に比べて、罹患率と死亡率は3倍に増加し、本邦では年間約2万人以上が死亡している¹⁾。その5年生存率は9.8%であり、診断後の平均生存期間は、8.6ヵ月程度である²⁾。そのおもな要因は、早期診断が困難で、発見時に切除不能な進行例であることが多く、切除可能であっても高率に早期再発をきたすことにある。膵癌患者の予後の改善には、切除不能例や術後再発例に対する治療法の開発が必須である。これらの症例に対してゲムシタビン塩酸塩(ジェムザール[®]; GEM)やS-1 (tegafur/gimeracil/oteracil potassium)による化学療法が実施されているが、十分な効果は得られていない。近年、新たな治療法として分子標的薬が試みられているが、膵癌を対象にしてこれまでに報告されている第III相試験で用いられている分子標的薬のうち、わずかの併用効果が証明されたerlotinib³⁾以外には有用性が示されていない。

我々は、金沢大学がん進展制御研究所腫瘍制御研究分野と、膵癌の新しい治療法の確立に関する共同研究を行っており、蛋白質セリン・スレオニンリン酸化酵素の GSK (glycogen synthase kinase) β が膵癌の化学療法感受性に関係していることを明らかにした。この酵素活性を薬剤で阻害すると膵癌細胞の増殖が抑制され、GEMや放射線照射との併用でそれぞれの抗腫瘍効果がGSK3 β 阻害剤により相乗的に増強された。また、動物実験でも移植膵癌に対する

* 金沢医科大学 消化器内科

** 総合医学研究所

*** 消化器外科

**** 金沢大学がん研究所腫瘍制御

GSK3 β 阻害剤の抗腫瘍効果が検証され、GSK3 β 阻害剤投与の有害事象は認められなかった⁴⁾⁵⁾。なお、GSK3 β 阻害に基づくがん抑制効果は、我々の研究グループをはじめ国外の多数の施設から報告され、種々の固形がんや造血器系悪性腫瘍などの培養細胞と動物実験により実証されている^{4)~12)}。

現在、安全性が確認されている市販薬剤のなかで、GSK3 β の阻害作用を有する複数の医薬品が存在する^{13)~16)}。これらの薬剤の副作用は少なく、保険診療で頻繁に使用されている。そこで、ジェムザール[®]にこれらの薬剤をドラッグリポジショニング¹⁷⁾¹⁸⁾として併用する GSK3 β 阻害療法を考案して¹⁹⁾、2011年2月より進行膵癌患者を対象に医師主導型第 I・II 相臨床研究を開始し、その安全性と抗腫瘍効果を検討している。本研究は、膵癌の新しい治療法開発に貢献する可能性がある。

対象と方法

研究計画とデザイン

無対照臨床試験（オープン試験）、介入研究

対象患者（適格基準）

金沢医科大学病院で治療を受けている、あるいは今後治療を受ける予定の進行膵癌患者で、本臨床試験に同意が得られた患者を対象とする。以下に述べる一般の膵癌臨床試験の患者選択基準及び除外基準をすべて満たす患者を対象とする。

選択基準

- 1) 年齢が15歳以上、90歳以下。
- 2) 画像所見にて膵癌の診断が確定し、臨床的に進行期であると診断されている。
- 3) 投与薬剤にアレルギーがない。
- 4) 適切な臓器機能を有する。
- 5) 経口薬の服用を妨げる病状がない。
- 6) 本試験の参加に関して本人あるいは家族から同意が文書で得られている。

除外基準

- 1) 投与薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 2) 妊娠または妊娠している可能性のある婦人、あるいは授乳中の婦人。
- 3) その他、研究担当者（医師）が対象として不適当と判断した患者。

研究の評価項目

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）：有害事象

全治療例を対象とし、下記の有害事象についてそれぞれ NCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events；CTCAE version 3.0）日本語訳 JCOG/JSCO（Japan Clinical Oncology Group/Japanese Society of Clinical Oncology）版（2004.10）による全コース中の最悪の Grade を求める。

自他覚症状（NCI-CTCAE の有害事象）

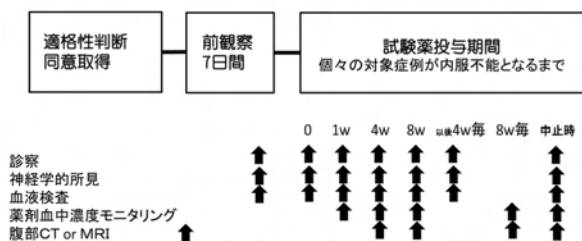
- 1) 皮膚：放射線性皮膚炎
- 2) 血液：ヘモグロビン，白血球，好中球/顆粒球，血小板
- 3) 全身状態：発熱
- 4) 消化管系：食欲不振，悪心，口内炎，咽頭炎，嘔吐
- 5) 電解質代謝：カリウム，ナトリウム
- 6) 肝臓：ビリルビン，AST (GOT)，ALT (GPT)
- 7) 腎：クレアチニン
- 8) 出血：Grade3, 4 の血小板減少を伴う出血，中枢神経系の出血
- 9) 感染：発熱性好中球減少, Grade 3, 4 の好中球減少を伴う感染, 好中球減少を伴わない感染
- 10) 肺：肺臓炎/肺浸潤
- 11) 神経：痙攣発作，言語障害，くも膜炎/髄膜炎/神経根炎，中枢神経系脳血管虚血，神経障害（脳神経），神経障害－運動性，神経障害－知覚性
- 12) 疼痛：頭痛
- 13) 耐糖能異常：空腹時血糖，ヘモグロビン A1c
- 14) Performance Status

副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）：抗腫瘍効果

- 15) 画像による腫瘍の大きさの評価
- 16) 患者予後の評価

研究のアウトライン（図1）

研究のアウトラインを図1に示す。この治療研究は6症例に行われ，予定期間は学内倫理委員会の承認日から5年間とする。進行期であることが指摘され，投与を希望する患者に対して GSK3 β 阻害作用のある医薬品とジェムザール[®]を投与する。



この治療研究は6症例に行われ，予定期間は承認日から5年間とする。進行期であることが指摘され，投与を希望する患者に対して GSK3 β 阻害作用のある医薬品とジェムザール[®]を投与する。

図1 臨床研究のアウトライン

研究治療薬（GSK3 β 阻害医薬品^{13) - 16)} の概要

リチウム製剤（商品名：リーマス）（200）錠剤

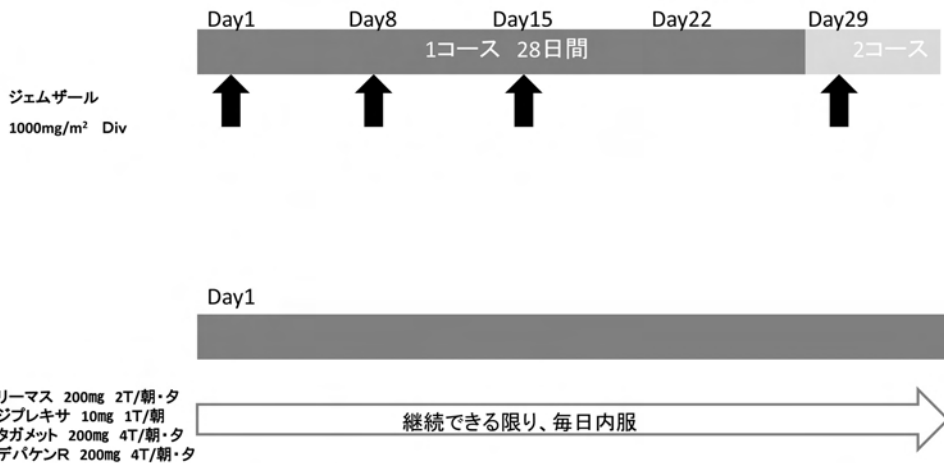
オランザピン（商品名：ジプレキサ）（10） 錠剤
 シメチジン（商品名：タガメット）（200） 錠剤
 バルプロ酸（商品名：デパケン R）（200） 錠剤

【附記1】なお、この薬剤組み合わせは神経精神科で統合失調症や躁病に対して一般的に処方されており、安全性は確立されている。

【附記2】上記の医薬品のうち、リチウム⁸⁾²⁰⁾、シメチジン²¹⁾およびバルプロ酸²²⁾²³⁾は、動物実験で有害事象を伴わずに抗腫瘍効果を示すことが報告されている。シメチジンとバルプロ酸は以前から、大腸がんをはじめとする固形がんや白血病などの造血器系悪性腫瘍を対象に、抗がん剤との併用による臨床試験の成果が報告されている。これらの研究では重篤な副作用は少なく、抗腫瘍効果の点からも臨床応用の可能性と有用性が指摘されている^{21)~29)}。オランザピンは、動物（ラット）実験でGSK3βを阻害し、血糖値を低下させ肝臓のグリコーゲン量を増加させることが示されている。この動物実験では明らかな副作用あるいは有害事象は観察されていない¹⁵⁾。

【附記3】最近、脳癌の患者には、うつ状態を伴うことが以前より報告され³⁰⁾³¹⁾、リチウム、バルプロ酸は抗うつ剤として処方されることから、脳癌患者の治療におけるGSK3β阻害の利点が示唆される。

投与スケジュールを図2に示す。



薬剤投与方法：研究用薬剤（カクテル剤）は連日投与とする。
 標準治療であるゲムシタピン塩酸塩（商品名：ジェムザール）は、規定の投与方法を遵守する（1000mg/m² day 1, 8, 15に投与）。

図2 投与スケジュール

研究期間（試験参加期間）

前観察期間：試験開始前7日間

試験薬投与期間：個々の対象症例が内服不能となるまで。

用法・用量

リチウム製剤	(商品名：リーマス)	(200)	2錠/朝・夕	6錠まで増量可
オランザピン	(商品名：ジプレキサ)	(10)	1錠/夕	2錠まで増量可
シメチジン	(商品名：タガメット)	(200)	4錠/朝・夕	
バルプロ酸	(商品名：デパケンR)	(200)	4錠/朝・夕	6錠まで増量可

投与量の調整について

デパケンRについては、血中濃度を測定し、有効血中濃度内で増量可能であれば、上記投与量に従い増量する。

リーマスについては、有効血中濃度になるまで、増量可能な範囲で増量する。

ジプレキサについては、覚醒時間、意識レベルを見ながら増減し、日中の眠気がなければ2錠まで増量する。眠気があれば、5mgまで減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意（減量・中止基準）：添付文書に従って投与する。

個々の薬剤の薬物動態及び薬物療法に詳しい神経精神科医師を研究分担者として、個々の薬剤の投与量と投与スケジュールを決めるとともに、投与中の末梢血中薬剤濃度のモニタリングや有害事象の早期発見と回避に努める。

表1 投薬の処方と薬剤費

本臨床試験に関係する薬剤費用について、表1に示す。カクテル療法薬剤費として平均3万5千円程度/月を必要とする。

膵癌カクテル療法治療における (75kg, 体表面積1.8m² 1ヶ月あたりの薬剤費)

薬剤	体表面積あたり投与量		薬剤費		
ジェムザール	1000mg/m ²		¥141,663		
カクテル療法薬剤費 +35,000円程					
	1錠あたり	初期投与量(日)	最大投与量(日)	初期費用(月)	最大費用(月)
タガメット(200)	21.9	2	6	1226.4	3679.2
リーマス(200)	24.1	1	2	674.8	1349.6
ジプレキサ(10)	252.8	4	4	28313.6	28313.6
デパケンR(200)	20.7	4	6	2318.4	3477.6
			合計	32533.2	36820

成 績

本報告書作成の時点で4名の患者が本試験に登録済みであった(表2)。患者の年齢中央値は72才、男女比は1:3であった。観察期間の中央値は753.5日であった。これら4例の患者はすべてStage IVの進行癌と診断され、ジェムザール、TS-1の両者が奏効しなくなり、PDと判定された症例である。そのうち、best supportive careに移行する前に本臨床試験を希望された最初の3例において、リーマスによる腎障害(Grade 2)を認めたため、リーマスは第4例目より中止した。その他の副作用として、食欲不振、全身倦怠感、眠気、手足のしびれを認めたが、いずれもGrade 1と軽度であった。第4例目の患者は糖尿病を合併しており、ジプレキサは投与禁忌であるため、デパケンとタガメットの2剤投与とした。現時点では、すべての薬剤の添付文書の適応、禁忌、投与量を厳守している。

表2 臨床研究の登録症例の概要

症例数	4例
年齢中央値	72歳
男女比	男1:女3
観察期間中央値	753.5
副作用	腎障害, 食欲不振, 全身倦怠感, 眠気
最大副作用Grade	Grade2

考 按

分子標的治療はいくつかの癌種では良好な治療効果を示しているが⁸, 膵癌に対する効果は期待とは程遠い状態である。現時点では、erlotinibのみが第Ⅲ相試験でGEMとの併用効果が証明されているにすぎず、今後、新たな標的分子の探索と薬剤の開発が望まれている。我々は最近、GSK3βが膵癌を含む多くの消化器癌に共通する治療標的であることを明らかにしてきた^{4) 5) 9) -12)}。そして、その研究成果をもとに本治療法を考案し¹⁹⁾, 臨床試験を実施してきている。およそ30年以上前にインスリン経路で発見されたGSK3βは、その基質に応じて細胞周期、増殖・分化、アポトーシスや細胞運動など基幹的な細胞生命現象を司る多機能リン酸化酵素である。疾患との関連では、インスリン経路、神経細胞や造骨細胞のWnt経路への作用から、2型糖尿病、アルツハイマー病や骨粗鬆症などの創薬標的として注目され、国内外で多数の阻害剤が競合的に開発されている³²⁾。我々は大腸癌のWnt経路に関する一連の研究過程³³⁾で、正常細胞のWnt経路制御作用からがん抑制的に働く機能分子と認識されているGSK3βの大腸癌への関与に着目した。そして、GSK3βの過剰発現やそのリン酸化による酵素活性の調節不全が癌細胞の生存や増殖を維持・推進するというWnt経路抑制機能とは異なる病的作用を発見し

た。そして、GSK3 β 阻害の抗腫瘍効果を種々の消化器癌や神経膠芽腫で実証し^{6) 9)–12)}、本酵素が新しいがん治療標的であると提唱した (国際出願)³⁴⁾。その機能解析から、癌細胞で異常活性を示す GSK3 β が誘導するシグナルが、がん抑制分子 (p53) 経路、細胞周期制御 (Rb) 系や細胞不死化経路に影響をおよぼすことを明らかにした^{6) 11)}。

膵癌でも同様に GSK3 β の発現、活性の亢進にともなう病理作用が観察され、GSK3 β 阻害により腫瘍細胞の生存・増殖抑制のみならず、GEM や放射線の感受性を高めることを培養細胞と担がん動物モデルで実証した^{4) 5)}。我々の研究と前後して同様の結果が海外で報告され³⁵⁾、GSK3 β は膵癌治療の新たな標的分子である可能性が認識されるようになった。

GSK3 β の細胞増殖に対する作用機序は正常細胞における機能解析をもとに検討され、Wnt などの増殖シグナルを抑制する「がん抑制因子」であるという認識が構築されてきた。この実験的根拠を伴わない理論のため、既存の GSK3 β 阻害剤はいずれも疾患治療薬には使用されていない。一方、*in silico* 化合物スクリーニングなどにより近年、数種類の医薬品が強力な GSK3 β 阻害作用を有することが報告された¹⁶⁾。この知見を応用して我々は、これらの市販医薬品と抗がん剤の併用による進行膵癌に対する治療試験を立案、開始した。現在、これらの既存医薬品に対する新たな効果を見出すことを目的に症例集積中である。最終的な解析は行っていないが、現在までに本治療法の安全性を示す結果が得られているため、新たな効果特許申請を行った¹⁹⁾。当初、表 1 に示す 4 剤をカクテル療法薬として考えていたが、リーマスは膵癌で頻用される非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用により高頻度に腎障害を来すため (添付文書にも注意喚起の記載あり)、膵癌に対する GSK3 β 阻害療法薬としては不適であると判断した。また現時点では、ジプレキサの使用は糖尿病では禁忌となっているため、膵癌患者に多い糖尿病併発例に対する治療薬としては今後、さらなる検討を要する。ジプレキサが糖尿病で禁忌となっている理由は高血糖などの副作用である。例えば、既にインスリン治療が行われ、あるいはインスリン治療を行いながら、適切な管理体制のもとであればジプレキサの併用は重篤な副作用を来す可能性は低いと考えられる。この点に関しては、さらなる検討を要する。

おわりに

本稿では、我々が提唱した新しいがん標的分子 GSK3 β の阻害による膵癌治療戦略の実験的根拠と現在の取り組みを紹介した。膵癌に代表される難治性癌の治療向上のためには、*bench-to bedside* を常に意識してトランスレーショナルリサーチを推進することが重要である。

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) Marugame T, Kamo K, Katanoda K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: Estimates based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* ; **36**(10) : 668–75, 2006.

- 2) Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan : 20 years of experience. *Pancreas* ; **28**(3) : 219–30, 2004.
- 3) Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* ; **25**(15) : 1960–6, 2007.
- 4) Shimasaki T, Minamoto T, Motoo Y , et al. Synergistic effect of gemcitabine and glycogen synthase kinase 3beta inhibition against human pancreatic cancer cells. *J Gastroenterol*. **47**(3) : 321–33, 2012.
- 5) Kitano A*, Shimasaki T*, Chikano Y, et al. Aberrant glycogen synthase kinase 3beta is involved in pancreatic cancer cell invasion and resistance to therapy. *PLoS ONE*. **8**(2) : e55289, 2013.
*equal contribution
- 6) Miyashita K, Kawakami K, Nakada M et al. Potential therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3beta inhibition against human glioblastoma. *Clin Cancer Res* ; **15**(3) : 887–97, 2009.
- 7) Kotliarova S, Pastorino S, Kovell LC , et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibition induces glioma cell death through c-MYC, nuclear factor-kappaB, and glucose regulation. *Cancer Res* ; **68**(16) : 6643–51, 2008.
- 8) Nowicki MO, Dmitrieva N, Stein AM et, al. Lithium inhibits invasion of glioma cells ; possible involvement of glycogen synthase kinase-3. *Neuro Oncol* ; **10**(5) : 690–9, 2008.
- 9) Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW ,et al. Deregulated GSK3beta activity in colorectal cancer : its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* ; **334**(4) : 1365–73, 2005.
- 10) Shakoori A, Mai W, Miyashita K, et al. Inhibition of GSK-3 beta activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents. *Cancer Sci* ; **98**(9) : 1388–93, 2007.
- 11) Mai W, Kawakami K, Shakoori A, et al. Deregulated GSK3 {beta} sustains gastrointestinal cancer cells survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase. *Clin Cancer Res* ; **15**(22) : 6810–9, 2009.
- 12) Miyashita K, Nakada M, Shakoori A, et al. An emerging strategy for cancer treatment targeting aberrant glycogen synthase kinase 3 beta. *Anticancer Agents Med Chem* ; **9**(10) : 1114–22, 2009.
- 13) Chen G, Huang LD, Jiang YM, et al. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem* ; **72**(3) : 1327–30, 1999.
- 14) Kim AJ, Shi Y, Austin RC, et al. Valproate protects cells from ER stress-induced lipid accumulation and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3. *J Cell Sci* ; **118**(Pt 1) : 89–99, 2005.

- 15) Mohammad MK, Al-Masri IM, Taha MO, et al. Olanzapine inhibits glycogen synthase kinase-3 β : an investigation by docking simulation and experimental validation. *Eur J Pharmacol* ; **584**(1) : 185–91, 2008.
- 16) Taha MO, Bustanji Y, Al-Ghusein MA, et al. Pharmacophore modeling, quantitative structure–activity relationship analysis, and in silico screening reveal potent glycogen synthase kinase-3 β inhibitory activities for cimetidine, hydroxychloroquine, and gemifloxacin. *J Med Chem* ; **51**(7) : 2062–77, 2008.
- 17) Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*. **3**() : 673–83, 2004.
- 18) Paul SM, Levis–Hall F. Drugs in search of diseases. *Sci Transl Med*. **5**(186) : 186fs18, 2013.
- 19) 特願2013–093072. 膵臓癌治療剤. 出願日2013/04/25 出願人: 学校法人金沢医科大学、国立大学法人金沢大学. 発明者: 島崎猛夫, 中田光俊, 源 利成.
- 20) Cao Q, Lu X, Feng YJ. Glycogen synthase kinase-3 β positively regulates the proliferation of human ovarian cancer cells. *Cell Res* ; **16**(7) : 671–7, 2006.
- 21) Lefranc F, Yeaton P, Brotchi J, et al. Cimetidine, an unexpected anti-tumor agent, and its potential for the treatment of glioblastoma (review). *Int J Oncol* ; **28**(5):1021–30, 2006.
- 22) Marchion DC, Bicaku E, Daud AI, Sullivan DM, et al. Valproic acid alters chromatin structure by regulation of chromatin modulation proteins. *Cancer Res* ; **65**(9):3815–22, 2005.
- 23) Kortenhorst MS, Isharwal S, van Diest PJ, et al. Valproic acid causes dose- and time-dependent changes in nuclear structure in prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* ; **8**(4) : 802–8, 2009.
- 24) Blaheta RA, Cinatl J, Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: a novel role for an old drug. *Med Res Rev* ; **22**(5) : 492–511, 2002.
- 25) Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, et al. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. *Med Res Rev* ; **25**(4) : 383–97, 2005.
- 26) Atmaca A, Al-Batran SE, Maurer A, et al. Valproic acid (VPA) in patients with refractory advanced cancer: a dose escalating phase I clinical trial. *Br J Cancer* ; **97**(2) : 177–82, 2007.
- 27) Soriano AO, Yang H, Faderl S, et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* **110**(7) : 2302–8, 2007.
- 28) Braiteh F, Soriano AO, Garcia–Manero G, et al. Phase I study of epigenetic modulation with 5-azacytidine and valproic acid in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res* ; **14**(19) : 6296–301, 2008.
- 29) Munster P, Marchion D, Bicaku E, et al. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study. *J Clin Oncol* ; **25**(15) : 1979–85, 2007.

- 30) Carney CP, Jones L, Woolson RF, et al. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* ; **65**(5) : 884–8, 2003.
- 31) Fazal S, Saif MW. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. *JOP* ; **8**(2) : 240–53, 2007.
- 32) Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) : inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res*. 2007 ; **32**(4–5) : 577–95.
- 33) Fuchs SY, Ougolkov AV, Spiegelman VS, Minamoto T. Oncogenic beta-catenin signaling networks in colorectal cancer. *Cell Cycle*. 2005 ; **4**(11) : 1522–39.
- 34) Minamoto T, inventor ; National University Cooperation Kanazawa University, assignee. Suppression of cancer and method for evaluating anticancer agent based on the effect of inhibiting GSK3beta. International patent WO2006/073202, 2006 Jul 13. United States patent US 11/794, 716, 2006 Jan. European patent EP1845094, 2007 Oct 17. Japan patent 2006–550915, 2007 Jun 21.
- 35) Ougolkov AV, Fernandez-Zapico ME, Savoy DN, Urrutia RA, Billadeau DD. Glycogen synthase kinase-3beta participates in nuclear factor kappaB-mediated gene transcription and cell survival in pancreatic cancer cells. *Cancer Res*. 2005 ; **65**(6) : 2076–81.

膵癌根治をめざした強度変調放射線治療 (IMRT) 併用術前化学放射線療法の確立

種村 匡弘*

要旨 局所進行膵癌の治療成績は術前の化学、化学放射線治療 (NACRT) により向上した。当医療センターでは2012年より Helical TomoTherapy を導入、強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy ; IMRT) を用いて切除可能膵癌に GEM+TS-1 を併用した NACRT を実施している。IMRT では脊髄、十二指腸など主腫瘍近傍の危険臓器の被曝を究極まで低減する一方、膵癌本体には十分量の放射線照射が可能となる。慎重症例である十二指腸や結腸浸潤のある膵癌症例にもアイソセンターをシフトさせることで安全に放射線治療を実施できる可能性があり患者に優しい癌治療である。当センターで切除可能局所進行膵癌と診断された通常型膵癌で、50~60Gy の IMRT と GEM+TS-1 による NACRT 施行症例 8 例を対象とした。男：女 = 4：4、年齢中央値は 67.5 歳 (50~76 歳) であった。治療前の画像所見で動脈浸潤部位は上腸間膜動脈 1 例、肝動脈 2 例、上腸間膜 + 腹腔動脈 1 例で、6 例に門脈浸潤も認めた。骨髄抑制などプロトコール中止となった症例は経験せず、8 例全例 NACRT を完遂できた。8 例の内 6 例で切除術 (PD3 例、TP2 例、DP-CAR1 例) を施行でき、IMRT の影響による手術困難症例はなく、周術期合併症もなかった。切除標本の組織学的効果判定は全例 Evans Grade IIa 以上であった (IIa：3 例、IIb：3 例)。局所進行膵癌に対し IMRT を用いた NACRT は安全に完遂でき、根治切除を実施できた。今後、本治療の症例を蓄積し、安全性、遠隔成績を評価していきたい。

はじめに

膵癌は早期診断の困難さから、診断された時点で手術不能な高度進行癌が多く、極めて予後不良な疾患である。膵癌では外科的切除のみが唯一治癒を期待できる治療であるが、手術適応となる膵癌は全体の約 30% 程度にすぎず、たとえ根治切除し得た症例でも早期の局所再発や遠隔転移のため 5 年生存率は 14.5% と治療成績は極めて不良である。そこで、治療成績を向上させるため、手術や放射線治療などの局所治療に加えて全身治療である化学療法に期待が寄せられている。

近年ゲムシタピン (GEM) を用いた術前化学放射線療法が導入され、5 年生存率は 35~50% を超えるまでに向上したとの報告もある¹⁾。さらに GEM と TS-1 を併用した化学療法の有効性が期待されるが、これらを組み合わせた「GEM+TS-1 併用による術前化学放射線療法」に関して報告がないのが現状である。本研究で計画している GEM+TS-1 併用化学療法と最新の放射線療法である強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy ; 以下 IMRT と略す) を組み合わせた術前化学放射線療法はこれまで報告がなく新規性が高い。したがって、本研究の結果次第では膵癌切除前治療のスタンダードが変わり得ると考えている。

当院では 2012 年度より国立病院機構では初めて放射線治療装置に Helical TomoTherapy を導

* 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 外科・臨床研究部 外科医長兼免疫機能制御研究室室長

入した。この放射線装置を用いた IMRT は、従来の三次元体照射法から進化した治療法であり、標的容積への線量集中性が増し、周囲の危険臓器への被爆が究極まで低減できる（図1）。すなわち、膵癌本体に十分量の放射線を高線量照射し、脊髄や十二指腸、結腸などを含めた腸管など膵癌の主腫瘍近傍の危険臓器には副作用が出現しない許容線量、もしくはそれ以下の低い線量で抑える治療を実現できる利点がある²⁾⁻⁴⁾。したがって、放射線障害による骨髄抑制などの副作用の発症を抑制できる可能性が高く、より安全に放射線治療と抗癌剤の同時実施を可能にする利点も担保される。さらに、これまでの放射線治療では慎重実施症例とされていた十二指腸浸潤のある膵頭部癌や、結腸浸潤のある膵体尾部癌などの症例に対しても、放射線照射の中心（アイソセンター）をシフトさせより安全に放射線治療を実施できる可能性も期待でき、本試験の適格患者も広がり、患者に優しい治療として期待できる。

さらに本研究では、切除可能膵癌を対象症例としており、手術標本の病理学的解析が可能となる。したがって、GEM+TS-1+IMRT のがん細胞に対する組織学的抗腫瘍効果を解析することができ、これまでの通常型リニアックと IMRT との違いによる組織学的抗腫瘍効果の比較検討が可能となる。本研究では、この不随研究を含めた解析を行い、膵癌に対する術前化学放射線療法の新しい知見を発信していく。

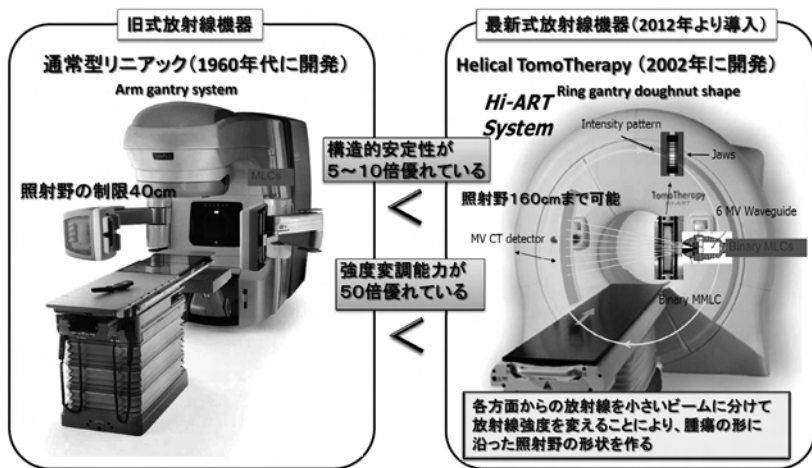


図1 通常型リニアックと Helical TomoTherapy

対 象

当院にて切除可能膵癌と診断された症例の内、表1の適格基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも合致しない症例を対象とした。

表1 対象患者の適格基準および除外基準

適格基準

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80歳以下
- (3) PS：0 - 1 (ECOG grade)
- (4) 画像診断等により、根治的切除が可能と判断される患者
 - ① 少なくとも 5 mm 厚以下の CT にて根治的切除の可能性を評価する。必要に応じて MRI、超音波検査、PET/CT、腹腔鏡検査等を行う。なお、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
 - ② 門脈浸潤陽性であるが合併切除可能である
 - ③ 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
 - ④ 下大静脈へ直接浸潤しているが合併切除可能である
 - ⑤ 体尾部癌で腹腔動脈・総肝動脈が浸潤を受けているが、胃十二指腸動脈～固有肝動脈が温存でき、動脈再建が不要である
- (5) 試験開始日より 6 か月以上の生存が期待される患者
- (6) 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、12,000/mm³未満
 - ・ 好中球数：2,000/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
 - ・ クレアチニンクリアランス：60mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式*に従う）
- (7) 他の化学療法や放射線療法の前治療施行患者の場合は前治療の影響（効果、有害事象）が持ち越されていない患者（前治療の最終日より 4 週間以上経過していること）
- (8) 本試験の参加について文書による本人の同意が得られている患者

除外基準

- (1) 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) 中等度以上（穿刺を必要とするなど）の腹水、胸水を認める症例
- (7) 中枢神経系への転移を有する症例
- (8) 活動性の重複癌（同時性重複癌または無病期間が 3 年以内の異時性重複癌）を有する症例。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
- (9) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している症例

- (10) 妊娠中または妊娠中の可能性がある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性
 - (11) 重症の精神障害がある症例
 - (12) 重篤な薬剤性過敏症がある症例
 - (13) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例
-

目的と方法

本試験の目的は、切除可能膵癌症例を対象として、塩酸ゲムシタピン (GEM)/ティーエスワン (TS-1) 併用による IMRT を用いた術前化学放射線療法の、推奨用量 (RD : recommended dose) を推定するとともに、本療法の有効性および安全性を検討する。さらに IMRT の有効性、安全性についても検証することである。

第 I 相部分：第 I 相臨床試験

主要評価項目：安全性（最大耐用量の決定および推奨用量の推定）

第 II 相部分：第 II 相臨床試験

主要評価項目：組織学的効果

副次的評価項目：抗腫瘍効果，安全性，手術終了後の根治切除率，手術終了までの治療完遂率，局所再発率，無再発生存期間（RFS），全生存期間（OS）

研究計画と投与スケジュール

図 2 - A に示す様に、適格患者を選定，登録後 14 日以内に塩酸ゲムシタピン (GEM) + ティーエスワン (TS-1) + IMRT を開始する (図 2 - B)。

- GEM：day1, 8, 22, 29 に静脈内投与する。
- TS-1：体表面積に合わせ規定された投与量を朝食後および夕食後の 1 日 2 回に分けて，5 日 (day 1 - 5) 投与する。
2 日休業/週にて，第 1 - 5, 8 - 12, 22 - 26, 29 - 33 日目に経口投与する。
- 放射線：1 日 1 回 2 Gy, 週末を除く連続 25 - 30 日間に合計 50 - 60 Gy を照射する。

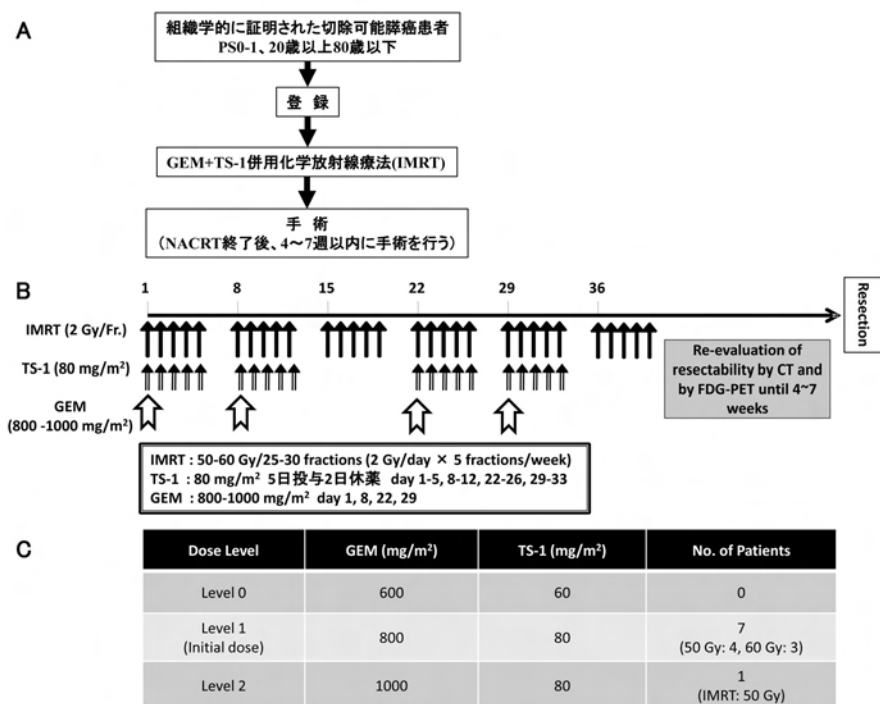


図2 研究計画, GEM+TS-1 併用による術前化学放射線療法の投与プロトコールおよび GEM・TS-1 の増量計画

増量計画および症例数 (第 I 相部分)

増量計画は図2-Cに示す。TS-1は体表面積に合わせ規定された基準投与量を朝食後および夕食後の1日2回に分けて、規定された投与スケジュールに従って経口投与する。GEMは第1, 8, 22, 29日目に静脈内投与とする。

レベル1 (GEM 800mg/m², TS-1 80mg/m²) を開始用量として、MTD (50%以上の症例にDLTが発現するLEVEL) が推定されるまで増量を行う。増量の上限は、レベル2 (GEM 1,000 mg/m², TS-1 80mg/m²) とする。

RDはMTDの1レベル下の用量とする。なお、MTDは化学放射線療法終了後、7日後(治療終了日を0日目とする)までの有害事象により判断する。

GEMおよびTS-1の投与量 (第II相部分)

第I相部分で決定された推奨投与量 (RD) を投与する。

放射線治療の照射量・照射方法

放射線照射の詳細は表2に示した。放射線療法は、照射量50Gyの場合、1日1回、週末(土、日、祝)を除く連続25日間、照射量60Gyの場合、同様に1日1回、連続30日間の照射を行う。

表2 放射線治療の照射量および照射方法（照射量60Gyの場合）

放射線治療の照射量・照射方法

放射線療法は、1日1回、週末（土、日、祝）を除く連続30日間に標的体積内同時ブースト法にて合計PTV1に60Gy、PTV2に50Gy照射する。休日等で連続照射できない場合は、照射を順延し、総照射量を確保する。ただし、放射線治療の順延は2週間までとする。明らかな病態の増悪（臨床症状の悪化を含む）の場合は照射を中止する。

(1) 開始時期と休止期間等

放射線治療は化学療法開始後3日以内に開始する。放射線治療の開始は曜日を問わない。予定休止期間は設けない。祝祭日により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

(2) 線量と分割法

1日1回、週5日、計30回、標的体積内同時ブースト法にて総線量PTV1に60Gy、PTV2に50Gy。総治療期間45日間、許容総治療期間70日とする。

(3) 放射線治療装置

Helical TomoTherapyを用いる。

(4) 標的体積 (target volume)

肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume : GTV)

原発巣についてはCT上で描出される腫瘍の範囲とする (GTV primary)。その際、造影剤を用いたダイナミックCTまたはMRIの動脈相の画像を参考とするのが望ましい。転移リンパ節についてはCTにて短径1cm以上に描出されるものまたはPETにて陽性のものとする (GTV node)。

臨床標的体積 (clinical target volume : CTV)

原発巣についてはsubclinical extensionを考慮し、上記GTV primaryにマージン0.5cm加えたものとする (CTV primary)。

予防照射体積 (prophylactic radiation field)

予防照射として膵臓後面組織、傍大動脈リンパ節、腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈にも照射する。膵臓後面組織の背側境界は椎体前面の1cm背側とする。傍大動脈リンパ節は大動脈を中心に周囲1cmの範囲とし、頭側は腹腔動脈根部の0.5cm頭側まで、尾側は左腎静脈下縁までとする。腹腔動脈幹、総肝動脈、上腸間膜動脈はこれを中心に周囲0.5cmの範囲とする。なお上腸間膜動脈の長軸方向はその根部から中結腸動脈分岐部までとする (CTVnode)。

計画標的体積 (planning target volume : PTV)

上記GTV、CTVにそれぞれ呼吸性移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージンを加えたものをPTVとする (PTV1 : GTVにマージンを加えたもの、PTV2 : CTVにマージンを加えたものからPTV1を引いたもの、 $PTV = PTV1 + PTV2$)。

(5) 照射方法

PTVに対して通常分割照射(2Gy×5回/週)で標的体積内同時ブースト法にてPTV1に60Gy、PTV2に50Gyを投与する。

Helical TomoTherapyを用いた強度変調放射線治療を用いる。

(6) 線量分布計算

a) 標的規準体積

PTV1, PTV2。

b) 標的内の線量均一性

PTV1の線量が処方線量の90%以上110%以下となるように設定する。PTV2の線量が処方線量の90%以上になるように設定する。

c) 線量分布図

治療に先立ち、連続撮影された CT 画像を使用して強度変調放射線治療計画を行う。横断面の線量分布図を作成し、治療終了時における PTV1 の D95 を記載する。

治療計画装置は Helical TomoTherapy planning station を用い、計算方法のアルゴリズムは superposition を用いる。

(7) 治療計画および位置決め

- X 線 CT 所見に基づき、CT 治療計画による位置決めを行なう。
- 治療計画用 CT 撮影は、診断用 CT とは別個に標的体積の決定の目的のため、治療体位で行う。設定は以下を満たすものとする。

- ① 撮影範囲 : 肝臓から両腎臓までを十分に含む範囲
- ② 造影剤 : 使用してもよい
- ③ スライス厚 : 2.5mm 幅以下, 2.5mm 間隔以下
- ④ 呼吸 : 自然な呼吸の状態で撮像する。呼吸性移動に関する参照画像として自然吸気時と自然呼気時の 2 相を撮影することが推奨される。

(8) 照合

照射開始前に MVCT にて位置照合をおこなう。

(9) リスク臓器の線量制限

- | | |
|---------|---|
| 脊髄 | : 最大線量 50Gy 未満とする。 |
| 腎臓 | : 平均線量 < 15Gy, すなわち両側腎全体の平均線量が 15Gy 未満とする。 |
| 肝臓 | : 平均線量 < 30Gy すなわち平均線量が 30Gy 未満とする。 |
| 胃 | : D100 < 45Gy, すなわち胃の最小線量が 45Gy を超えないようにする。 |
| 小腸 (腹腔) | : V45 < 195cc, すなわち 45Gy を超える小腸を 195cc 未満とする。 |

手術

術前化学放射線療法終了後、造影 CT, PET-CT を再検査し手術適格性を再評価、本療法終了日から原則として 4 ~ 7 週間以内に根治手術を施行する (図 2 - B)。

後治療

手術後の補助化学療法は規定しないが、その内容を症例報告書にて報告する。プロトコール治療中止の場合、後治療は規定しないが、その内容を症例報告書にて報告する。

予定登録数

第 I 相部分の目標症例数は各レベル 3 ~ 6 例とした。第 II 相部分の目標症例数は 55 例とした。

成 績**【登録症例】**

これまでに 8 例がエントリーされ、塩酸ゲムシタピン (GEM)/ティーエスワン (TS-1) 併用による IMRT を用いた術前化学放射線療法を 8 全例で完遂できた。IMRT の照射量は、5 例で 50Gy, 3 例で 60Gy を照射した。登録患者 8 例の臨床データは表 3 にまとめた。

【治療成績】

手術による治療成績は、表5にまとめた。本術前治療を行った8例中6例で根治切除を実施できた。しかし、level 1-IMRT 60 Gy 治療群で1例肝転移出現のため、level 2-IMRT 50 Gy 治療群で1例門脈本幹から上腸間膜静脈分岐にかけての広範囲な閉塞を伴う癌浸潤、腹腔内洗浄細胞診陽性のため非切除となった。

手術症例6例の摘出標本の組織学的抗腫瘍効果では、Evans 分類 Grade IIa が3例、Grade IIb が3例と主腫瘍への効果を認めた。level 1-IMRT 60 Gy 治療群の1例では癌細胞の80%が壊死、線維化し著効を認めた。また、術前の画像診断にて8例中6例に門脈浸潤を指摘され (c-positive)、実際に4例に対し門脈合併切除を実施した。門脈壁の病理学的解析にて癌細胞は消失し (p-negative)、線維組織のみ存在しており術前治療による down stage を認めた。

遠隔成績については、まだ観察期間に達しておらず、予後に関する解析は実施していない。

表5 治療成績一覧

IMRT dose	No. of resected patients	p-T (0:1:2:3)	Tumor destruction (> 50%)	Resection margin Negative(R0) / Positive (R1)	Nodal involvement Negative/Positive	PV/SMV invasion c-positive→p-positive / c-positive→p-negative
50 Gy	4	0 / 2 / 1 / 1	1 (=60%) 40%: 1 20%: 1 10%: 1	3 / 1	3 / 1	4→0 / 4→3 PV/SMV resection: 3 Unresected: 1
60 Gy	2	0 / 0 / 1 / 0	2 (80%: 1) 70%: 1	2 / 0	2 / 0	2→0 / 2→1 Unresected: 1
Total	6	0 / 3 / 2 / 1	3	5 / 1	5 / 1	PV/SMV c-positive: 6 PV/SMV resection: 4 Unresected: 2

【症例提示】

図3～5に本術前治療を行った症例の画像診断、摘出標本の病理所見を示した。level 1-IMRT 50 Gy 治療群の1例では (図3)、治療前造影CTにて膵頭部に門脈に接する15mm大の膵癌を認め、FDG-PETでは同部に SUV max 5.4の有意な集積を認めた。治療後にはCT上、膵頭部腫瘍の同定は困難となり、PETでもFDGの集積は周囲組織と同じレベルまで低下し、術前治療の抗腫瘍効果が期待できた。摘出標本では、膵頭部に viable cell を伴う癌組織の残存を認めたが、60%の広範囲で癌細胞の壊死・線維化を認め、組織学的効果判定ではEvans Grade IIbと判定した (図4)。本症例では、門脈合併切除も追加したが、門脈壁周囲に癌細胞の遺残は認めなかった。

level 1-IMRT 60 Gy 治療群の1例では (図5)、膵体部、上腸間膜動脈の腹側に約30mm大の膵外周囲組織に浸潤を伴う腫瘍を認め、PET検査で同部に SUV max 7.9の強度な集積を認めた。治療後のCTでは、主腫瘍のサイズに有意な縮小効果は認めなかったが、PET検査ではFDGの集積は完全に消失し、局所での膵癌細胞の活性は強く制御できたと考えられた。

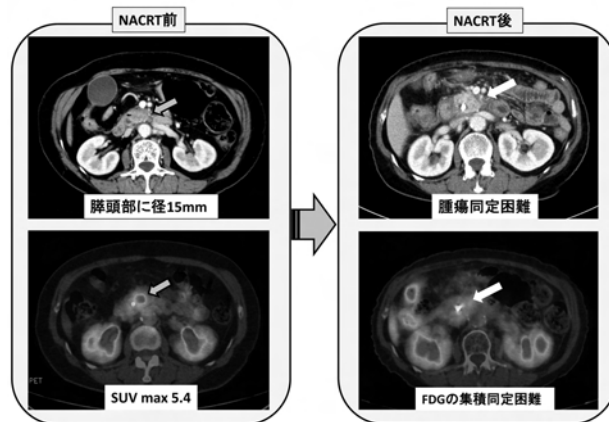


図3 level 1-IMRT 50Gy 治療症例のNACRT 前後のCT, FDG-PETの比較

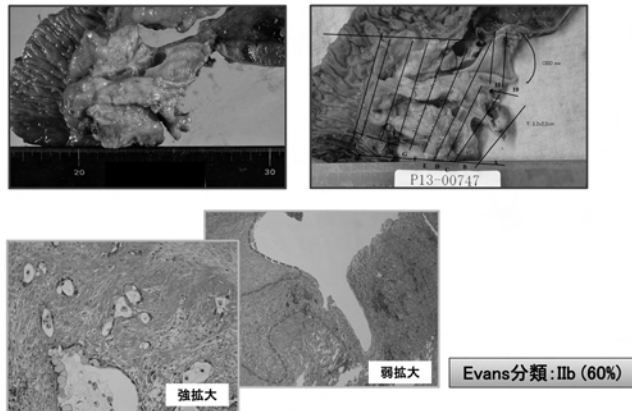


図4 level 1-IMRT 50Gy 治療症例の切除標本および腫瘍部病理画像

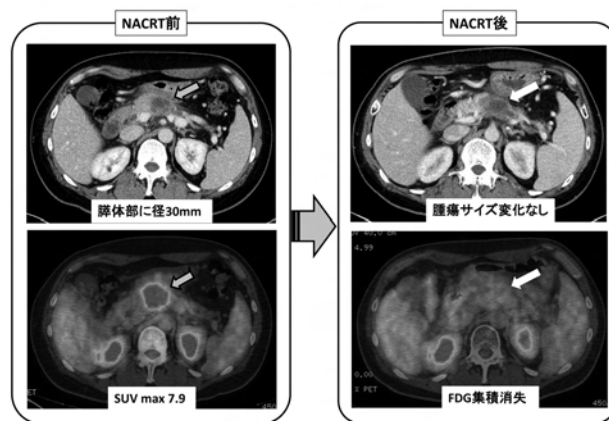


図5 level 1-IMRT 60Gy 治療症例のNACRT 前後のCT, FDG-PETの比較

考 按

膵癌に対する術前治療の有効性を担保する理論的根拠として、①癌組織への局所血流が確保された術前の方が放射線治療や抗癌剤の効果が高い、②手術時の播種・転移の防止効果、③ Down staging を可能とし癌根治切除率の向上が望める、④術後合併症による影響がなくタイムリーに治療を開始できる、⑤画像診断には描出されてこない微小肝転移症例など手術不適格例を選別することができる、などが挙げられる。本治療では、根治術を実施した5例中4例で術前ステージより down staging され、その理由として門脈浸潤の陰性化が一因と考えられ、本治療の強力な局所癌制御効果が発揮されたためと考えている。一方、非切除となった2例中1例では、治療前の SUV max が7.9あった FDG-PET の集積が、完全に陰性化し強力な局所制御が期待できたが、術前再評価の CT 検査により肝転移を指摘され手術を断念した。本症例では、治療前よりすでに微小肝転移が潜在していた可能性もあり、手術不適格症例と考えられた。また、非切除2例では、両者とも CA19-9 値が治療前と比較して治療後も上昇しており、腫瘍マーカーの低下度は治療効果と比例する結果であった。

本治療の有害事象として、白血球減少、好中球減少など Grade 4 の血液毒性が出現し、エントリーした8例中4例で DLT を認めた。この有害事象は IMRT に起因すると言うよりは、GEM 投与後に強く発症し、ひいては TS-1 の予定投与量の減量につながった症例が多かった。上坂らの膵癌術後化学療法の臨床研究 (JASPAC 01研究) では、GEM に比し TS-1 の抗腫瘍効果の方が強いとの報告があり、さらに TS-1 に配合されているギメラシルの放射線感受性の増感作用を考慮すると⁵⁾、GEM の予定投与量を減量し、TS-1 予定投与量を完遂させることを優先させるべきかと考えている。

本治療プロトコルにエントリーした症例数はまだ少なく、今後、症例を蓄積し、安全性および生存期間など遠隔期での抗腫瘍効果を正確に解析していきたい。

お わ り に

膵癌に対し強度変調放射線治療 (IMRT) 併用術前化学放射線療法は、良好な治療効果が期待され、今後、遠隔期での予後解析を行うとともに、症例集積を積極的に進め新しい膵癌治療の確立をめざしたい。

最後に、本臨床試験にご理解をいただき、多大なご支援をいただきましたがん集学的治療財団の皆様 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 3-Dimensional conformal radiation, surgery and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. *Ann Surg* **250** : 88-95, 2009.
- 2) Poppe MM, Narra V, Yue NJ., et al. A Comparison of helical intensity-modulated radia-

- tiontherapy, intensity-modulated radiotherapy, and 3D-conformal radiation therapy for pancreatic cancer. *Medical Dosimetry* **36**(4) : 351–357, 2011.
- 3) Patel M, Hoffe S, Malafa M, et al. NeoadjuvantGTXchemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **104** : 155–61, 2011.
 - 4) Yovino S, Maidment BW 3rd, Herman JM, et al. Analysis of local control in patients receiving IMRT for resected pancreatic cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.* **83**(3) : 916–20, 2012.
 - 5) Fukushima M, Sakamoto K, Sakata M, et al. Gimeracil, a component of S-1, may enhance the antitumor activity of X-ray irradiation in human cancer xenograft models in vivo. *Oncol Rep.* **24**(5) : 1307–13, 2010.

切除不能原発性肝癌におけるハイパーサーミア 併用動注化学療法の治療効果の検討

野尻 俊輔*

要旨 進行肝癌の治療において肝動脈塞栓療法（TACE）は有力な治療法の一つであるが単独では効果が十分とは言えない。ハイパーサーミア（温熱療法）は肝癌への一定の治療効果は認められているものの前向きな治療効果を検討した報告はほとんどない。今回はハイパーサーミア併用による治療効果と安全性の検討を目的とした。治療効果としては併用することにより TACE 単独よりも再治療までの期間が有意に延長した。また副作用としては皮膚の熱感が最多であったが重篤な副作用は認められなかった。今後症例数の増加と長期の観察により更なる有効性の証明が必要である。

はじめに

肝癌は癌死因別で男性で全国第4位、全体でも全国第4位に位置し主要な死因の一つである¹⁾。治療として内科、外科的治療不適例に対しては肝動脈塞栓療法（TACE）が主たる治療手段となるが TACE は局所治療に比べ再発が多く、複数回施行による残肝予備能の低下の結果、治療継続困難に陥ることが問題となっている。また、TACE 不適症例に関してはソラフェニブによる分子標的薬の使用が推奨されている²⁾がこれに関しても導入開始時の TACE の回数抑制が患者の予後改善となることが報告されており³⁾TACE 施行回数の制限が肝癌集学的治療の上で重要となる。

ハイパーサーミア（温熱療法）は肝癌局所の加温による直接の抗癌作用を示すのみならず抗癌剤の増感作用も報告されている。しかしながら操作の煩雑性、装置普及率の低さから肝癌治療への導入報告はほとんどされていない。

そこで今回我々は肝癌局所治療不能患者に対しハイパーサーミア併用 TACE の治療効果及び安全性を検証した。

対 象

原発性進行肝癌に対し2012年9月から2013年8月までに当科通院中の TACE 既往試行回数が0～2回までの患者を対象とした。患者に文章にて同意を得た上で無作為にハイパーサーミア、TACE 併用群と TACE 単独群に割り付けする。

方 法

TACE は全例エピルピシンを使用し可能な限りスポンゼル投与を追加した。

*名古屋市立大学病院 肝・膵臓内科

ハイパーサーミアは山本ビニター製 Thermotoron RF-8 を使用した。相対する平行電極版の間に治療部位を挟み込みその間に RF 波を流してジュール熱を発生させる。使用電極は30cmを使用した。初回は TACE 直後または 3 日以内の施行としその後は毎週一回の合計 4 回を入院または外来で施行し、1 回につき1000W~1500W、30分間とし基本的に腹臥位での施行とするが患者の状態に応じ適宜減量治療とした。

評価項目：治療可能期間 (TTUP)、TACE 再治療までの期間、奏効率、および安全性。採血は治療後 1 か月、その後は 2 か月ごとに評価。画像での評価は造影 CT にて治療後 1 か月後、その後は 3 か月ごとに評価した。治療効果判定は modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST) を使用した。

- TTUP は
- 1) Child-Pugh 10点以上となった場合
 - 2) PD と判定された場合
 - 3) 脈管侵襲や10mm 以上の肝外転移

が認められた場合と定義した。

TACE 再治療はベースラインの腫瘍面積と比較して残存する viable lesion の腫瘍面積が50%を超える場合施行した。

統計学的処理は IBM 社 SPSS statistical 21 software (IBM, Chicago, IL, USA) を使用した。

成 績

患者背景 (表 1)

全症例数28例でハイパーサーミア併用群14例及び TACE 単独群14例であった。平均年齢は73歳。原疾患としてはC型慢性肝炎によるものが両群とも最多であり全例 Child-Pugh は A 及び B であった。治療対象の腫瘍の平均個数は2.6個であり最多個数 4 個、平均腫瘍径は3.91cm で両群間に有意な差を認めなかった。その他両群間に生化学的有意差を認めなかった。

表 1 患者背景

	ハイパーサーミア併用群 (14例)	TACE単独群(14例)	
Age	72.9±9	73±9	NS
HCV/HBV/others	13/1/0	13/0/1	NS
Sex(male/females)	(5/9)	(7/7)	NS
Child-Pugh (A/B/C)	6/8/0	8/6/0	NS
Stage (I/II/III)	0/8/6	0/8/6	NS
number of tumor	2.5 (2-4)	2.6 (1-4)	NS
tumor size (cm)	3.84(2-7.2)	3.95(1.9-10)	NS
WBC (×10 ³ /μL)	4.52±1.8	4.41±1.9	NS
RBC (×10 ³ /μL)	4.0±0.5	3.9±0.5	NS
Hb (g/dL)	12.0±0.9	11.9±1.5	NS
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	9.9±4.7	8.8±3.4	NS
AST (U/L)	64.4±28	54.6±14	NS
ALT (U/L)	46.0±20	42.8±29	NS
Total protein(g/dL)	7.1±0.7	7.2±0.7	NS
Alb (g/dL)	3.2±0.5	3.3±0.4	NS
T-Bil(mg/dL)	1.1±0.5	1.1±0.2	NS
D-Bil(mg/dL)	0.5±0.4	0.3±0.3	NS
LDH (IU/L)	248±50	225±42	NS
ALP (IU/L)	307±119	357±182	NS
γ-GTP(IU/L)	56±27	48±40	NS
BUN (mg/dL)	17±5	17±4	NS
Cre (mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.1	NS
T-Chol (mg/dL)	150±25	141±28	NS
FBS (mg/dL)	109±54	110±41	NS
PT (%)	73±10	71±11	NS
AFP (ng/mL)	632±128	331±605	NS
DCP (mAU/mL)	803±2574	261±1194	NS

ハイパーサーミア施行条件 (表 2)

入力パワーは最高入力が500から800Wが2例(14%)、800~1000Wが6例(43%)、1000W以上が6例(43%)であり全体の約半数が1000W以下での治療を余儀なくされた。治療時間は全例30分完遂できた。

表 2 ハイパーサーミア施行条件

施行エネルギー	全14例
0~500W	0例(0%)
500W~800W未満	2例(14%)
800W~1000W未満	6例(43%)
1000W以上	6例(43%)

ハイパーサーミア施行例の副作用 (表 3)

半数に何等かの副作用が見られた。最多は皮膚の熱感によるものであつたが治療を要する熱傷は発生しなかった。しかし熱感の訴えが最高到達パワー不足の腫瘍な原因となった。高齢者では長時間の腹臥位が難しい例も見られ2例は途中で仰臥位に変更した。

表 3 ハイパーサーミア併用例における施行中の副作用

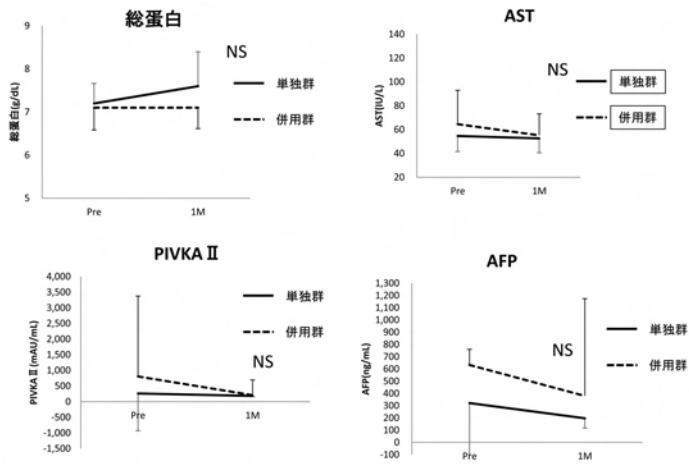
副作用	ハイパーサーミア施行例14例
全発現数	7例(50%)
全身倦怠感	1例(8%)
熱感	4例(28%)
姿勢保持困難	2例(14%)

治療効果 (表 4, 図 1, 2, 3)

併用群と単独群の Response rates はそれぞれ86%, 93%であり両群間で有意な差は認めなかった。Disease control rate も両群間で差は認めなかった。1か月後の血清生化学データ、腫瘍マーカーの変化率に両群間で差を認めなかった(図1)。TTUPも両群間では差を認めなかった(図2)。観察期間内の死亡例は両群ともに2例ずつであった。一方、TACEを再治療するまでの期間はハイパーサーミア併用群においてTACE単独群より有意な延長を認めた(P=0.0298, Risk ratio 0.297, 95%CI 0.093-0.95)(図3)。

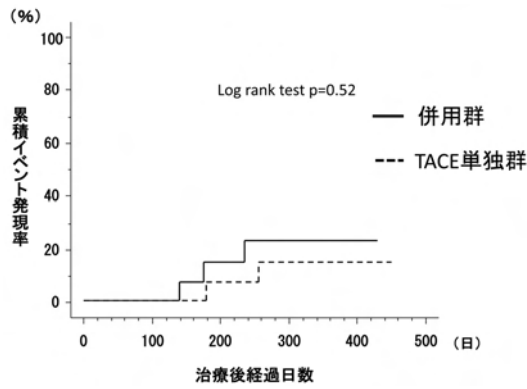
表 4 治療効果 (TACE 施行 1M 後判定)

	ハイパーサーミア併用群	TACE群	
Total	14	14	
CR	10 (72%)	5 (36%)	
PR	2 (14%)	8 (57%)	
SD	1 (7%)	1 (7%)	
PD	1 (7%)	0 (0%)	
Response rates	86%	93%	NS
Disease-control rate	93%	100%	NS



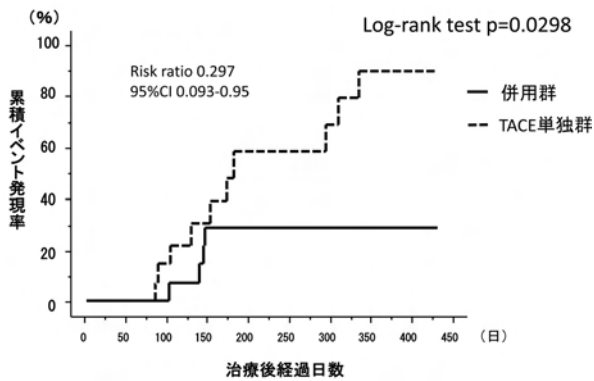
血液生化学，肝機能障害度，腫瘍マーカーいづれにおいても両群間で有意な差はなかった

図1 治療後経過



TTUP は両群間では差を認めなかった

図2 TTUP (Time to Untreatable Progression)



TACEを再治療するまでの期間はハイパーサーミア併用群においてTACE単独群より有意な延長を認めた(P=0.0298, Risk ratio 0.297, 95%CI 0.093-0.95)

図3 再治療 (TACE) までの期間

考 按

温熱療法の科学的根拠のメカニズムとしては高温やそれによって引き起こされる活性酸素によるフリーラジカル反応による細胞膜障害と細胞内小器官障害を介したDNA障害が挙げられる⁴⁾⁵⁾。また温熱の感受性に関しては低pH下、低酸素状態、抗がん剤の増感効果が報告されている^{6)~8)}。

肝癌に対する温熱療法は古くから知られているが一般には普及していない。その理由としては治療が煩雑であること、装置自体の普及率が少ないこと、一般的に肝癌に対する温熱療法は加温の点で難しいことが挙げられる。加温が難しい原因としては肝癌が体表から深くまた血流が多く温度が上昇しづらいためである。進行肝癌の標準治療として広く普及しているTACEは経肝動脈的塞栓により肝癌部血流を遮断するためTACE後に温熱療法を施行することにより温度上昇が容易になると考えられる。今までに肝癌に対し温熱療法単独での報告はあるものの⁹⁾TACE併用温熱療法の有用性をしめした研究はなく今回TACE併用による温熱療法の有効性を初めて前向き検証した。観察期間が短くまた症例サンプル数が十分でないため、TTUP、全生存期間に有意差は出ていないが再TACEまでの治療期間が温熱療法併用により有意に延長した。この結果は温熱療法併用によりTACEによる治療回数がより少なく済む可能性を示唆しており長期にわたる結果では肝予備能の低下を防ぎ予後を改善する可能性がある。

温熱療法の問題点として最大の副作用である熱感が挙げられる。これは電極板と皮膚との間に隙間が生じることにより局所の温度が上がるためであるがそのためにパワーを十分に上昇できない事も多く当治療法の最大の問題点である。現時点では確定的な有効方法はないが電極板の位置を上下から側面方向への変更が有効である可能性があり今後の検討課題と言えよう。

今回の研究結果からはまだ結論を出すことはできないが今後症例数の増加、観察期間の延長により温熱療法併用TACEの有効性を証明していく予定である。

おわりに

ハイパーサーミア（温熱療法）は重篤な副作用がほとんどなく患者への負担が少ない治療法であり今後有効性を証明することにより進行肝癌の標準的な治療法になりうると考えられた。

最後に本試験にご理解いただき多大なご支援をいただきましたがん集学的治療研究財団の皆様様に深謝申し上げます

文 献

- 1) がんの統計。財団法人がん研究振興財団：厚生労働省ホームページ2013
- 2) Llovet JM, Ricci S, Bruix J. et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359**: 378-902008.
- 3) Nojiri S, Kusakabe A, Joh Tet al: Clinical factors related to long-term administration of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma *Cancer Management and Research* **4**: 423-92012.

- 4) Leyko, W et al: Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia, *Int.J.Radiat. Biol.* **49**: 743-770, 1986.
- 5) Yoshikawa T, Kokura S et al: The role of active oxygen species and lipid peroxidation in the antitumor effect of hyperthermia, *Cancer Res.* **53**: 2326-2329, 1993.
- 6) Jahde, E et al.: Tumor-selective modification of cellular microenvironment in vivo Effect of glucose infusion on the pH in normal and malignant rat tissues. *Cancer Res.* **42**: 1505-1512, 1982.
- 7) Westra, A. et al: Variation in sensitivity to heat shock during the cell cycle of Chinese hamster cells in vitro, *Int.J.Radiat.Biol.* **19**: 467-477, 1971.
- 8) Hahn, G.M. et al.: cytotoxic effect of hyperthermia and Adriamycin of Chinese hamster cells. *J.Natl. Cancer Inst.* **57**: 1063-1067, 1976.
- 9) Nagata Y, Hiraoka M, Fukuda Y et al: Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int.J.RadiationOncologyBiol.Phys* **38**: 359-365, 1997.

門脈腫瘍栓合併肝細胞癌に対する肝切除術中癌細胞 撒布予防法の開発——術前定位照射の意義

丸橋 繁*

要旨 門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌（VP 陽性 HCC）症例はしばしば切除後早期に肝内多発再発死亡する。その原因として、手術操作による腫瘍掻み出しから遊離癌細胞が撒布されるものと考えられるが、その有効な対策は未だ確立されていない。そこで、本研究ではこの VP 陽性 HCC 症例を対象に、まず術前体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy; SBRT）による門脈血流の維持および術中癌細胞撒布予防（局所制御）、続いて速やかに肉眼的癌遺残のない肝切除を行い、さらに術後動注化学療法を組み合わせ集学的治療法を確立することを目的とした。期間内に登録された 2 症例はいずれもいずれも外科切除が可能であったこと、組織学的に中～高度変性、壊死を認めており、十分な放射線治療効果が示された。本治療法は、門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の治療成績を飛躍的に向上させる可能性があると考えられた。今後、さらに症例を集積して本治療法の有効性を評価し、新たな治療法として確立することを目指す。

はじめに

高度進行肝細胞癌ではしばしば門脈内腫瘍栓を形成（VP 陽性 HCC）し、門脈血流低下・肝機能障害による耐術能制限や、切除可能であっても術中操作による癌細胞の散布が原因と推察される術後早期多発再発を来しやすく、予後不良である¹⁾。これに対し肝切除術や化学療法などが試みられているものの、現在までに有効な治療法は確立されていない¹⁾。また、肝細胞癌に対する放射線治療研究はこれまでに報告が少なく、さらに肝切除と術後化学療法を組み合わせ集学的治療の報告はない。

当科では VP 陽性 HCC 症例に対し、従来型放射線治療と肝動注化学療法を組み合わせ集学的治療をいち早く取り入れ、非切除例の予後延長効果を報告してきた。放射線化学療法単独による 1 年生存率は 33.5% と、当院における過去の対照症例 94 例（肝動注化学療法群 39 例および無治療群 55 例）の 1 年生存率 19%（肝動注化学療法群）、9.0%（無治療群）に比べ有意に予後良好であった。

さらに、VP 陽性 HCC 症例に対し術前従来型放射線治療と肝切除を施行した 8 例では、遊離癌細胞の指標である門脈血中 AFPmRNA が術前非照射群に比べ①肝切除前に低値であること、②術直後に著明に減少していること、から腫瘍の局所制御と術中癌細胞撒布の予防効果が得られたものと推察された。また、術前従来型放射線治療後肝切除群の平均術後生存期間（MST）は 39.4 ヶ月と切除単独（n=5, MST 4.8 ヶ月）や術前肝動脈塞栓併用群（n=8, MST 7.8 ヶ月）に比べ予後良好であった²⁾。

*大阪府立成人病センター 消化器外科

以上のように、肝切除と術前放射線治療、術後肝動注化学療法を併用することにより、門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例の予後改善が期待できる。

しかしながら、25分割50Gyの従来型放射線治療では、治療期間が長いため、治療中に腫瘍進展のため肝切除不能となる症例があり、実際、門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌での放射線治療後の外科切除率は、従来法では腫瘍が片葉に存在する場合であっても11.2%に過ぎなかった。このように従来法では肝切除率が低く、治療完遂率が低下する。これに対し肝癌への体幹部定位放射線治療（SBRT）は、短期間に病巣部に限定した放射線治療が可能であり、従来型放射線照射に比べその高い抗腫瘍効果（早期の腫瘍栓縮小/門脈血流回復から肝切除率向上、術中癌細胞撒布の予防）が注目されている。

このような背景から、今回の研究では、門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例（VP陽性HCC症例）に対する術前SBRT+肝切除+術後肝動注化学療法の安全性と有効性を検討することを目的とした。

対 象

門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例（VP陽性HCC症例）のうち、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。当院で行われたVP陽性HCC症例に対する3DCRTレトロスペクティブ研究の結果から、肝細胞癌腫瘍進展度をGrade IからIIIの3段階に分類（図1）し、集学的治療の効果が最も期待できるGrade Iの症例を対象とした。

表1 対象症例選択基準（被験者の選定方針）

<p>(1) 対象疾患 門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例（VP陽性HCC症例）かつ 門脈腫瘍栓の進行度分類：Grade I</p>
<p>(2) 選択基準 1）年齢：20歳以上、2）PS（ECOG Performance Status Scale）：0-1、3）Child-Pugh分類：A、肝障害度A、4）主要臓器（骨髄、心、肝、腎、肺など）の機能が保持され、手術可能な症例、5）本人から文書で同意を得た症例</p>
<p>(3) 除外基準 1）再発症例、2）活動性の重複癌を有する症例、2）前治療として別の化学療法、放射線療法の既往（治療終了後4週以内）を有する症例</p>

✓ VP3-4（NOMO）症例でも、HCCの広がりによって予後が大きく変わる。
→術前画像診断によるHCCの広がりに応じてGrade I、II、IIIに分類

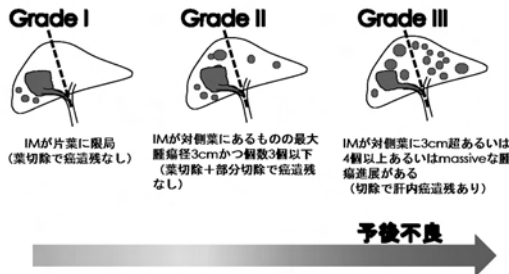


図1 門脈腫瘍栓を伴う高度進行肝細胞癌症例（VP陽性HCC症例）の肝内進行度分類

方 法

主要評価項目と副次的評価項目

主要評価項目は治療開始後1年無再発生存率とした。副次的評価項目を1年全生存率, SBRT後切除率, SBRT効果(壊死率), 末梢血および門脈血中AFPmRNA, 治療完遂率, 合併症(Clavien-Dindo分類)とした。

体幹部術前定位照射(SBRT), 外科切除, 動注化学療法を組み合わせた集学的治療(図2)

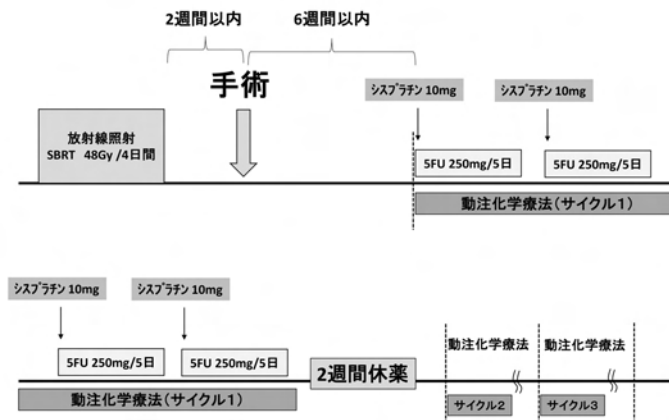


図2 集学的治療プロトコール

体幹部定位放射線治療(SBRT)

門脈腫瘍栓および腫瘍先進部を中心に、12Gy/回×4回、合計48Gyの放射線を照射する。肝および隣接臓器(胃, 十二指腸など)は呼吸性に位置変動するため、呼吸同期が必要である。このため、金属マーカー(Visicoil, Sceti Medical Labo K.K., Tokyo)を切除側の肝内へエコーガイド下に留置する。

肝切除, 門脈腫瘍栓摘出術

全身状態, 耐術能を再評価し, 照射後2週以内に肝切除・門脈腫瘍栓摘出術を行う。

肝動注化学療法

術後全身状態および肝機能が安定した後, 待機的に肝動注リザーバーを留置する。肝切除後6週以内に肝動注化学療法(low dose FP療法, 5FU: 250mg/日×5日×4週, シスプラチン10mg/日×5日×4週, 2週休薬)を開始し, 3サイクル施行する。

肝動注化学療法開始時および継続時の基準は下記(表2)を満たすものとし, 基準を満たさない場合は休薬とする。

基準を満たさない場合は一旦休薬とし, 次回の投与から20%の減量を行う。再度基準に達しない場合は初回投与量の50%の減量を行う。

その他の有害事象による治療の中止，減量は通常の化学療法，放射線療法，手術の基準に従い，医師の判断の下に適切に行う。また，何らかの有害事象が認められ，試験責任医師または試験分担医師が中止すべきと判断した場合には試験薬の投与を中止する。

表2 動注化学療法投与基準

項目	コース開始基準
白血球数* ¹	2000/mm ³ 以上
好中球数* ²	1000/mm ³ 以上
血小板数	7万/mm ³ 以上
血清クレアチニン	基準値の上限以下
総ビリルビン	基準値の上限3倍以下
AST (GOT)/ALT (GPT)	基準値の上限5倍以下

注) *1または*2の基準をクリアしている

治療後経過観察

治療後より入院中は，基本的な血液検査，肝機能に加えて，腫瘍マーカー（AFP，L3分画，PIVKA-II）を2-3週間毎に測定する。退院後は基本的な血液検査，肝機能，腫瘍マーカー（AFP，L3分画，PIVKA-II）及び外来診察を毎月1回行い，3ヵ月毎のDynamicCT（腹部）胸部レントゲンを施行しHCC再発の有無を評価する。

成 績

登録開始より，平成25年11月までに2例がentryした。

症例1

60代，男性。B型ウイルス慢性肝炎，肝細胞癌，門脈腫瘍栓 Vp3。腫瘍は左葉，内側区域に多発しており，門脈腫瘍栓が左門脈を占める状態。腫瘍進展度はGrade I。腹部DynamicCTでは，主腫瘍はDiffuseに広がっており，左門脈血流は腫瘍栓のため途絶していた。

金属マーカー埋め込み後，門脈腫瘍栓先端および基部の腫瘍にSBRT48Gy（12Gy/4Fr）を施行（図3）。引き続き肝左葉切除，門脈腫瘍栓摘出を行った。特に合併症もなく，後日，肝動注リザーバ留置を行い，POD37よりlow dose FP動注化学療法を施行した。施行後1週間で腎機能障害が悪化。血清クレアチニン2.52mg/dlと上昇し，Grade 3の有害事象を認めた。抗癌剤の影響と考えて化学療法を中止したところ，速やかに腎機能の改善がみられた。全身状態の改善を待って再度化学療法再開を予定していたが，患者より再度の腎障害の危険性から動注化学療法中止を希望された。

病理評価：主腫瘍は最大11mmで多発，低分化型HCC。門脈腫瘍栓にViable HCCを認めなかった。

腫瘍マーカー：AFP 176ng/ml，PIVKA-II 75mAU/ml

血中AFPmRNA：肝切除前，検出せず。肝切除後，検出せず。

治療後1年3ヵ月現在，HCC無再発で健存している。

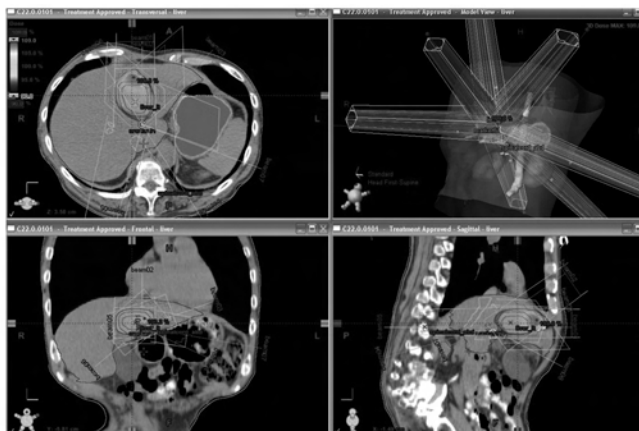


図3 体幹定位照射（SBRT）治療計画（症例1）

症例2

70代男性。Non-B, non-C。肝細胞癌，門脈腫瘍栓 Vp4。主腫瘍は右葉に10cmを越え，腫瘍より門脈本幹まで腫瘍栓が伸びるも，左葉には腫瘍を認めない。腫瘍進展度は Grade I。

金属マーカー埋め込み後，門脈腫瘍栓先端および基部の腫瘍に SBRT48Gy（12Gy/4Fr）を施行。引き続き肝右葉切除，門脈腫瘍栓摘出を行った。特に合併症もなく，後日，肝動注リザーバ留置を行い，POD 33より low dose FP 動注化学療法を施行した。現在，化学療法施行中である。

病理評価：主腫瘍は12×8cmで単発であるが，切除標本肝組織内の門脈末梢に多発門脈腫瘍栓を認めた。低分化型 HCC。門脈腫瘍栓および腫瘍基部の SBRT 照射部位は中等度～高度の腫瘍壊死，変性を認めた。

腫瘍マーカー：AFP 37275ng/ml，PIVKA 83mAU/ml

血中 AFPmRNA：肝切除前，検出せず。肝切除後，検出せず。

治療後3ヵ月現在，HCC 無再発で健存している。

診断後の SBRT は2例とも施行可能であり，引き続いて速やかに手術も施行することが可能であった。また肝切除術後も特に合併症無く経過した。術後アジュバントでは，1例目は腎障害が認められ，動注化学療法を中止したが，2例目は予定通りの治療を継続中である。

両症例とも，病理組織学的には，SBRT 照射部位に一致して中等度から高度の壊死，変性が認められた。現在両症例とも腫瘍マーカーや画像検査において HCC の再発を認めていない。

考 按

門脈腫瘍栓合併肝細胞癌は，外科的切除が可能であったとしても予後は極めて不良である。その原因として，腫瘍栓や主腫瘍から viable cancer cells が血中を循環し，血中遊離癌細胞 (circulating tumor cells, CTCs) となって他の部位へ着床し，残肝や他臓器再発をもたらすと考えられている。(3-5) CTCs の由来として，血中に存在する門脈腫瘍栓が最も考えやすく，腫瘍はもろく切除操作などで簡単に血中に遊離すると考えられる。

本研究ではこの再発メカニズムに着目し、放射線照射により腫瘍栓および主腫瘍先進部の Viable cancer cells を死滅させ、肝切除術中癌細胞撒布を防止する方法として着想した。従来の放射線治療では、治療期間が5週間と長く、治療中あるいは手術待機期間中に死滅しなかった腫瘍細胞が血中に遊離し転移再発をもたらす可能性や、門脈血流を途絶させるため、肝障害が悪化し、外科切除に至らなかった症例が多かったと予想される。

実際、本研究と同じ Grade I の門脈腫瘍栓をともなう肝細胞癌での放射線治療後の外科切除率は、従来法では11.2%に過ぎなかった（当院データ）。今回検討した2症例では、いずれも外科切除が可能であったことは、SBRT の治療期間が短いことが、切除率改善の一因となっていると考えられる。また、SBRT 治療効果についても、組織学的に中～高度変性、壊死を認めており、十分な効果が示されたと考えられた。遊離癌細胞（CTCs）についての検討では、いずれの症例でも血中に AFPmRNA 陽性細胞を認めなかったことは、SBRT の治療効果を示しているとも解釈可能である。

以上の結果から、現時点で登録症例は2例と目標に満たないものの、術前体幹定位照射（SBRT）を応用した集学的治療の有効性を示すものと解釈できた。

おわりに

本研究で行われた prospective study では、現時点では対象症例数が少なく確定的な結論を得ることはできないものの、術前 SBRT を行い速やかに肝切除さらに肝動注化学療法を行うという本治療法は、門脈腫瘍栓合併肝細胞癌の治療成績を飛躍的に向上させる可能性があると考えられた。また、組織学的効果や血中 AFPmRNA 陽性細胞が検出できなかったことは、門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する術前定位照射（SBRT）は、肝切除率を下げることなく肝切除術中癌細胞撒布予防する良い方法である可能性を示唆するものと考えられた。今後、さらに症例を集積して本治療法の有効性を評価し、新たな治療法として確立することを目指す。

文 献

- 1) Chok KS, Cheung TT, Chan SC, et al. Surgical Outcomes in Hepatocellular Carcinoma Patients with Portal Vein Tumor Thrombosis. *World J Surg*, Oct 17 epub 2013.
- 2) 山田晃正, 他: 門脈内腫瘍栓合併肝細胞癌に対する3D-CRTを用いた集学的治療戦略『癌の臨床』**50**(11): 879, 2004.
- 3) Sakon M, Nagano H, Nakamori S, et al. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: analysis based on tumor hemodynamics. *Arch Surg* **37**(1): 94-9, 2002.
- 4) Sakon M, Nagano H, Shimizu J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinomas based on tumor hemodynamics. *J Surg Oncol* **73**(3): 179-81, 2000.
- 5) Marubashi S, Nagano H, Wada H, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* **18**(8): 2200-9, 2011.

研究経過報告書執筆要項

- (1) 下記の基準で論文（日本文）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（平がな）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。ウイルス肝炎から肝細胞癌へ（服部 信編），第2版，309-328，癌と化学療法社，東京，1982。
3) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by Actinomycetes. *J. Antibiotics* **29**: 97-99, 1976.
- (9) 文頭は、はじめにではじまり、おわりにで結ぶ。
- (10) 論文は要旨－はじめに－（対象－方法－成績）－考按－おわりに－文献－表－図の説明－図の順に原稿を構成して下さい。図および表には文中に出る順番に番号を付して下さい。
- (11) 項目は次のような記号を用います。
I. …… 1. …… 1) …… a
- (12) 原稿には表紙を付し、表題、著者名、所属、機関名、原稿枚数、図表点数を明記して下さい。

一般研究助成者一覧(発刊年度)

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

- 1985 小玉 正智 (滋賀医科大学)
(5 卷) 佐々木琢磨 (国立がんセンター)
田中 正夫 (国立名古屋病院血液病センター)
中村 徹 (福井医科大学)
原 耕平 (長崎大学医学部)
藤田 昌英 (大阪大学微生物病研究所)
松谷 雅生 (東京都立駒込病院)
吉田 孝人 (浜松医科大学)
- 1986 内野 治人 (京都大学医学部)
(6 卷) 岡部 哲郎 (東京大学医学部)
狩野 恭一 (東京大学医科学研究所)
久保田哲朗 (慶應義塾大学医学部)
坂井 保信 (東京都立駒込病院)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)
田中 敬正 (関西医科大学)
橋本 省三 (慶應義塾大学医学部)
浜岡 利之 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)
(7 卷) 奥村 康 (順天堂大学医学部)
勝沼 信彦 (徳島大学酵素科学研究センター)
金沢 浩二 (新潟大学医学部)
佐藤 周子 (愛知県がんセンター)
高本 滋 (東京都立駒込病院)
中村 仁信 (大阪大学微生物病研究所)
松本 圭史 (大阪大学医学部)
山口 豊 (千葉大学医学部肺癌研究施設)
- 1988 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)
(8 卷) 阿部 達生 (京都府立医科大学)
上田 政和 (慶應義塾大学医学部)
小川 恭弘 (高知医科大学)
神奈木玲児 (京都大学医学部)
今 充 (弘前大学医学部)
笹月 健彦 (九州大学生体防御医学研究所)
徳永 徹 (国立予防衛生研究所)
馬場 正三 (浜松医科大学)
- 小林 利次 (産業医科大学)
仙道富士郎 (山形大学医学部)
鳥巢 要道 (九州大学医学部)
新本 稔 (広島大学原爆放射能医学研究所)
原田 実根 (金沢大学医学部)
穂積 本男 (埼玉県立がんセンター研究所)
御厨 修一 (国立病院医療センター)
- 大野 竜三 (名古屋大学医学部)
片野 建之 (癌研・癌化学療法センター)
木村 元喜 (九州大学生体防御医学研究所)
熊本 悦明 (札幌医科大学)
珠玖 洋 (長崎大学医学部)
田中 信男 (東京大学応用微生物研究所)
西田 輝夫 (近畿大学医学部)
羽生富士夫 (東京女子医科大学消化器病センター)
前田 迪郎 (鳥取大学医学部)
大森 弘之 (岡山大学医学部)
小黒 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)
富永 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) 石川 哮 (熊本大学医学部)
(9卷) 今井 浩三 (札幌医科大学) 岩永 剛 (大阪府立成人病センター)
上田 龍三 (愛知県がんセンター研究所) 太田 康幸 (愛媛大学医学部)
岡田 秀親 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所) 小川 道雄 (大阪大学医学部)
掛川 暉夫 (久留米大学医学部) 加藤 知行 (愛知県がんセンター)
金子 明博 (国立がんセンター病院) 齊藤 博 (埼玉医科大学総合医療センター)
澤木 修二 (横浜市立大学医学部) 高上 洋一 (徳島大学医学部)
中村 治 (東京都立駒込病院) 藤本 重義 (高知医科大学)
町田喜久雄 (埼玉医科大学総合医療センター) 松野 正紀 (東北大学医学部)
1990 荒井 保明 (愛知県がんセンター) 宮本 幸男 (群馬大学医学部)
(10卷) 入野 昭三 (香川医科大学) 遠藤 光夫 (東京医科歯科大学医学部附属病院)
小倉 剛 (徳島大学医学部) 菅 典道 (京都大学医学部附属病院)
木谷 照夫 (大阪大学微生物病研究所) 池田 昌弘 (順天堂大学医学部)
島津 久明 (鹿児島大学医学部) 田中 隆一 (新潟大学脳研究所)
土橋 一慶 (帝京大学医学部) 中島 泉 (名古屋大学医学部)
新津洋司郎 (札幌医科大学) 西村 泰治 (九州大学生体防御医学研究所)
垣生 園子 (東海大学医学部) 原 信之 (国立病院九州がんセンター)
藤本 孟男 (愛知医科大学) 前原 喜彦 (九州大学医学部)
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) 安藤 俊夫 (愛知県がんセンター研究所)
(11卷) 小川 秋實 (信州大学医学部) 小熊 信夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)
小越 章平 (高知医科大学) 加藤 洋 (癌研・癌研究所)
木村幸三郎 (東京医科大学) 河野 公俊 (大分医科大学)
佐治 重豊 (岐阜大学医学部) 鈴木 敏 (山口大学医学部)
田中 良明 (東京都立駒込病院) 平井 久丸 (東京大学医学部)
藤永 蕙 (札幌医科大学附属がん研究所) 真崎 規江 (大阪府立成人病センター)
麦島 秀雄 (日本大学医学部) 山内 晶司 (名古屋大学医学部)
山口 俊晴 (京都府立医科大学) 由良 二郎 (名古屋市立大学医学部)
1992 赤沢 修吾 (埼玉県立がんセンター) 秋根 康之 (国立がんセンター中央病院)
(12卷) 貝原 信明 (鳥取大学医学部) 兼松 隆之 (長崎大学医学部)
河村 栄二 (北里研究所病院) 菊池 潔 (財慶應がんセンター)
木本 安彦 (大阪大学微生物病研究所附属病院) 葛巻 暹 (北海道大学医学部附属癌研究施設)
琴浦 良彦 (京都大学医学部) 斎藤 貴生 (大分医科大学)
澤武 紀雄 (金沢大学がん研究所) 設楽 信行 (東京都立駒込病院)
柴田 昭 (新潟大学医学部) 土井 修 (大阪府立成人病センター)

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

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

- 2001 辻 晃仁 (高知県立中央病院)
(21巻) 野島 博 (大阪大学微生物病研究所)
村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター)
若杉 尋 (国立がんセンター研究所)
- 2002 秋田 弘俊 (北海道大学大学院)
(22巻) 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部)
黄 政龍 (香川医科大学)
高橋 豊 (金沢大学がん研究所)
平塚 正弘 (大阪府立成人病センター)
- 2003 上本 伸二 (三重大学医学部)
(23巻) 神田 善伸 (東京大学医学部)
河野 浩二 (山梨大学医学部)
檜原 啓之 (大阪府立成人病センター)
堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)
- 2004 魚住 公治 (鹿児島大学病院)
(24巻) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター)
田中 文啓 (京都大学医学部)
古谷 和久 (愛知県がんセンター)
森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター)
(25巻) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院)
並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院)
長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院)
林 慎一 (東北大学医学部)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院)
(26巻) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター)
小林 浩 (奈良県立医科大学)
澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター)
福岡 和也 (兵庫医科大学)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)
(27巻) 馬屋原健司 (癌研・有明病院)
篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院)
高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院)
- 2008 掛地 吉弘 (九州大学大学院)
(28巻) 新地 洋之 (鹿児島大学大学院)
松村 保広 (国立がんセンター東病院)
吉崎 智一 (金沢大学大学院)
- 中島 格 (久留米大学医学部)
松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)
山本 博幸 (札幌医科大学)
- 遠藤 善裕 (滋賀医科大学)
小泉和三郎 (北里大学東病院)
高橋 慶一 (東京都立駒込病院)
戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
- 小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)
弦間 昭彦 (日本医科大学)
杉山 徹 (岩手医科大学医学部)
平井 康夫 (癌研・癌研究所)
- 河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
高山 浩一 (九州大学病院)
中島 淳 (慶應義塾大学医学部)
星 宣次 (山形県立中央病院)
山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
- 甲能 直幸 (杏林大学医学部)
土屋 弘行 (金沢大学大学院)
萩原 弘一 (埼玉医科大学)
羽生 大記 (大阪市立大学大学院)
日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
井上 啓史 (高知大学医学部)
大東 弘明 (大阪府立成人病センター)
佐治 重衡 (東京都立駒込病院)
竹内 聡 (神戸医療センター)
藤井 正人 (東京医療センター)
- 上野 清伸 (大阪府立成人病センター)
椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)
新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)
細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)
粕谷 英樹 (名古屋大学医学部)
竹島 信宏 (癌研・有明病院)
元雄 良治 (金沢医科大学)
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)
- 2012 浦本 秀隆 (産業医科大学)
(32卷) 小西 毅 (がん研究会明病院)
澤木 正孝 (愛知県がんセンター中央病院)
谷岡 真樹 (兵庫県立がんセンター)
松木 絵里 (慶應義塾大学病院)
- 高野 晋吾 (筑波大学大学院)
中森 正二 (大阪医療センター)
服部 豊 (慶應義塾大学薬学部)
宮田 博志 (大阪大学大学院)
石川 剛 (京都府立医科大学)
楯 真一 (千葉大学大学院)
津田 浩史 (慶應義塾大学医学部)
山口 和也 (岐阜大学医学部)
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)
- 葛西 和博 (岩手医科大学医学部)
佐藤 康史 (札幌医科大学)
高橋 秀典 (大阪府立成人病センター)
本間 尚子 (東京都健康長寿医療センター研究所)
村上 英樹 (金沢大学整形外科)

がん治療のあゆみ 第33巻

平成26年 3月25日 印刷
平成26年 3月31日 発行

非 売 品

発行人 公益財団法人
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。