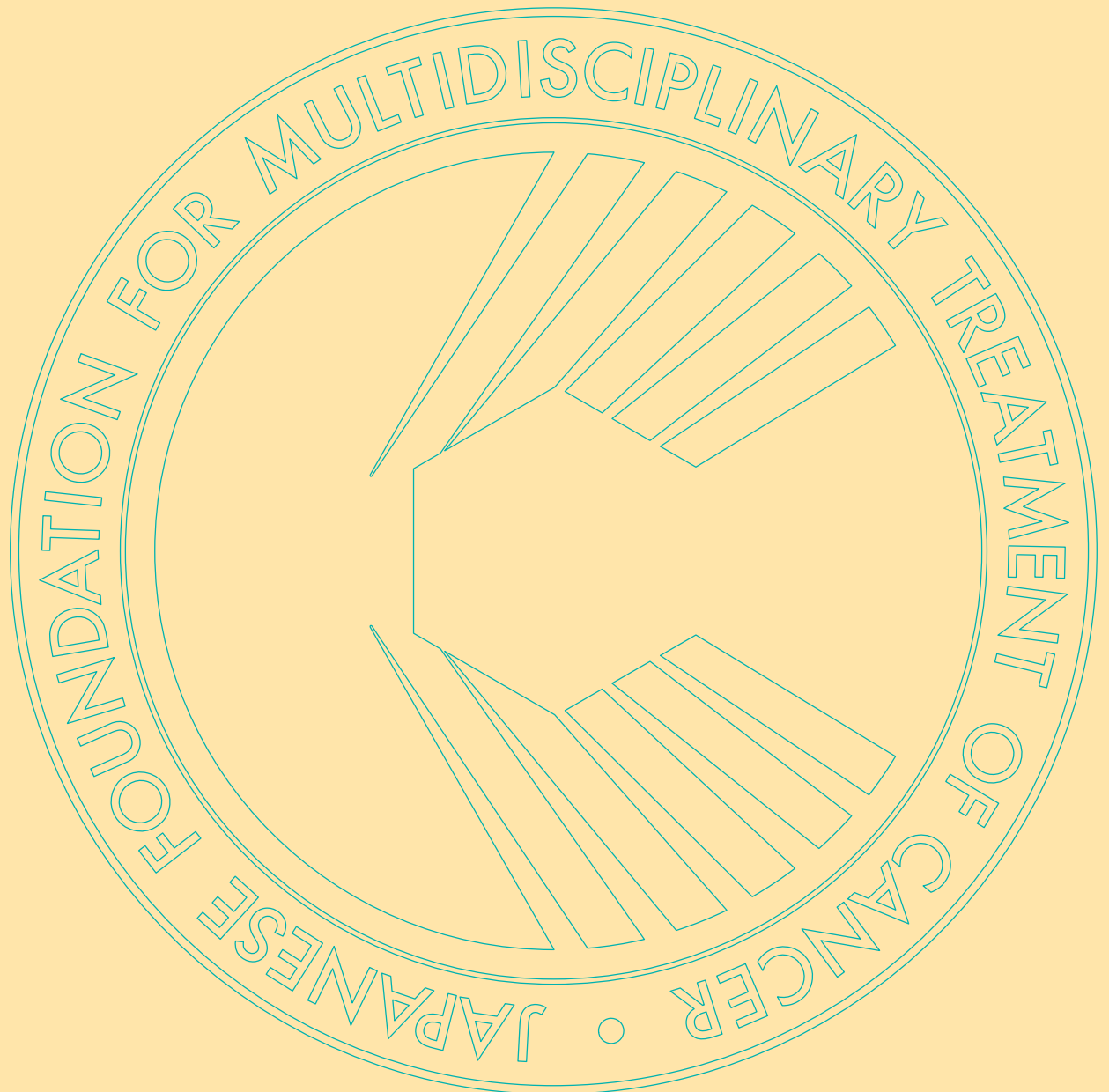


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2016/第36回一般研究助成



36

日本で、いま「Translational Research」が軽視されていないか？

理事長 佐 治 重 豊

当財団の目玉事業であります「一般研究助成事業」は、昨今、継続困難な状態に陥り、理事会でも廃止の是非が真剣に論じられています。理由は、ディオバン不正事件に端を発した医学研究に対する倫理規制、利益相反、個人情報保護法、等々が改正・強化され、製薬企業からの寄付が大幅に削減され、新規臨床試験の提案・企画・実施が困難な状態になりました。特に、当財団の一般研究助成事業は、正に Translational Research (TR) 部門を王道とし、得られた結果を実地臨床へ還元することで、「がん患者さんの治療」に貢献できる新規臨床試験を企画・展開できる最も重要な手法でありました。この場合当財団では、「5年以内に臨床試験の課題として提案できる研究」を優先採用してきました。ところが、これが臨床試験に関連した寄付行為と誤解(?)され、国の規制で寄付応募辞退の企業が増加しました。その結果、例年10件、各100万円の研究助成を行ってきましたが、2015年度からは8件に、2016年度からは5件に漸減し、助成金も80万円に減額しましたが、これでも数年後には存続そのものが困難となる事態が危惧されています。

本来、臨床研究は「産官学連携」が基本で、国の予算に期待できない昨今の事情から、企業からの研究費補助が最優先事項でありました。しかし、これが前記理由で規制強化され、大学の研究費(科研費)も大幅に削減・カットされ、今や、研究ができない若手研究者が続出し、将来日本からノーベル賞受賞者がゼロになる可能性が真剣に危惧されています。

一方、近年「がん治療革命」として、遺伝子解析と Big Data を駆使した人工頭脳で「Precision Medicine (精密医療、高精度医療)」を遂行し、PD-1 抗体阻害剤の登場と合わせ、「がん」が不治の病から完治する病へ格上げされる時期が近いと推察されています。それ故、TR は人類の永遠の夢を実現するための最重要手段で、この財源を確保すべきは、我々財団を含めた研究支援団体の当然の使命と考えています。この意味で、先の理事会でも「一般研究助成事業廃止」の流れに抵抗(?)して、必死で継続させて頂いているのが現状であります。是非、この事情をご理解頂き、各方面からご支援賜りたいと切望しています。

ところで、当財団では2004年に「患者に優しいがん薬物療法、プロジェクトX」を起案し、以降、多くの臨床試験を展開し、最近では1,000例以上の大規模臨床試験でも期間内に目標症例数を超えて集積でき、多国間臨床試験 (IDEA) にも参画し、得られた成果は全て外国語雑誌に投稿・採用され、漸く黄金期を迎えられたと職員一同満足感を味わい、安堵できる予感がみなぎっていました。また、付随研究部門でも、①大腸癌を対象にした GWAS 法を用いた網羅的遺伝子解析、②進行・再発胃癌を対象にした HER-2 遺伝子発現頻度の解析、③ Stage II 大腸がんを対象にした再発危険因子として CEA mRNA 検索等々が順調に進み、学際面でもトップクラスとの予感を味わうことができました。特に、患者検体を用いた遺伝子解析は、次世代の tumor cell genomic analysis (TCGA) に直結する最先端部門で、当財団が2010年から開始した遺伝子解析事業で、正に TCGA に直結する課題で、最先端部分を目指した取り組みと自負していました。正に、この時期に先の事件が発覚し、「寄付による自主的臨床試験の禁止」と言う想定外の事態で、多くの臨床試験実施グループが経済面で悲哀し、存続困難な状態に陥っております。

さて、本日お届け致しました「がん治療のあゆみ36号」は、平成27年度受賞者の研究成果の報告であります。研究課題は当初10件でしたが、当財団の経済事情で8件と減少になりましたが、逆に採用率低下により学際レベルが向上しています。即ち、臓器別では食道癌と肺癌が各2題、膀胱癌、骨髄性腫瘍、大腸癌、手術侵襲関連が各1題と誠に多彩で、研究内容も時代的な関心事項が沢山検討され、格調高い成果になっています。この意味で、本冊子は「一般研究助成事業」の意義を広く周知する貴重な報告書でありますので、是非熟読頂き、ご批判等賜れば幸いです。勿論、当財団としても引き続き継続予定で、益々発展できますよう職員一同粉骨努力する所存であります。

最後に、毎年一般研究助成金受賞式には財団理事・役員、選考過程でご尽力頂きました小川道雄選考委員長はじめ各選考委員の先生方にも、ご隣席賜り誠に有難うございました。また、平成28年度の贈呈式では超ご多忙のなか、ご臨席の栄を賜り、ご祝辞を賜りました厚生労働省健康局長の福島靖正（代理：丹藤昌治）先生と公益財団法人日本臨床腫瘍学会 事務局特別顧問の西條長宏先生には、心からのお礼と感謝を申し上げます。両先生には今後とも、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。

有難うございました。

平成29年 3月31日

選考経過報告

一般研究選考委員会

選考委員長 小川道雄

選考経過を簡単にご報告申し上げます。

本年度から助成対象を広げるために、対象課題を臨床応用が可能となりうる「がんの集学的治療に関する研究」という大きな題名にすることになりました。ただし、これに関連する研究、例えば患者の負担を軽減するための研究、患者に優しい抗癌薬物療法、その他関連の研究も全て含めて応募可という事にしております。

応募件数は、先程お話しもありました通り、昨年度の40件から本年度は54件に増えました。応募締め切りは8月31日で、その後選考委員に応募書類のコピーを全てお送りして、事前評価、これはまず絶対評価、そのあと相対評価、A評価何件以内と、AとBが何件以内というような制限をつけて相対評価をしていただきました。それを集計し、10月14日に一般研究選考委員会を開催いたしました。選考委員が上位から1題ずつ議論を充分行って、厳正に評価を行いました。

その結果、本日のこの5件の助成金受領者を決定しました。この議事録は全て公平性及び透明性を保つために記録し、保存しております。

助成金を受領される方にお願ひします。

中間報告となるかもしれませんが、一年後の発表会にて研究発表をお願いいたします。もし発表が不可能であった場合は、助成金の返還を求める予定でございます。また、優れた研究は、その後札幌冬季がんセミナーに推薦することになっております。

助成金を受領された先生方にお願ひします。

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いただくようお願いいたします。財団からの助成金の総額は今回までで6億4300万円になります。がんの集学的治療研究に役立っているものと推察されますが、本財団は公益財団法人ですので、本財団の助成を受けた研究であるということを明記していただくことが、重要な意味をもっております。

最後になりますが、助成を受けられる5名の先生方、今回は本当におめでとうでございます。本財団の研究助成金受領を誇りとされ、研究を更に前に進められるようお願いいたします。

また、受賞者を含め、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、研究所長、或いは病院長などの方々に、厚く御礼申し上げます。

以上、経過報告を終わります。

がん治療のあゆみ 目次

日本で、いま「Translational Research」が軽視されていないか？… 理事長 佐 治 重 豊

選考経過報告…………… 一般研究選考委員会・選考委員長 小 川 道 雄

- 膵癌に対する新規化学療法の開発 …… 伊佐山 浩 通 …… 1
東京大学大学院医学系研究科
消化器内科学

- 高齢者骨髄性腫瘍に対する毒性軽減移植前処置を用いた臍帯血 …… 小 沼 貴 晶 …… 7
移植
東京大学医科学研究所附属病院
血液腫瘍内科

- 食道癌術前治療の効果予測分子バイオマーカーに関する多施設共 …… 佐 伯 浩 司 …… 12
同観察研究
九州大学大学院
外科分子治療学

- 他臓器浸潤胸部食道癌に対する根治切除術を可能にするための最 …… 杉 村 啓 二 郎 …… 18
適な初期治療法の確立
大阪府立成人病センター
消化器外科

- 手術侵襲を誘因とするがん増殖・転移促進作用に対する合成グレリン …… 瀧 口 修 司 …… 24
による新規予防策の開発
大阪大学医学系研究科
外科学講座 消化器外科

- 高齢者切除不能局所進行肺扁平上皮癌に対するネダプラチン+胸 …… 藤 阪 保 仁 …… 29
部放射線同時併用療法の第 I / II 相試験
大阪医科大学附属病院
臨床研究センター

- がん微小環境を標的とした間質性肺炎合併肺がんに対する革新的 …… 前 田 亮 …… 34
治療法の構築
藤田保健衛生大学
第一病理学

- 切除不能進行再発大腸癌患者に対するレゴラフェニブの薬物動態 …… 若 槻 尊 …… 41
および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究
公益財団法人がん研究会有明病院
消化器内科

膵癌に対する新規化学療法の開発

伊佐山 浩通*

要旨 切除不能進行膵癌に対する化学療法は依然として高い腫瘍効果を認めるものはなく、有効な治療法が開発が望まれている。また、切除可能膵癌においては術後再発が少なくなく、手術単独での成績向上が難しいとされている。そこで更なる切除成績の向上を目指して術前化学療法が試みられているが、有効な化学療法は定まっていない。我々はGEM・S-1・LV併用療法を考案し、非切除進行膵癌に対する化学療法（研究①）及び術前化学療法（研究②）としてのGSL併用療法の有効性及び安全性について評価を行っている。本研究の結果、膵癌化学療法の進歩に貢献できることを期待したい。

はじめに

我が国における膵癌の年間死亡数及び罹患数は年々増加傾向にあり、部位別の癌死亡数で第4位となっている。手術や化学療法の進歩により、治療成績は徐々に向上しつつあるものの、膵癌の5年生存率は約7%と極めて予後不良である。外科的切除が唯一治癒を期待できる治療法であるが、約8割の症例は進行した状態で診断され、根治術の対象にならない。一方、根治術が施行されても術後再発は少なくなく、根治術後の5年生存率は20%程度と満足できる成績が得られていない。したがって非切除例のみならず術前および術後補助療法としても化学療法の果たす役割は大きく、治療成績向上のためには、その発展は必要不可欠である。

これまで膵癌に対する化学療法の世界的な標準治療薬はGemcitabine (GEM) であった¹⁾。GEMによってもたらされる生存期間の延長効果は、局所進行例で全生存期間 (Overall survival; OS) 中央値が10ヶ月から13ヶ月、遠隔転移例で3ヶ月から6ヶ月と、決して満足のいくものではなく、治療成績の向上を目指して数多くの臨床試験が施行されてきた。近年、遠隔転移例においてFOLFIRINOX療法およびGEM/nab-paclitaxel療法により生存期間の延長が示され (FOLFIRINOX療法 vs. GEM療法=11.1ヶ月 vs. 6.8ヶ月, GEM/nab-paclitaxel療法 vs. GEM療法=8.5ヶ月 vs. 6.7ヶ月)、本邦でも薬事承認が得られた²⁾³⁾。しかし骨髄抑制や末梢神経障害などの有害事象の頻度が高く、全身状態の比較的良好な症例に限って用いられているのが現状である。

当科ではGEM/S-1併用療法とGEM単独療法の無作為化比較試験によりGEM/S-1併用療法の有効性及び安全性を報告した⁴⁾⁵⁾。無悪生存期間 (Progression free survival; PFS) は延長したものの (5.4ヶ月 vs. 3.6ヶ月, $p=0.036$)、OSは統計学的に有意差を認めなかった (13.3ヶ月 vs. 8.8ヶ月, $p=0.10$)。同時期に行われた大規模第3相試験でも同様に、PFSの延長は得られたものの (5.7ヶ月 vs. 4.1ヶ月, $p<0.001$)、OSの延長を示すことができなかった (10.1ヶ月 vs. 8.8ヶ月, $p=0.15$)⁶⁾。そのため、当科ではGEM/S-1併用療法の抗腫瘍効果増強を期待して、GEM/S-1併用療法にロイコボリン (LV) を上乗せするGSL療法を考案するに至った。なおS-1などのフッ化ピリミジン系薬剤に葉酸製剤であるLVを併用することにより、フッ化ピリミジン系薬剤の抗腫瘍効果が増強することが知られており、すでに進行大腸癌においてS-1/LV併用療法の有効性が報告されている⁷⁾。

当科では前治療歴のない非切除進行膵癌患者を対象としたGSL療法の第1相試験により、2週間を1コースとし、第1日にGEM1000mg/m²点滴静注、第1-7日にS-1 80mg/m²およびLV 50mgを内服す

* 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学

るレジメンを確立した。この第1相試験には15例が登録され、奏効率33%、病勢コントロール率93%という治療成績が得られた。また重篤な有害事象（CTCAE grade 3/4）として好中球減少20%、食思不振13%、貧血・下痢・口内炎が7%ずつ認められた。GSL療法は前述のFOLFIRINOX療法やGEM/nab-paclitaxel療法と比較しても遜色のない抗腫瘍効果が示される一方（奏効率；FOLFIRINOX療法32%、GEM/nab-paclitaxel療法23%）、骨髄抑制などの重篤な有害事象の頻度が少なく（好中球減少；FOLFIRINOX療法46%、GEM/nab-Paclitaxel療法38%）、忍容性が高く有効性と安全性のバランスに優れたレジメンであると我々は考えている⁸⁾。そのため現在GSL療法の第2相試験を実施中である（研究①, UMIN000010720）。

近年切除成績向上を目指して術前化学療法（neo-adjuvant chemotherapy：NAC）が試みられているが、有効な化学療法は定まっていない。NACの目的の一つは術前に腫瘍縮小を図り、根治切除（R0切除）率を向上させることである。現在本邦からの発表されているデータはGS療法を施行したデータであり、全国で登録が進んでいる無作為化比較試験ではGS療法とSurgery firstを比較している。我々は、GSL療法はより奏効率および忍容性が高いことから、術前化学療法としても選択肢になりえると考えている。そこで当科ではborder line resectable症例に対する術前化学療法としてのGSL療法の第2相試験を実施中である（研究②, UMIN000012480）。

研究①：前治療のない非切除進行膵癌に対する ゲムシタビン・S-1・ロイコボリン併用療法の第2相試験

1. 目的

前治療のない非切除進行膵癌患者を対象として、GEM・S-1・LV併用療法の安全性及び有効性を評価する。

2. 試験デザイン

単施設による非対照第2相臨床試験

3. 評価項目

主要評価項目：無増悪生存期間

副次評価項目：抗腫瘍効果（奏効率及びDisease control rate）、全生存期間、有害事象

4. 対象

本試験の対象患者は、登録時に以下の適格基準を満足する患者とする。

- 1) 前治療のない非切除進行膵癌患者
- 2) 病理組織学的に膵癌（腺癌もしくは腺扁平上皮癌）と診断される患者
- 3) ECOGのPerformance status（PS）：0～2の患者
- 4) 年齢が20歳以上の患者
- 5) 経口摂取可能な患者
- 6) 生理的に代謝機能、特に骨髄、肝、腎、心の実質臓器機能が十分に保たれており、本試験登録前15日以内のデータが以下の基準を満たしている患者。
 - ①白血球数：3,000/mm³以上
 - ②好中球数：1,500/mm³以上
 - ③血色素量：9.0g/dl以上
 - ④血小板数：100,000/mm³以上

研究②：膵癌術前化学療法としてのゲムシタビン・S-1・ロイコボリン併用 (NAC-GSL) 療法の第2相試験

1. 目的

術前の膵癌患者を対象として、GEM・S-1・LV 併用療法の有効性及び安全性を評価する。

2. 試験デザイン

単施設による非対照第2相臨床試験

3. 評価項目

主要評価項目：R0 切除率

副次評価項目：切除率，抗腫瘍効果（奏効率及び Disease control rate），無再発生存期間，生存期間，再発様式，有害事象，術中・術後偶発症，手術時間，術後入院日数

4. 対象

Borderline resectable cancer (BRC)-A の術前膵癌患者

5. 選択基準

本試験の対象患者は，登録時に以下の適格基準を満足する患者とする。

- 1) 前治療のない術前膵癌
- 2) 病理組織学的に膵癌（腺癌もしくは腺扁平上皮癌）と診断される患者
- 3) 術前に Borderline resectable cancer (BRC)-A と判断される
- 4) 遠隔転移を有しない
- 5) ECOG の Performance status (PS)：0～2 の患者
- 6) 年齢が20歳以上の患者，性別は問わない
- 7) 経口摂取可能な患者
- 8) 生理的に代謝機能，特に骨髄，肝，腎，心の実質臓器機能が十分に保たれており，本試験登録前15日以内のデータが以下の基準を満たしている患者。
 - ①白血球数：3,000/mm³以上
 - ②好中球数：1,500/mm³以上
 - ③血色素量：9.0g/dl 以上
 - ④血小板数：100,000/mm³以上
 - ⑤総ビリルビン：施設正常値上限の3倍以下
 - ⑥GOT/GPT：施設正常値上限の5倍以下
 - ⑦血清 Cre：施設正常値上限の1.5倍以下
 - ⑧心電図所見に臨床上問題となる異常がない
- 9) 2ヶ月以上の生存が期待される患者
- 10) 本人より文書での同意が得られている患者

6. 治療レジメン

研究①と同様である。

7. 目標症例数

R0 切除率を主要評価項目として、 $\alpha = 0.05$, 検出力0.90, 登録期間24ヶ月, フォローアップ期間6ヶ月, 現状の治療のR0 切除率を40%, 本治療により期待されるR0 切除率を70%と設定すると, 必要症例数は23例となる。これに5%の不適格例を考慮し, 目標症例数は全体で24例とする。

8. 進捗状況

本試験は2013年10月25日から開始され, 目標症例数の登録が終了している。現在24症例目が術前化学療法中であり, 今年度中に主要評価項目の解析を予定している。

成 績

これまでに研究①では予定49例のうち45例まで登録が進み, 主要評価項目である無増悪生存期間は局所進行膵癌16.8ヶ月, 転移性膵癌で9.3ヶ月と予想を上回る良好な成績が得られている。また第I相試験と同様に奏効率40%, 病勢コントロール率92.5%と抗腫瘍効果が高く, 2例に adjuvant surgery が施行可能であった。研究②は予定登録数を満たし, 2016年11月17日現在で15例に手術を施行した。本試験はR0 切除が期待できない局所進行膵癌例を対象にしているが, 11例(73.3%)でR0 切除を達成している。

お わ り に

これまでに我々はGSL 併用療法の有効性と安全性を確認してきた。非切除進行膵癌に対しては有望なレジメンであり, Borderline resectable-A に対する術前化学療法としても有効性が示されている。GSL 療法は膵癌診療におけるパラダイム・シフトが期待できると考えている。

謝 辞

本研究の意義をご理解いただき, 多大なご支援を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関係者の方々に深謝申し上げます。

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) Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* **364**: 1817-25, 2011.
- 3) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* **369**: 1691-703, 2013.
- 4) Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, et al: The final analysis of a multicenter randomized controlled trial of gemcitabine (G) alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with unresectable advanced pancreatic cancer (PC): GEMSAP study. *J Clin Oncol* **29**: 4040, 2011.
- 5) Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al: A multicenter randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *British Journal of Cancer* **106**: 1934-1939, 2012.
- 6) Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (GEM) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* **29**: 4007, 2011.

- 7) Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, et al: Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **21** : 766–71, 2010.
- 8) Nakai Y, Isayama H, Saito K, et al: A phase I trial of gemcitabine, S-1 and LV combination (GSL) therapy in advanced pancreatic cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* **74** : 911–5, 2014.

高齢者骨髄性腫瘍に対する 毒性軽減移植前処置を用いた臍帯血移植

小沼 貴晶*

要旨 急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 骨髄増殖性腫瘍を含む骨髄性腫瘍の発症年齢中央値は, 60-70歳であり, 若年者では根治的治療法として行われる同種造血幹細胞移植の恩恵を受けられないことも多い。これは, 高齢者では同胞ドナーが得られにくいことや移植前処置による毒性が強く出現しやすいためと考えられる。これらの問題点を克服するために, 骨髄性腫瘍の治療に最も使用される細胞周期依存性であるシタラビン (Ara-C) と, 静止期にある白血病幹細胞を分裂期に導入する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) とを併用することで, その殺細胞効果が高まることを利用した抗がん剤の増量を伴わない毒性を軽減した骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植を我々の施設では2013年より実施している。これまで13例に行った毒性軽減移植前処置を用いた臍帯血移植の成績を後方視的に解析し, 安全性と有効性を確認した。今後は, 症例数の蓄積および観察期間の延長と同様に, 有効と考えられる骨髄性腫瘍の特性についても検討していく予定である。

はじめに

骨髄移植, 末梢血幹細胞移植および臍帯血移植を含めた同種造血細胞移植は, 難治性造血器腫瘍の根治療法として確立されている。近年, 臍帯血移植は HLA 一致血縁及び非血縁ドナーが得られなかった場合の代替ドナーとして普及している。2016年2月末現在で本邦においては13000例を超える臍帯血移植が実施されており, 世界有数の臍帯血移植実施国となっている。血縁ドナーが得られにくい高齢者でも移植可能であることや高齢者に合併しやすい重症移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease : GVHD) の発症頻度が少ないことから, 臍帯血は高齢者に対する同種造血細胞移植の重要な移植細胞ソースとなっている。

移植前処置は, 残存腫瘍細胞の根絶による再発の抑制とレシピエント細胞の根絶によるドナーの生着を目的として行われる。大量抗がん剤投与と全身放射線照射のいろいろな組み合わせが一般的に用いられているが, 前処置関連毒性の問題から高齢者や臓器障害を有する症例ではしばしば毒性を減弱した移植前処置が行われる。しかしながら, 再発は最も頻度の高い移植後の死亡原因の一つであり, 現状の成績をより向上させるためにも, 再発を最小限にするための移植前処置の開発が課題になっている。骨髄性腫瘍の治療に最も使用されるシタラビン (Ara-C) は細胞周期依存性に殺細胞効果を示すため, 静止期にある白血病幹細胞を分裂期に導入する顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) との併用により, その殺細胞効果が高まることが示されている¹⁾²⁾。また, 臨床的には, 急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法時に Ara-C と G-CSF を併用するプライミング療法にて無病生存率を向上させることが報告されている³⁾⁴⁾。我々はこれまで55歳以下の急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群に対して, G-CSF 併用大量 Ara-C 含む骨髄破壊的移植前処置を用いた臍帯血移植において, 再発率の減少および生存率の改善など高い有効性を報告してきた⁵⁾⁻⁷⁾。今回, ドナーが存在しない骨髄性腫瘍の比較的高齢者において, G-CSF を併用することにより抗がん剤の増量を伴わないことで毒性を軽減した骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植の確立を目的として, 2013年より東京大学医科学研究所附属病院で開始した高齢者骨髄性腫瘍に対する毒性軽減移植前処置の安全性及び有効性を後方視的に解析した。

* 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科

対象と方法

2013年11月から2016年7月までの間に、当院で臍帯血移植を施行した成人51例に対する55移植の中で、骨髄性腫瘍を有する58歳以上の比較的高齢者で毒性を軽減した骨髄破壊的前処置を施行した12症例に対する13移植を対象として後方視的に解析した。

移植前処置は、全身放射線照射 (TBI) 4 Gy, フルダラビン (FLU) 180mg/m², 静注用ブスルファン (ivBU) 9.6mg/kg, および G-CSF 併用 Ara-C 12g/m²で行った。GVHD 予防は、シクロスポリン (CSP) 3mg/kg およびミコフェノール酸モフェチル (MMF) 30mg/kg により行った。ただし、2回目の同種移植である1例は、CSP 単独による GVHD 予防を行った (図1)。

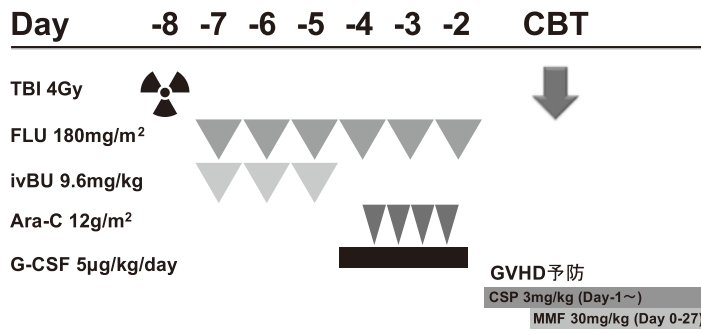


図1 移植前処置と GVHD 予防

結 果

1. 患者背景

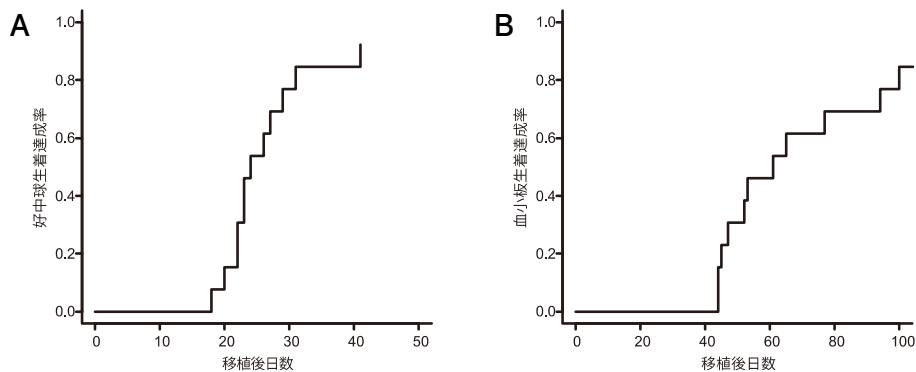
対象症例の年齢中央値は64歳 (範囲, 58 – 67歳), 体重中央値は53.6kg (範囲, 40.8 – 68.6kg) であった。疾患は急性骨髄性白血病 (AML) 7例, 骨髄異形成症候群 (MDS) 4例, 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) 2例であった。移植時病期は, AML では初回寛解導入不能 (PIF) 4例, 移植前無治療 (Untreated) 2例であった。MDS 及び CMML では, 4例がアザシチジン治療不応後であった。移植された臍帯血の凍結時核細胞数は中央値が 2.43×10^7 /kg (範囲, $1.73 - 3.33 \times 10^7$ /kg) であった。また, CD34+細胞数は中央値が 0.86×10^5 /kg (範囲, $0.49 - 1.88 \times 10^5$ /kg) であった。HLA 適合度に関しては, A, B, DR を血清型で判定し, 6/6一致が2例, 5/6一致が2例, 4/6一致が8例, 3/6一致が1例であった (表1)。

表1 患者および臍帯血移植の背景

症例	年齢/性別	体重 (kg)	HCT-CI	疾患	移植時病期	染色体異常	骨髄芽球 (%)	末梢芽球 (%)	臍帯血細胞数 ($\times 10^7$ /kg)	臍帯血 CD34+細胞数 ($\times 10^5$ /kg)	HLA-A,-B,-DR ミスマッチ
UPN1	58/男	54.6	1	MDS	RAEB-2	正常核型	17.8	1.0	3.24	0.81	2
UPN2	62/男	46.6	0	AML	PIF	t(3;12)(q26.2;p13)	33.0	86.3	3.32	0.79	2
UPN3	63/男	53.6	2	MDS	MDS-U	複雑核型	4.6	0.5	2.43	0.96	1
UPN4	67/男	54.6	1	AML	PIF	inv(3)(p23q25),-7	12.4	25.5	2.16	0.62	2
UPN5	62/男	61.6	0	MDS	RAEB-1	正常核型	9.5	0.5	2.27	0.80	3
UPN6	64/女	44.2	1	AML	Untreated	正常核型	13.0	19.5	2.78	1.28	1
UPN7	63/女	68.6	2	AML	PIF	正常核型	17.0	88.0	1.73	0.55	0
UPN8	64/女	40.8	0	CMML	CMML-2	正常核型	11.2	12.5	3.09	1.63	2
UPN9	65/女	47.2	4	AML	Untreated	+21,-7	63.7	0.3	1.85	1.10	0
UPN10	65/男	66.4	0	AML	PIF	複雑核型	30.0	37.0	2.10	0.48	2
UPN11	65/男	57.8	3	MDS	RAEB-1	複雑核型	9.9	13.5	3.01	1.04	2
UPN12	66/女	52.2	0	CMML	CMML-1	der(5)t(1;5)(q21;q31)	7.5	5.0	2.32	0.86	2
UPN13	65/女	41.6	0	AML	4th Relapse	正常核型	Dry tap	6.5	2.58	1.88	2

2. 生着およびGVHD

生着前(Day 8)に肺胞出血により死亡した1例を除いた12例に好中球の生着を認めた。好中球 $500/\text{mm}^3$ 以上までの期間は中央値で23.5日(範囲, 18~41日)であった。血小板 $20000/\text{mm}^3$ 以上までの期間は中央値で53日(範囲, 44~100日)であった(図2)。



A 好中球回復は、3日間連続して末梢血好中球 $>500/\text{mm}^3$ を認めた最初の日。
 B 血小板回復は、血小板輸血を実施せず、7日間連続して末梢血血小板数 $>20000/\text{mm}^3$ を認めた最初の日。

図2 好中球回復(A)と血小板回復(B)

生着を認めた12例中10例で急性GVHDを発症した。8例がGradeII, 2例がGradeIIIの急性GVHDであった。また、慢性GVHDに関しては、移植後100日以上無病生存した11例中6例で発症し、5例が限局型, 1例が全身型であった。

3. 前処置関連毒性

移植後0日から28日までに認められた前処置関連毒性をCTCAE ver3.0で評価した。Grade 3以上の前処置関連毒性は、好中球減少性発熱13例(100%), 下痢10例(77%), 口内炎1例(8%), 肺胞出血1例(8%)が認められた(表2)。

表2 前処置関連毒性

有害事象	Grade				
	1	2	3	4	5
皮膚					
手足の皮膚反応	1(8%)	3(23%)	0	0	0
消化管					
口腔粘膜障害	8(62%)	4(31%)	1(8%)	0	0
嘔吐	3(23%)	3(23%)			
下痢	2(15%)	1(8%)	10(77%)	0	0
出血					
消化管・肺胞・尿路出血	1(8%)	2(15%)	0	0	1(8%)
感染					
好中球減少性発熱	0	0	13(100%)	0	0
肝機能					
AST/ALT上昇	6(46%)	0	0	0	0
ビリルビン上昇	6(46%)	5(38%)	0	0	0
腎機能					
クレアチニン上昇	2(15%)	2(15%)	0	0	0
神経					
痙攣	0	0	0	0	0

4. 生存率, 再発, 非再発死亡

移植後8日に1例が肺胞出血で、移植後121日に1例がGVHDで非再発死亡した。2例が移植後14ヶ月, 21ヶ月で再発した。生存者の観察期間中央値18ヶ月(範囲, 2-34ヶ月)で、2年の全生存率は84%, 2年の無病生存率は54%であった(図3A)。また、2年の再発率は30%, 2年の非再発死亡率は16%であった。

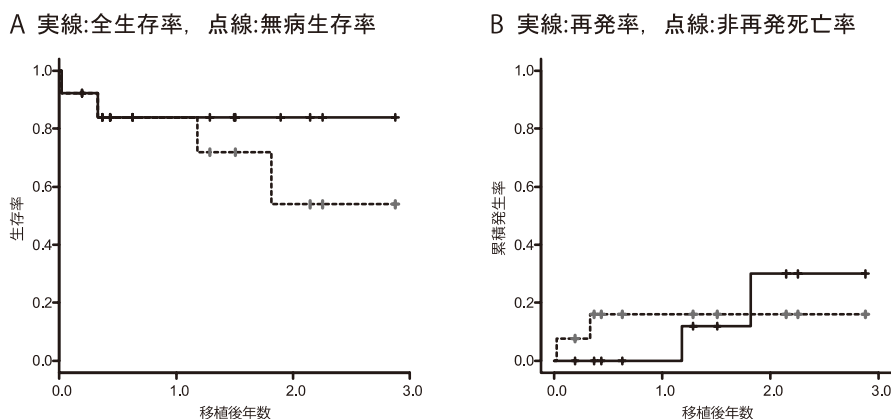


図3 全生存率、無病生存率(A), 再発率、非再発死亡率(B)

考 按

G-CSF 併用において抗がん剤感受性が増強されるとするプライミング効果についての検討は国内及び海外において以前より行われている。プライミング療法の根拠としては、G-CSF 投与により休止期 (G0期)にある骨髄性造血器腫瘍を細胞周期 (M期)に導入することにより、細胞周期特異的抗がん剤 (Ara-C等)の殺細胞効果を高めると考えられている。臨床試験では、Löwenberg Bらが若年者急性骨髄性白血病 (18-60歳)を対象に寛解導入療法時にG-CSFを同時併用することで無病生存率 (DFS)が有意に延長させることを報告し³⁾、Amadori Sらが、高齢者急性骨髄性白血病 (61-80歳)を対象に寛解導入療法時にG-CSFを同時併用することで完全寛解率が有意に上昇したことを報告している⁸⁾。本邦での報告においては、再発・難治性急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群を対象に寛解導入療法の2日前より9日間投与したが、完全寛解率、無病生存率ともに差が認められないと報告されており⁹⁾、現状では寛解導入を目的とした化学療法でのプライミング療法の評価は定まっていない。Pabst Tらは917名の急性骨髄性白血病患者をG-CSF使用群と非使用群に分け、さらにAra-C投与量を従来の量と高容量の2群に分け寛解導入療法を行ったところ、従来の量では差がなかったが、高容量Ara-C群ではG-CSF使用群のほうが成績が良好であったことを報告している⁴⁾。プライミング療法は、急性骨髄性白血病を代表とする骨髄性造血器腫瘍の細胞表面上にあるG-CSFレセプターを介してG-CSF投与により細胞周期に導入させ細胞周期特異的抗がん剤の殺細胞効果を高めることは前述しているが、抗がん剤に対して感受性が低い細胞では、G-CSFにより増殖させた骨髄性造血器腫瘍細胞がコントロール出来なくなる可能性があること、プライミング療法により微小残存腫瘍をより少なくすることが推測されることより、同種造血細胞移植時の前処置療法時におけるプライミング療法が有用であると仮説を立てて東京大学医科学研究所の浅野らは、再発再燃急性骨髄性白血病を対象にパイロット試験を行った結果、同対象にG-CSF併用を行わないHistorical Controlと比較して高い無病生存率であり再発率が低いことを報告した¹⁰⁾¹¹⁾。G-CSF併用大量Ara-Cを含む移植前処置を用いた血縁者間同種骨髄移植および末梢血幹細胞移植では、観察期間を延長しても、5年生存率67.8%、5年再発率19.4%と比較的良好な成績を得ている¹²⁾。臍帯血移植においても、再発率の減少および生存率の改善など高い有効性が認められた⁵⁾⁻⁷⁾。以上、G-CSFのプライミング療法を含む移植前処置は、高齢者骨髄性腫瘍に対する臍帯血移植においても、予後を改善する可能性があると考えられる。

お わ り に

症例数が少なく観察期間が短いですが、TBI 4 Gy, FLU 180mg/m², ivBU 9.6mg/kg, G-CSF 併用 Ara-C 12g/m²を用いた毒性を軽減した骨髄破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植は、前処置関連毒性と

して好中球減少性発熱と下痢が多く認められたが許容可能と考えられ、高齢者の非寛解期の骨髄性腫瘍に対して、生着および生存率において有効性を認めた。今後は、症例数の蓄積および観察期間の延長と同様に、有効と考えられる骨髄性腫瘍の特性についても検討していく予定である。

文 献

- 1) Miyauchi J, Kelleher CA, Wang C, et al: Growth factors influence the sensitivity of leukemic stem cells to cytosine arabinoside in culture. *Blood* **73**: 1272–8, 1989.
- 2) Saito Y, Uchida N, Tanaka S, et al: Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. *Nat Biotechnol* **28**: 275–80, 2010.
- 3) Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, et al: Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **349**: 743–52, 2003.
- 4) Pabst T, Vellenga E, van Putten W, et al: Favorable effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor in remission induction of acute myeloid leukemia restricted to dose escalation of cytarabine. *Blood* **119**: 5367–73, 2012.
- 5) Konuma T, Kato S, Ooi J, et al: Single-unit cord blood transplantation after granulocyte colony-stimulating factor-combined myeloablative conditioning for myeloid malignancies not in remission. *Biol Blood Marrow Transplant* **20**: 396–401, 2014.
- 6) Konuma T, Ooi J, Uchida N, et al: Granulocyte colony-stimulating factor combined regimen in cord blood transplantation for acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective analysis in Japan. *Haematologica* **99**: e264–8, 2014.
- 7) Konuma T, Takahashi S, Uchida N, et al: Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Combined Conditioning in Cord Blood Transplantation for Myelodysplastic Syndrome and Secondary Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Study in Japan. *Biol Blood Marrow Transplant* **21**: 1632–40, 2015.
- 8) Amadori S, Suci S, Jehn U, et al: Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* **106**: 27–34, 2005.
- 9) Ohno R, Naoe T, Kanamaru A, et al: A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. Kohseisho Leukemia Study Group. *Blood* **83**: 2086–92, 1994.
- 10) Takahashi S, Okamoto SI, Shirafuji N, et al: Recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)-combined regimen for allogeneic bone marrow transplantation in refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* **13**: 239–45, 1994.
- 11) Takahashi S, Oshima Y, Okamoto S, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) combined conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in standard-risk myeloid leukemia. *Am J Hematol* **57**: 303–8, 1998.
- 12) Konuma T, Kato S, Ishii H, et al: Long-term outcomes of granulocyte colony-stimulating factor-combined conditioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical family donors for myeloid malignancies. *Leuk Res* **39**: 625–31, 2015.

食道癌術前治療の効果予測分子バイオマーカーに関する 多施設共同観察研究

佐伯 浩司*

要旨 食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにすることは、個別化治療への展開のために重要な課題である。われわれは、九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC) 参加施設において、術前治療 (CDDP+5-FU (FP) 療法, Docetaxel+CDDP+5-FU (DCF) 療法, 化学放射線療法 (CRT)) 後に手術を施行した食道扁平上皮癌症例を対象に、本多施設共同観察研究を立案した。当科での過去の研究結果をもとに、術前治療前生検組織における Rad51, p53, p21 の発現と、組織学的治療効果、予後との関連を解析することを計画した。登録数は659例であり、これまでに全症例の臨床情報と生検組織をすべて回収した。また、臨床情報をデータ化し、術前治療と臨床病理学的因子との関係、組織学的治療効果別の予後を解析した。本研究により、将来の食道癌標準治療の効果予測バイオマーカーが明らかとなることが期待される。

はじめに

実地臨床において、進行食道癌に対して down-staging 目的で術前化学療法、あるいは術前化学照射療法が施行されることが多い。我々は、術前化学放射線療法後に手術を施行した進行食道癌症例について検討を行い、組織学的治療効果が著効であった症例では、予後が極めて良好であることを明らかにした¹⁾²⁾。一方、術前化学放射線療法は術後合併症発生のリスク因子となり、また術前放射線療法例では、さまざまな免疫パラメーターが低下するため³⁾、治療前の治療効果予測に基づく治療対象患者の選別が極めて重要である。

我々は、食道癌切除標本を用いて検討を行ったところ、G1/S チェックポイント機構に関わる p53 の遺伝子変異、および LOH を約半数の症例に認めた。また SNP-CGH にて解析したところ、p53 変異および LOH を認める症例では、激しい染色体不安定性を認めた⁴⁾。さらに、食道癌では DNA 2 重鎖切断修復経路の主要因子である Rad51 の高発現が60.2%に認められ、食道癌の悪性度に関わることを報告した⁵⁾。術前化学放射線療法を施行した症例において、治療前生検標本を用いて Rad51 発現を解析したところ、Rad51 陽性症例では組織学的著効症例が7.4%であったのに対して、陰性症例では41.7%であった⁵⁾。また我々は、治療前生検標本における p53, p21 異常発現症例では組織学的著効が得にくいことを報告した⁶⁾。以上から、p53-p21 G1/S チェックポイント機構や DNA 2 重鎖切断修復機構が、術前治療の治療効果に関与することが明らかとなったが、これらは単施設の治療成績に基づく結果であるため、多数例でのさらなる検証が求められる。

以上より、食道癌に対する術前治療効果予測バイオマーカーを明らかにし、個別化治療への展開を目指すことを目的とし、九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC) において本レトロスペクティブ研究を計画した。

対 象

KSCC の参加施設において、2000年1月1日から2013年12月31日に術前治療 (化学放射線療法, CDDP+5-FU (FP) 療法, Docetaxel+CDDP+5-FU (DCF) 療法) 後に食道切除術を施行した食道扁平上皮癌症例。食道癌の切除例は、他の消化器癌に比較して症例数が少ない。そのため本研究では、KSCC に参加している全施設に該当症例の収集を依頼する。適格基準と除外基準を表1に示す。

*九州大学大学院 外科分子治療学

表1 適格基準と除外基準

適格基準

2000年1月1日から2013年12月31日に食道癌に対する切除術（手術施行日）が施行された症例で、以下の規準をすべて満たす症例

- 1) 原発巣が組織学的に扁平上皮癌であると確認された症例（遠隔臓器転移症例は除く）
- 2) 術前治療として、放射線療法、化学放射線療法、CDDP+5-FU療法、Docetaxel+CDDP+5-FU療法のいずれかが施行された症例（サルベージ手術も含む）
- 3) 治癒切除（R0）が施行された症例
- 4) 術前治療施行前の食道扁平上皮癌の生検組織が、パラフィン包埋標本として手術実施施設に保管されている症例（提出可能）
- 5) 手術後の病理学的診断（組織学的治療効果を含む）がついている症例
- 6) 術後補助治療（放射線療法、化学療法など）の有無は問わない。

除外基準

担当医が本観察研究への登録は不適切と判断した症例

方 法**評価項目**

- 1) 研究のデザイン：観察研究（介入を伴わない診療情報による調査）
- 2) 該当する症例を登録し、下記の臨床情報を取得する。
 - A) 症例基本情報：手術時年齢、性別、生年月、症例識別番号
 - B) 疾患情報：治療前臨床病期、病巣部位、手術日、病理学的診断結果（治療前生検結果、切除標本による組織学的治療効果・病理学的病期等）
 - C) 治療経過：術前治療の内容・期間、術後補助化学療法の有無・内容、無再発生存期間、全生存期間
- 3) 各症例の術前治療前生検組織を用いて、抗 Rad51 抗体、抗 p53 抗体、抗 p21 抗体による免疫組織化学染色を行い、発現を評価する。その結果、術前治療前の Rad51, p53, p21 の発現と、組織学的治療効果、臨床病理学的因子との関連を解析し、治療効果予測バイオマーカーとしての意義について検討する。

組織検体（パラフィン包埋ブロック、もしくは各施設にて薄切された切片：8枚）は、各施設から病理組織収集手順書に従って、登録・データセンターである CReS 九州に搬送され、九州大学大学院 消化器・総合外科に転送、研究に供される。症例報告書は登録・データセンターに収集され、臨床病理学的データはデータセンター内において通常通り連結可能データを別管理として、症例識別は登録番号のみの状態で管理する。九州大学大学院 消化器・総合外科および病理担当者において、新たに得られた免疫組織化学染色の結果はデータセンターに移送され、臨床病理学的データとともにデータセットとして管理される。解析・統計学的事項に関しては、ACCT-K 統計解析委員（統計解析委員会にて統計解析委員が決定される）と研究者が相談の上、最終的解析計画を立案し、実行する

評価手順

各症例の病理組織を用いて以下に従い評価する。

- 1) 各症例の病理組織（パラフィン包埋ブロック、あるいは薄切切片：8枚（HE染色と免疫染色について予備各1枚））は各施設から KSCC 登録・データセンター CReS 九州へ収集される。
- 2) 集積されたパラフィン包埋ブロックあるいは薄切切片を、九州大学大学院 消化器・総合外科へ転送する。

- 3) 九州大学大学院 消化器・総合外科において HE 染色, および抗 Rad51 抗体, 抗 p53 抗体, 抗 p21 抗体による免疫染色を行う。パラフィン包埋ブロックに関しては九州大学大学院 消化器・総合外科で薄切する。
- 4) 癌部における Rad51, p53, p21 発現の評価を九州大学形態機能病理学の病理医 2 名が行う。
- 5) Rad51, p53, p21 発現と, 組織学的治療効果, 臨床病理学的因子との関連を解析する。

統計的事項

生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。2 群間の生存曲線の比較には主として Logrank 検定を用いる。共変量の調整のために Cox の比例ハザードモデルによる評価も行う。2 群間の割合の比較には Pearson のカイ 2 乗検定を用いる。共変量の調整のために Logistic 回帰分析を行う。

被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法

本研究は後ろ向き研究であり, 既存資料のみを扱う研究ではあるが, 各施設より, 保存された生体組織(試料)の提供を依頼する研究であるため, その提供にあたっては, 施設長の承認を要する。しかし, 多くの施設において, 観察研究に対して倫理審査委員会を経ずに「施設長の承認を得るシステム」(承認書発行)が無いことが予想され, そのような施設においては, その「試料提供」の可否について倫理審査委員会の承認(迅速審査を含む)を得た上で, 試料提供していただくこととする(「施設長の承認を得るシステム」(承認書発行)がある施設は倫理審査委員会の承認は不要)。当然, 本研究に参加する共同研究機関はすべて, 本研究への参加の適否について倫理審査委員会の承認(迅速審査を含む)を得た上で本研究に参加・実施する。また, 資料を提供するのみで, 共同研究機関としては参加しない施設は, 当該施設の規定に従って, 倫理審査委員会の承認については対処する。本研究は後ろ向き研究であり, 既存資料のみを扱い, すべて連結可能匿名化した資料として扱うため, あらためて資料利用の同意説明および同意書は要求しない。連結可能匿名化資料ではあるが, 個人情報の保護の観点から連結可能部分の情報は KSCC 事務局(CReS 九州)で別途管理し, 研究機関での研究中は登録番号のみで扱い, その匿名化に十分注意する。

進 捗

2016年3月31日をもって, 参加施設からの登録を終了した。最終全登録数は659例であり(表2), 全症例の生検組織をすべて回収した。また, 症例調査票の回収も完了したため, 基本情報, 疾患情報, 治療経過などの臨床情報もすべてデータ化した。図1に症例数のフローダイアグラムを示す。対象を, 術前FP群, DCF群, CRT群の3群に分け, 術前治療とさまざま臨床病理学的因子(表3)との関係を比較検討した。また, 組織学的治療効果と予後との関係(図2)においては, 当科における過去の検討結果と同様に, Grade3の予後が最も良好で, Grade0, 1の予後が最も不良であることが確認された。

表2 参加施設と登録症例数

番号	施設名	登録数	番号	施設名	登録数
1	熊本大学 消化器外科	140	14	長崎大学 移植・消化器外科	9
2	九州大学 消化器・総合外科	126	14	九州大学病院別府病院 外科	9
3	神戸大学 食道胃腸外科	81	16	国立病院機構九州医療センター 消化器センター外科	6
4	名古屋大学 消化器外科	42	16	琉球大学 第一外科	6
5	国立病院機構九州がんセンター 消化管外科	37	16	広島赤十字・原爆病院 外科	6
6	岐阜大学 腫瘍外科	27	16	兵庫県加古川医療センター 外科	6
7	飯塚病院 外科	26	20	国立病院機構大分医療センター 外科	5
8	国立病院機構別府医療センター 消化器外科	24	20	青森市民病院 外科	5
9	済生会福岡総合病院 外科	23	22	国立病院機構福岡東医療センター 外科	4
10	大分大学 消化器・小児外科学講座	21	23	大分県立病院 外科	3
11	松山赤十字病院 外科	18	24	中津市立中津市民病院 外科	2
12	鹿児島大学 消化器・乳腺甲状腺外科学	17	25	山口県立総合医療センター 外科	1
13	製鉄記念八幡病院 外科	12		合計	656

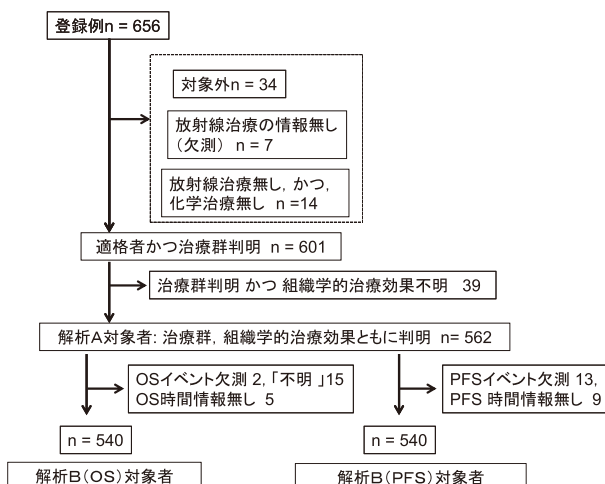


図1 症例数のフローダイアグラム

表3 術前治療と臨床病理学的因子

因子		FP (n=192)	DCF (n=107)	CRT (n=263)	P 値
年齢		65 (30-82)	67 (52-80)	64 (42-83)	0.005
性別	男性	163 (84.9)	94 (87.9)	226 (85.9)	0.78
	女性	29 (15.1)	13 (12.1)	37 (14.1)	
主占拠部位	Ce	5 (2.6)	1 (0.9)	17 (6.5)	0.02
	Ut	30 (15.7)	16 (15.0)	45 (17.2)	
	Mt	86 (45.0)	59 (55.1)	127 (48.7)	
	Lt	70 (36.6)	29 (27.1)	66 (25.3)	
	Ae	0 (0.0)	29 (27.1)	6 (2.3)	
扁平上皮癌分化度	高分化型	30 (16.1)	9 (8.5)	58 (22.3)	<0.0001
	中分化型	75 (40.3)	38 (35.8)	122 (46.9)	
	低分化型	27 (14.5)	14 (13.2)	33 (12.7)	
	不明	54 (29.0)	45 (42.5)	47 (18.1)	
cT	cT0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	<0.0001
	cT1a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	cT1b	22 (11.5)	12 (11.2)	17 (6.5)	
	cT2	53 (27.7)	19 (17.8)	23 (8.8)	
	cT3	112 (58.6)	71 (66.4)	148 (56.7)	
	cT4	4 (2.1)	5 (4.7)	72 (27.6)	
cN	cN0	43 (22.8)	0 (0.0)	71 (27.3)	<0.0001
	cN1	79 (41.8)	37 (34.9)	59 (22.7)	
	cN2	49 (25.9)	45 (42.5)	81 (31.2)	
	cN3	15 (7.9)	17 (16.0)	34 (13.1)	
	cN4	3 (1.6)	7 (6.6)	15 (5.8)	
cM	cM0	181 (97.8)	105 (99.1)	251 (96.9)	0.46
	cM1	4 (2.2)	1 (0.9)	8 (3.1)	
cStage	cStage0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	<0.0001
	cStageI	8 (4.2)	0 (0.0)	14 (5.4)	
	cStageII	66 (34.7)	15 (14.2)	51 (19.6)	
	cStageIII	107 (56.3)	79 (74.5)	117 (45.0)	
	cStageIVa	7 (3.7)	11 (10.4)	73 (28.1)	
	cStageIVb	2 (1.1)	1 (0.9)	4 (1.5)	
組織学的治療効果	Grade0, 1	156 (81.3)	84 (78.5)	113 (43.0)	<0.0001
	Grade2	32 (16.7)	17 (15.9)	78 (29.7)	
	Grade3	4 (2.1)	6 (5.6)	72 (27.4)	

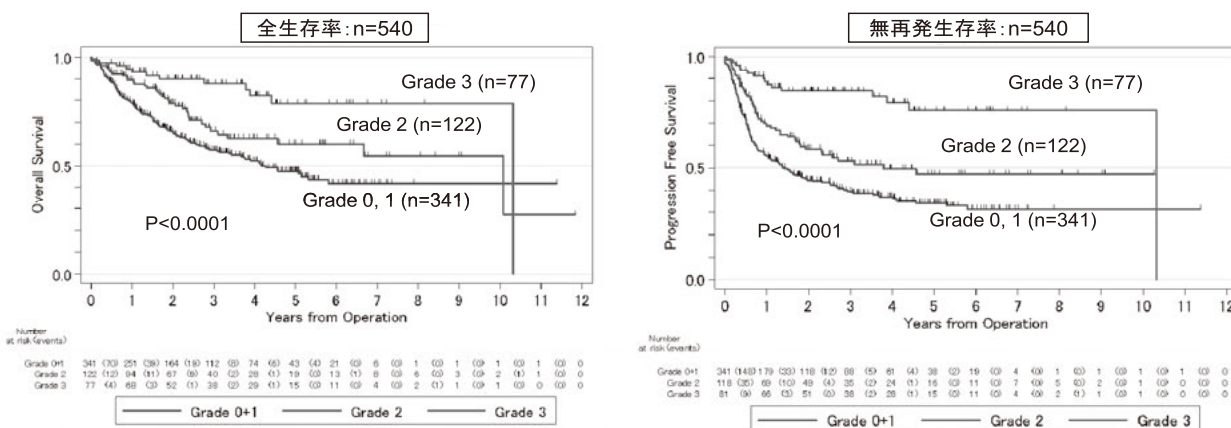


図2 組織学的治療効果と予後

考 按

本多施設共同観察研究により、これまで九州大学消化器・総合外科から報告された術前治療のバイオマーカー研究結果について、多施設間・多数例による validation が行えることが期待される。

JCOG9907「臨床病期Ⅱ期およびⅢ期胸部食道癌に対する5-FU+シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験」の結果、胸部食道扁平上皮癌に対する補助化学療法は、術後より術前に行うべきであることが示された。その結果、本邦の食道癌ガイドラインでは、切除可能な StageⅡ・Ⅲ胸部食道癌に対する治療は、術前FP療法療法後に根治手術を施行する方法が標準的治療として位置付けられている。ただし、JCOG9907のサブグループ解析の結果ではcStageⅢでは全生存期間の群間差が小さい傾向にあり、より強力なレジメンが望まれている⁷⁾。そこで、現在本邦ではJCOG1109試験として、進行食道癌に対する術前化学放射線療法 vs 術前FP療法 vs 術前DCF療法の第Ⅲ相比較試験が進行中である⁸⁾。よって、本研究により、将来の進行食道癌の標準治療のバイオマーカーが明らかとなる可能性がある。

これまでに集積された全症例における臨床病理学的因子の解析の結果、術前治療の組織学的治療効果が手術後の予後に大きな影響を与えることが明らかとなったため、本研究におけるのバイオマーカーの検討の重要性が改めて示されたと言える。

お わ り に

本研究は、今後バイオマーカーの解析が残されており、現段階では治療効果予測因子の同定には至っていない。しかし、25施設から659例という非常に多数例の症例が蓄積され、順次解析が進行中である。今年度末までに最終解析の結果が公表できるよう、検討をすすめていきたい。

謝 辞

本研究に対して研究助成を賜り、公益財団法人 がん集学的治療研究財団の関係者の方々に、心より御礼申し上げます。今後も、引き続き精力的に研究を推進していく所存です。

文 献

- 1) Saeki H, Morita M, Tsuda Y, et al: Multimodal treatment strategy for clinical T3 thoracic esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* **20**: 4267–73, 2013.
- 2) Saeki H, Morita M, Nakashima Y, et al: Neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical Stage II–III esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* **31**: 3073–8, 2011.
- 3) Tsutsui S, Morita M, Kuwano H, et al: Influence of preoperative treatment and surgical operation on immune function of patients with esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* **49**: 176–81, 1992.
- 4) Saeki H, Kitao H, Yoshinaga K, et al: Copy-neutral loss of heterozygosity at the p53 locus in carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinomas associated with p53 mutations. *Clin Cancer Res* **17**: 1731–40, 2011.
- 5) Nakanoko T, Saeki H, Morita M, et al: Rad51 Expression Is a Useful Predictive Factor for the Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Ann Surg Oncol* **21**: 597–604, 2014.
- 6) Ishida M, Morita M, Saeki H, et al: Expression of p53 and p21 and the clinical response for hyperthermochemoradiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Anticancer Res* **27**: 3501–6, 2007.

- 7) Ando N, Kato H, Igaki H, et al: A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* **19** : 68–74, 2012.
- 8) Nakamura K, Kato K, Igaki H, et al: Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol* **43** : 752–5, 2013.

他臓器浸潤胸部食道癌に対する 根治切除術を可能にするための最適な初期治療法の確立

杉村 啓二郎*

要旨 気管もしくは大動脈に浸潤のある胸部食道癌に対して、これまで根治的化学放射線療法が行われてきたがその予後は不良である。近年、化学療法もしくは放射線療法の進歩により、導入療法+外科的切除の治療戦略が注目を浴びている。さらにわれわれは、初期治療を化学放射線療法で開始するよりも、化学療法で開始した方が切除率が高くなる可能性があると考えた。本試験では、大動脈あるいは気管浸潤を認める胸部 T4 食道癌を対象に、導入療法として化学放射線療法から開始する群に対して、化学療法から開始する群の治療成績の優越性を検証することを目的としてランダム化第 II 相試験を行う。化学放射線療法は FP 療法 (5FU/CDDP 1000/75mg/m²) + 50.4Gy で施行し、化学療法は DCF 療法 (DOC/CDDP /5FU : 70/70/700mg/m²) で施行する。初期治療もしくは2次治療で切除可能になれば、外科的切除を行う。これまでに45例の症例を集積しており、今後さらに症例集積をして本治療法の有効性を評価して、新しい治療法の確立を目指す。

はじめに

現在、切除可能進行食道癌に対する治療は、術前化学療法+外科手術が標準である。一方、気管や大動脈など他臓器へ浸潤している食道癌 (T4) に対しては、過去には浸潤臓器を含めた合併切除が行われたがその成績は極めて不良であり、現在では外科手術の適応はなく根治的化学放射線療法が行われることが多い。

大津ら¹⁾によると、他臓器浸潤 (T4) 食道癌および切除不能リンパ節転移陽性食道癌に対して5FU (400 mg/m² day 1 - 5, 8 - 12) と Cisplatin (40mg/m² day 1, 8) を用いた化学放射線療法 (60Gy) を行い、奏効率は87%、完全奏効は全体の33%、3年生存率は23%であったとしている。他臓器浸潤 (T4) 食道癌症例に限った症例では3年生存率は14%であり、他臓器浸潤 (T4) 食道癌に対する治療として、根治的化学放射線療法はまだ治療成績は不良である。

近年、食道癌に対する新しい治療として、DCF 療法が報告されている。DCF 療法は、国立がん研究センター東病院を中心に、stage II, III (T4 を除く) 胸部食道癌に対し、術前補助化学療法として DCF 療法 5FU (750mg/m², day 1 - 5), Cisplatin (70mg/m²), Docetaxel (70mg/m²) を2コースないし3コース行う臨床試験が実施され、結果、奏効率は61.5%、完全奏効は26%、R0 切除例は87.5%であったと、これまで施行されてきた FP 療法の治療成績を大きく上回る可能性のある治療と考えられる²⁾⁻⁴⁾。ただ、この DCF 療法が他臓器浸潤 (T4) 食道癌に対して行われた報告はない。

近年の化学療法や放射線治療の進歩により、他臓器浸潤 (T4) 食道癌導入療法+外科手術という治療戦略が注目を集めている⁵⁾⁶⁾。(他臓器浸潤の場合は、治療開始段階では切除不能であるため、術前療法という名称は用いずに、導入療法 (induction therapy) という名称を使用する)。われわれは、これまでに他臓器浸潤食道癌に対し、導入化学療法あるいは導入化学放射線療法を行い、ダウンステージが得られ切除可能と判断される症例には積極的に外科的切除を行ってきた。当院の宮田ら⁷⁾のレトロスペクティブな研究では、他臓器浸潤食道癌に対し導入化学放射線療法で初期治療を行った場合は切除率が46%にとどまるのに対し、導入化学療法で初期治療を行った場合は切除率が72%という結果を得ており、良好な治療成績が期待される。これらの治療成績は、あくまでのレトロスペクティブな解析であり、今後前向き

*大阪府立成人病センター 消化器外科

に検討する必要があると考えられる。

臨床試験の計画

1. 目的

大動脈または気管浸潤を認める胸部食道癌に対して、化学療法から導入療法を開始し、切除可能な段階で食道切除を行う治療の有効性と安全性を示すことを目的とし、化学放射線療法から導入療法を開始し、切除可能な段階で食道切除を行う治療とのランダム化第Ⅱ相試験を行う。

主要評価項目：2年生存率

副次的評価項目：根治切除率，5年生存率，無増悪生存期間，導入療法の奏効率，導入療法の完全奏効割合，有害事象，周術期合併症

2. 対象症例

a. 適格基準

- 1 組織診断にて扁平上皮癌（腺扁平上皮癌，類基底細胞癌も含む）の診断が得られた胸部食道癌の初発例（頸部食道や腹部食道に一部かかる症例も含む）
- 2 臨床的に大動脈または気管に浸潤を認める胸部食道癌（cT4食道癌）で，遠隔臓器転移を伴わない症例。

腹部リンパ節（1，2，3，7，9番リンパ節）転移陽性症例は適格とするが，下記の条件のものは除外する。

Ut：腹部リンパ節転移症例は除く

Mt：鎖骨上・腹部リンパ節への同時転移症例は除く

Lt：鎖骨上・腹部リンパ節への同時転移症例は除く

- 3 20歳以上80歳未満
- 4 PS (ECOG) 0 - 1
- 5 食道癌に対する前治療がない。ただし，治癒切除の得られた内視鏡切除（pT1a, ly0, v0）は可とする。
- 6 頸部 および 胸部に放射線の照射歴がないこと
- 7 主要臓器機能が保持されていること

登録前の臨床検査が以下の条件を満たす

血液：白血球 3000以上12,000未満/mm³

好中球 1,500/mm³以上

血小板 10万/mm³以上

血色素数 9g/dl 以上

肝機能：総ビリルビン 施設正常上限値の1.5倍以内

AST ALT 施設正常上限値の2倍以内

腎機能：Cr 施設正常上限値の1.2倍以内 でありかつ

クレアチンクリアランス 60以上

（Cockcroft-Gault 式による計算式もしくは実測値を用い，どちらか一方を満たす）

肺機能：room air で SpO₂ 95%以上

- 8 患者本人から同意が得られている症例

b. 除外基準

- 1 主要臓器（脳，心，肺，肝，腎）の異常により食道切除再建術不能

- 2 活動性の重複癌（ただし、局所治療により十分治癒が望める表在癌を除く）
- 3 原発巣あるいはリンパ節による穿孔または穿通症例
- 4 重篤な薬剤過敏性の既往のある症例
- 5 妊婦、授乳婦および妊娠の可能性や意思のある女性
- 6 肺機能検査、CTにより認められる高度肺気腫あるいは肺線維症を有する症例
- 7 HBs 抗原陽性症例
- 8 試験担当医が不相当と認める症例

3. 治療

3-1 導入療法

施設と T4 対象臓器の 2 つを層別化因子とするランダム割り付けにより A 群（1 次治療 化学放射線療法群）、B 群（1 次治療 化学療法群）のいずれかを決定する。いずれの群においても登録後 3 週以内に治療を開始する。研究デザインを図 1 に示す。また、化学療法のプロトコルを図 2 に、化学放射線療法のプロトコルを図 3 に示す。また、放射線照射の照射野の設定を図 4 に示す。A 群、B 群の治療詳細は下記の通りとする。

A 群：1 次治療 化学放射線療法群

化学放射線療法（FP+RT 50.4Gy）を行う。1 次治療終了後、切除可能であれば食道切除を行う。切除不能であれば、2 次治療にすすみ、DCF 療法を 3 週間ごとに 2 コース行う。1 次治療終了後、3～8 週以内に 2 次治療を開始する。2 次治療終了後、切除可能であれば食道切除を行う。切除不能であれば、後治療にすすむ。後治療は規定しない。

B 群：1 次治療 化学療法群

DCF 療法を 3 週間ごとに 2 コース行う。ただし、DCF 療法 1 コース終了時に原発巣もしくはリンパ節の縮小傾向が認められなければ、主治医の判断で 2 次治療に進むこととする。1 次治療終了後、切除可能であれば食道切除を行う。切除不能であれば、2 次治療にすすみ、化学放射線療法（FP+RT 50.4 Gy）を行う。1 次治療終了後、3～8 週以内に 2 次治療を開始する。2 次治療終了後、切除可能であれば食道切除を行う。切除不能であれば、後治療にすすむ。後治療は規定しない。

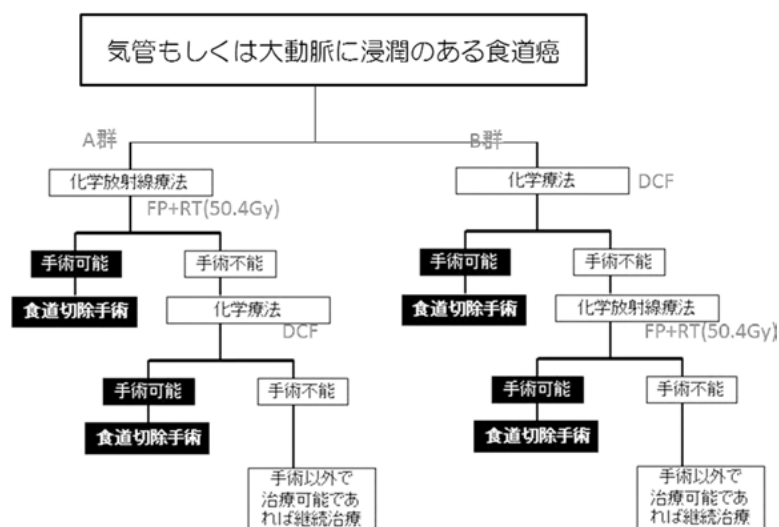


図 1 研究デザイン

3-2 外科的切除

外科的切除の基準については以下の基準を原則とするが、気管浸潤および大動脈浸潤のある食道癌の切除可能かどうかの標準的な基準がないため、最終的には治療担当医の判断にゆだねる。

①大動脈浸潤のある食道癌に対する切除基準

食道癌の大動脈に接する角度が90度未満である。

②食道癌の気管に浸潤している部位において、気管軟骨の変形や気管の著明な圧排像がない。また、気管支鏡により、気管内腔への腫瘍の露出がなく、粘膜の発赤や縦走ひだの消失がない

4. 目的症例数と試験期間

予定登録数：160例

登録期間：承認後6年間

追跡期間：5年間

一次治療 化学放射線療法群の2年生存率を15%と仮定し、一次治療 化学療法群の予後が15%の上乗せがあると仮定し、 α エラーを0.1 β エラーを-0.2として症例数を設定すると、片群80例の総数160例となることから算出した。

当該研究は第Ⅱ相試験として、大阪府立成人病センター、大阪大学消化器外科、近畿大学外科、大阪府立急性期・総合医療センター外科、関西労災病院外科、国立病院大阪医療センター外科、市立堺病院外科にて、多施設共同試験を行っている。

5. 現在の進捗状況

登録開始より、平成28年11月までに45例がentryした。その中で、プロトコル治療が終了もしくは中止した39例のうち、A群が19例、B群が20例に割り付けられた。年齢が68(48-75)歳、男女比31/8例、T4対象臓器(気管、大動脈、両方)が36/2/1例であった。原発巣によるT4が38例、リンパ節を介したT4が1例であった。本研究結果は、目標症例数到達後2年経過ののちに報告予定である。

考 按

本臨床試験は、従来切除不能とされていた気管や大動脈に浸潤のある胸部食道癌に対する、導入療法後の外科的切除の有効性を検討する初めての試験である。さらに、これまで行われていた初期治療を化学放射線療法から行う治療は、治療中の瘻孔形成が約10%程度あり治療継続が困難となる例があったのに対し、新しい治療として初期治療を化学療法 DCF 療法から開始することで、瘻孔形成の発生率を低くできる可能性があり、さらには切除率をあげることによって、根治できる症例が多くなるのではないかという仮説に基づき、研究を開始している。本試験で、初期治療としての DCF 療法の有効性が明らかになれば、これまでに治療成績が不良とされてきた気管や大動脈に浸潤のある胸部食道癌に対し、新しい治療が確立できる可能性があり、治療成績の向上につながるものと考えている。

お わ り に

本試験は多くの参加施設の協力のもと、現在まで順調に登録がなされてきている。本試験は、決して単なる第Ⅱ相試験で終わらず、ガイドラインに追記されるような結果を導き出したいと考えている。

謝 辞

本研究の意義にご理解いただき、多大なご支援を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関係者の方々に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Ohtsu A, Boku N, Muro K, et al: Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* **17**(9) : 2915–21, 1999.
- 2) Hara H, Daiko H, Kato K, et al: Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel–cisplatin–fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* **29** : 2011 (suppl; abstr 4060).
- 3) Chiarion–Sileni V, Corti L, Ruol A, et al: Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* **96** : 432–8, 2007.
- 4) Yamasaki M, Miyata H, Tanaka K, et al: Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology* **80**(5–6) : 307–13, 2011.
- 5) Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H, et al: Concurrent chemotherapy (5–fluorouracil and cisplatin) and radiation therapy followed by surgery for T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* **70**(1) : 25–32, 1999.
- 6) Seto Y, Chin K, Gomi K, et al: Treatment of thoracic esophageal carcinoma invading adjacent structures. *Cancer Sci* **98**(7) : 937–42, 2007.
- 7) Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, et al: Clinical relevance of induction triplet chemotherapy for esophageal cancer invading adjacent organs. *J Surg Oncol*, 2012.

手術侵襲を誘因とするがん増殖・転移促進作用に対する 合成グレリンによる新規予防策の開発

瀧口 修司*

要旨 根治切除術後の再発は微少な癌胃残が原因であるが、癌増殖や再発は、外科手術をきっかけとして促進されることは以前より懸念されてきた。そのメカニズムは、明らかにされていない。最近、大腸癌、胃癌術後に感染性合併症を発症した症例は、5年生存率が低下することが着目されている。当科では、胃癌症例の術後のCRPの最高値に着目し、後方視解析を行ったところ、合併症発症症例よりも術後CRPの最高値が高い方が、鋭敏な予後不良因子となることがわかった (J Surg Oncol 2015)。そこで、周術期の侵襲反応をコントロールすることで、予後改善が期待できると考えた。一方、グレリンはNF κ bを介し、侵襲反応を抑えることが示され、当科でも食道癌患者に合成グレリンを投与することで術後のCRPのピークを抑えることを確認した (Ann Surgery 2015)。本研究は、ステロイドやグレリンを用いて再発予防策を開発することにある。

研究目的

最近、大腸癌、胃癌術後に感染性合併症を発症した症例は、5年生存率が低下することが着目されている。当科では、胃癌症例の術後のCRPの最高値に着目し、後方視解析を行ったところ、合併症発症症例よりも術後CRPの最高値が高い方が、鋭敏な予後不良因子となることがわかった (J Surg Oncol 2015)。そこで、周術期の侵襲反応をコントロールすることで、予後改善が期待できると考えた。本研究は、さらに関連病院で行っている胃癌手術の後方視解析を症例を増やして検討する。その結果をもとに、術中ステロイド投与による炎症コントロールを行い、予後改善効果の可能性を検討する。一方、グレリンはNF κ bを介し、侵襲反応を抑えることが示され、当科でも食道癌患者に合成グレリンを投与することで術後のCRPのピークを抑えること確認した (Ann Surgery 2015)。グレリンは、ステロイドと比べて、易感染性や創傷治癒遅延などの副作用が少ないため、周術期に継続した投与が可能である。これにより、新たな再発予防策を開発できると考えている。本研究は、ステロイドやグレリンなどの抗炎症作用薬を用いて再発予防策を開発することにある。

研究背景

消化器癌根治切除後の癌再発は、現在、様々な取り組みがなされている。特に、胃癌術後補助化学療法では、ACTS-GCを中心として有意な効果を示し、標準的治療とされている。今後、免疫チェックポイント阻害薬とあわせて、さらなる治療開発が期待される。一方で、胃癌治癒切除患者を対象にした研究において、Clavien-Dindo分類 grade 2以上の術後合併症は、年齢、進行度、手術時間とは独立した予後規定因子であったなど合併症と予後の検討が注目されている。当科において2001年から2012年にかけて治癒切除術を施行した進行胃癌306例を対象に後ろ向きに検討した結果も同様であった。その中で、術後CRPの最高値に着目したところ、腫瘍の進行度や合併症の有無とは独立した予後規定因子であり、術後合併症よりもむしろ術後CRPの最高値が予後を規定する可能性がある特筆すべき結果が得られた (J Surg Oncol 2015)。血清CRP濃度と血清IL-6濃度は互いに相関することが知られており、なおかつIL-6は腫瘍細胞の増殖を誘発することが報告されている。このことより術後IL-6の上昇が予後を規定する可能性が示唆され、これを抑制することで予後延長効果を期待できると考えられる。即ち、術後補助化学療法とは異なる戦略

*大阪大学医学系研究科 外科学講座 消化器外科

で予後改善する新たな治療の道が開けることとなる。

ステロイドは、生体内では副腎皮質から産生・放出されるホルモンであり、炎症性サイトカインの放出を抑制することで、免疫抑制作用や抗炎症作用を有するため実臨床においても様々な疾患において適用されている。食道癌に対する周術期ステロイド投与により、縫合不全や創部離開などの術後合併症が増加することなく、呼吸器合併症の減少、術後CRP上昇の抑制、術後サイトカイン上昇の抑制、入院期間の短縮が認められるとされている（食道癌治療ガイドライン推奨グレードB）。

胃癌に対して周術期にステロイド投与を行った臨床研究はいまだ報告されておらず、その有効性や安全性についてはいまだ不明である。ステロイドには血糖値の上昇や易感染性といったリスクもある。そこで、進行胃癌を対象に術直前にステロイド投与を行うか否かのランダム化比較試験を行い、その有効性と安全性さらに予後について検討することにした。

また、ステロイドは、副作用から周術期に継続した投与は難しい。そこで、当科で研究してきたグレリンに着目した。グレリンは胃より分泌されるホルモンとして食欲増進、成長ホルモン分泌促進、抗炎症作用など多彩な生理活性を有する。高度侵襲を伴う食道癌では、グレリンが周術期から低下し、その低下率が高いとSIRS期間の延長につながることを見いだした（Surg Today. 2013）。これは、グレリンのNF κ bの転写制御作用と関連性があり、食道癌術中におけるグレリン補充療法によりコントロールできることを無作為比較臨床試験で確認できた（Annals of Surgery 2015）。これまで、薬事未承認薬である合成グレリン投与の臨床試験を5試験139例実施し、いずれの試験も投与に起因する重篤な合併症は認めず何らかの効果が確認できた。合成グレリンは、副作用が少なく、免疫系に影響すること無く、手術侵襲の過剰な応答を軽減させることができるホルモンである。即ち、高度侵襲を伴う高難度手術やハイリスク症例などに合併症軽減効果が期待できる理想的なホルモンと考えている。

予想される結果と意義

消化器癌では術後補助化学療法に興味が集中している。しかしながら、抗がん剤の開発のスピード、癌腫特異性から考えると、根治切除後再発予防に関して新機軸が必要である。ステロイドは、単回投与での安全性はすでに確立されているが、副作用の点において慎重な姿勢が必要である。これまでの実臨床経験からステロイド投与による炎症反応軽減効果は証明されるものと思われるが、単回投与でどの程度予後改善効果が見込めるかについては不透明である。食道癌グレリン投与の予後改善効果については、これまでの周術期食道癌40例の検討でも予後改善傾向はつかめており、症例数の増加により証明されるものと思われる。

手術侵襲制御の効果が示されれば、その意義は癌治療方針にも影響を与えるものである。手術方法の見直し、予防切除の実施などにも影響するものと思われその意義は深い。また、医療経済的な観点も含めて、制御薬剤の選択・投与量などさらなる研究課題が出現すると思われる。また、グレリンは、医師主導治験での薬事承認を目指しているが、大きな前進となるものと思われる。

研究計画

1. 多施設共同研究による術後CRP最高値と予後の大規模後方視観察研究

大阪大学消化器外科関連病院で実施した2008年1月よりR0切除を行った1000-1500例を対象に胃癌術後CRP値と予後との関連性を後方視解析する。

2. ステロイドによる侵襲コントロールによる予後改善効果の他施設共同研究（胃）

食道癌では、すでにステロイドによる過剰侵襲のコントロールを術直後のSIRSコントロールを目的に行っており、過剰侵襲の抑制効果について有効性が示されている。一方で、再発予防効果については検討

されていないが標準的に使用されている現状では別目的の臨床試験は難しい。一方、胃癌では、術中ステロイド投与はおこなわれておらず検証に適していると思われる。手術中の単回投与であるが、胃癌での安全性を phase I として実施後、他施設共同研究として1000例規模の無作為比較試験を実施する。

3. 食道癌周術期グレリン投与の予後改善効果の観察研究

これまでI相（投与法検討単アーム20例）II相（無作為2重盲検比較試験40例；投与群20例）合わせて40例の食道癌周術期のSIRS期間短縮に対する臨床試験を実施した。それぞれ、SIRS期間の短縮が確認された。また、2017年1月より、多施設で75例の医師主導治験開始予定（主評価項目：呼吸器合併症軽減効果）である。この115例を対象に、無再発生存期間（RFS）を調査し、無治療群とのCase match controlを行い比較する。

研究進捗

研究計画1の多施設共同研究による後方視解析は、関連病院より1336例の症例のCRFtoとその予後を集積することが可能となり、解析を行うことができた。

研究計画2のステロイドによる侵襲反応コントロールによる予後改善効果の検討研究は、2016年11月現在、プロトコール作成、大阪大学でのIRB審査を通過し試験は開始、多施設共同研究として各施設のIRBも申請中の状況である。

研究計画3の食道癌周術期のグレリン投与については、2016年は非臨床試験を終了し、2017年より、医師主導治験治験として75例の他施設共同家治験を始める予定である。

研究結果

1. 多施設共同研究による術後CRP最高値と予後の大規模後方視観察研究

2008年1月より2010年12月までにR0切除を行ったpT2以深の初発胃癌症例。術前治療を施行した症例や、異時性・同時性重複癌の症例は除いた症例1363例を解析対象とした。

CRPmax（術後CRPの最高値）の中央値が11.7mg/dlであったことから、12mg/dlをcut offとして2群に分け検討した。

p-stage I B/II/III 33/68/56：25/69/55 (p=0.63) と進行度に差はなかったが、手術時間 (Low CRP：high CRP) 225：251 (p<0.001)、出血量260：420 (p<0.001) 感染性合併症15/710：140/653 (p<0.001) に差が見られた（表1）。

表1 CRPmaxを12mg/dlでLow群とHigh群に群分け（CRPmaxの中央値は11.7mg/dl）

		Low CRP (n=710)	High CRP (n=653)	P value
年齢	中央値(範囲)	68 (24-94)	70 (26-92)	0.009
性別	男/女	422 / 287	524 / 126	<0.001
BMI	中央値(範囲)	21.6 (12.9-31.6)	22.9 (11.9-33.6)	<0.001
Approach	開腹 / 腹腔鏡	585 / 100	562 / 70	0.057
術式	全摘 / 全摘以外	212 / 498	270 / 383	<0.001
手術時間	中央値(範囲)	225 (65-499)	251 (106-535)	<0.001
出血量	中央値(範囲)	260 (0-11600)	420 (0-16710)	<0.001
Adjuvant	- / +	315 / 392	284 / 366	0.75
pT	T 2 / 3 / 4	232 / 241 / 237	166 / 239 / 247	0.013
pN	N 0 / 1 / 2 / 3	295 / 141 / 135 / 136	241 / 132 / 136 / 141	0.33
pStage	IB / II / III	33 / 68 / 56	25 / 69 / 55	0.63
腹部感染性合併症	Gr.1以下 / Gr.2以上	693 / 15	509 / 140	<0.001
全合併症	Gr.1以下 / Gr.2以上	634 / 74	412 / 237	<0.001

観察期間中央値は61か月で腹部感染性合併症と CRPmax とともに有意に OS の差が見られた (図1, 2)。

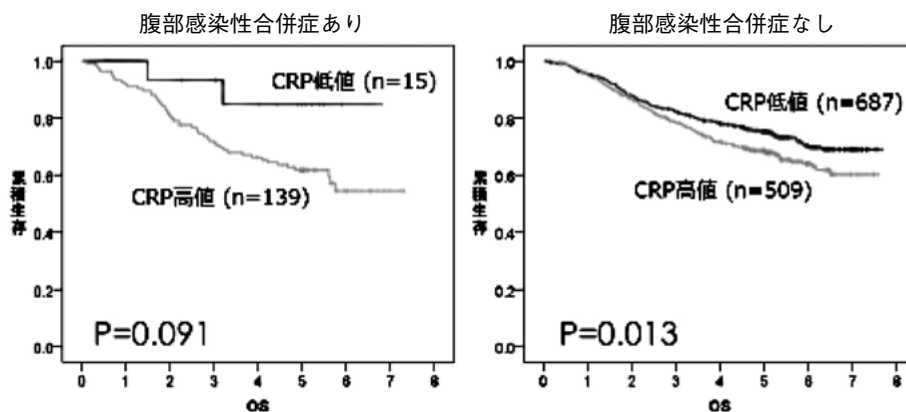
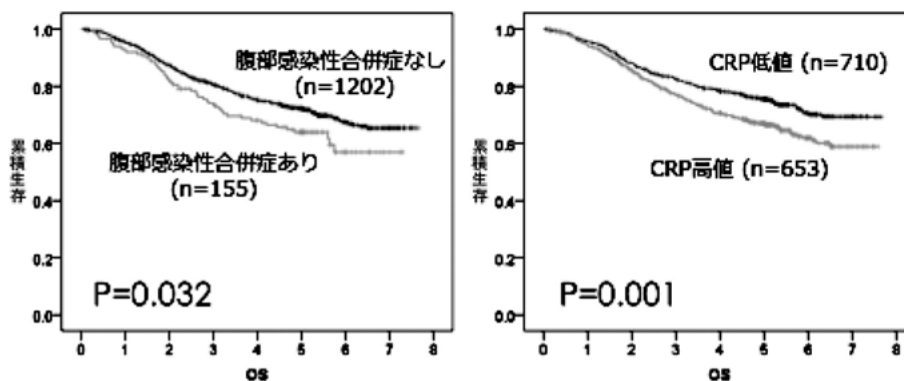


図1 OVERALL SURVIVALS (SUBGROUP)



生存例観察期間中央値 61ヵ月

図2 OVERALL SURVIVALS

また, COX 解析では, CRPmax が単変量解析 HR 1.40 (p=0.001), 多変量解析 HR=1.31 (P=0.021) であり, 腹部感染性合併症よりも有意な予後不良因子であった (表2, 3)。

表2 COX 解析 (OS)

	単変量解析 HR (95% CI)	P value
年齢 (68歳以上)	1.79 (1.45-2.21)	<0.001
性別 (男)	1.03 (0.83-1.28)	0.78
BMI (25以上)	1.24 (0.94-1.63)	0.12
Approach (開腹)	1.51 (1.06-2.15)	0.022
術式 (全摘)	1.49 (1.22-1.82)	<0.001
手術時間 (240min以上)	1.16 (0.95-1.42)	0.14
出血量 (330ml以上)	1.13 (0.92-1.38)	0.24
Adjuvant (あり)	1.16 (0.94-1.42)	0.17
pT (T4)	2.48 (2.03-3.03)	<0.001
pN (positive)	2.64 (2.08-3.34)	<0.001
腹部感染合併症 (Gr.2以上)	1.37 (1.03-1.82)	0.033
CRP _{max} (12以上)	1.40 (1.15-1.72)	0.001

表3 COX解析 (OS)

	単変量解析 HR (95% CI)	P value	多変量解析 HR (95% CI)	P value
年齢 (68歳以上)	1.79 (1.45-2.21)	<0.001	1.62 (1.29-2.04)	<0.001
性別 (男)	1.03 (0.83-1.28)	0.78	1.05 (0.83-1.34)	0.69
BMI (25以上)	1.24 (0.94-1.63)	0.12	1.15 (0.87-1.53)	0.33
Approach (開腹)	1.51 (1.06-2.15)	0.022	1.25 (0.86-1.83)	0.25
術式 (全摘)	1.49 (1.22-1.82)	<0.001	1.42 (1.14-1.77)	0.002
手術時間 (240min以上)	1.16 (0.95-1.42)	0.14	1.06 (0.84-1.34)	0.65
出血量 (330ml以上)	1.13 (0.92-1.38)	0.24	1.22 (0.96-1.55)	0.11
Adjuvant (あり)	1.16 (0.94-1.42)	0.17	1.89 (1.15-2.04)	0.002
pT (T4)	2.48 (2.03-3.03)	<0.001	1.80 (1.35-2.41)	<0.001
pN (positive)	2.64 (2.08-3.34)	<0.001	2.97 (2.23-3.95)	<0.001
腹部感染合併症 (Gr.2以上)	1.37 (1.03-1.82)	0.033	0.99 (0.72-1.37)	0.97
CRP _{max} (12以上)	1.40 (1.15-1.72)	0.001	1.31 (1.04-1.64)	0.021

また、再発形式としては肝転移が4.4% : 8.4%と血行性転移が多い傾向が見られた (表4)。

表4 再発形式

	Low CRP (n=710)	High CRP (n=653)	P value
全再発	182 (25.6%)	209 (32.0%)	0.009
腹膜	76 (10.7%)	69 (10.6%)	0.93
肝	31 (4.4%)	55 (8.4%)	0.002
リンパ節	55 (7.7%)	63 (9.6%)	0.21
局所	9 (1.3%)	5 (0.8%)	0.36
その他	30 (4.2%)	28 (4.3%)	0.95
他病死	47 (6.7%)	45 (6.9%)	0.85

考 察

多施設で実施した1363例においても high CRP 群は、有意な予後不良因子であったことから CRP 即ち炎症をコントロールすることは予後改善に寄与する可能性が示唆された。集学的癌治療における抗がん剤とは異なる機序での予後改善が見込めることから、その新規性は高いといえる。現在、ステロイドによる臨床研究はスタートしたばかりであるが、その効果については未知数である。どの程度、炎症を抑えることが予後改善につながるかなどこの研究を足掛かりにさらなる検討を加えていきたい。

高齢者切除不能局所進行肺扁平上皮癌に対するネダプラチン+胸部放射線同時併用療法の第 I / II 相試験

藤阪 保仁*

要旨 肺癌患者の増加が続くが、高齢者肺癌に対する治療法は生活の質の維持と生存期間の延長に今まで重きが置かれてきた。特に高齢者の切除不能局所進行肺癌に対する治療開発はまだ満足できる段階にない。今回、扁平上皮がん有望な成績を有するネダプラチンと胸部放射線同時併用療法を行い、高齢者切除不能局所進行肺癌でも組織型に応じた治療開発をすることで、治癒を目指し生活の質の向上をもたらすことが可能であると考えこの臨床試験を計画した。

はじめに

1999年以降、日本では肺癌ががん死因の第1位となり、2015年には新たに肺癌と診断された患者が13万3500人、年間死亡数が77,200人と推計されている。Ⅲ期非小細胞肺癌は肺癌のおよそ30%を占めるとされる。

Ⅲ期の局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学療法（プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法）と胸部放射線治療の同時併用であるが¹⁾²⁾、高齢者、特に75歳以上の患者では毒性や合併症の問題にて化学療法を併用することが困難なケースが多い。これまで高齢者の局所進行非小細胞肺癌（NSCLC）における標準治療は胸部放射線治療単独とされてきたが、5年生存率は5-6%と成績は不良である³⁾⁴⁾。同患者群における化学放射線療法の有用性を検証した試験としてJCOG0301試験が行われた⁵⁾。71歳以上の切除不能Ⅲ期NSCLCを対象に化学放射線治療群（低用量カルボプラチン（CBDCA）（30mg/m²/day、週5日間、20日間）+胸部放射線（TRT）（60Gy/30Fr）とTRT単独（60Gy/30Fr）群を比較するランダム化第Ⅲ相試験であり、主要評価項目は全生存期間（OS）であった。200例が登録され、10ヶ月後の中間解析にて化学放射線治療群のOSでの優越性が明らかであり試験は早期中止となった（OS中央値は化学放射線治療群22.4ヶ月、TRT単独群16.9ヶ月、HR 0.68, 95%CI 0.47-0.98, p=0.0179）。本治療は高齢者の局所進行非小細胞肺癌における標準療法のひとつと考えられる。

ネダプラチン（アクプラ[®]、以下NDPと略す）は、シスプラチン（CDDP）の腎毒性や消化器毒性の軽減を目的に本邦で開発された第2世代の白金製剤であり、すでに食道癌、頭頸部癌、肺癌など8疾患に保険適応となっている。特に扁平上皮癌で有効性が高いとされ、肺癌においても肺扁平上皮癌では奏効率約40%と他の組織型に比し高く⁶⁾⁷⁾、臨床試験が進められていた。病期ⅢB・Ⅳ期の進行肺扁平上皮癌を対象とし、ネダプラチン+ドセタキセル（NDP 100mg/m²+DTX 60mg/m²、3週サイクル）を標準療法のひとつであるシスプラチン+ドセタキセル（CDDP 80mg/m²+DTX 60mg/m²、3週サイクル）と比較する第Ⅲ相試験（WJOG5208L試験）が行われた⁹⁾。主要評価項目であるOSにおいて13.6ヶ月 vs 11.4ヶ月（HR 0.81（95%CI：0.67-0.98, p=0.037）とNDP+DTX群ではCDDP+DTX群に比べ有意に延長していた。この結果より、NDPは進行肺扁平上皮癌に対するキードラッグとなるプラチナ製剤と考えられる。また、ネダプラチンは放射線増感作用を有し⁸⁾、多くの癌腫で放射線との併用療法が行われている。肺癌に関しては、本邦では関根らが局所進行非小細胞肺癌を対象にネダプラチン+パクリタキセル+同時胸部放射線療法の第Ⅰ相試験を行っている⁹⁾。本試験ではネダプラチンは80mg/m²、4週サイクル、胸部放射線療法は通常60Gy/30Fr/6 weeksで固定し、併用するパクリタキセルの用量を120~150mg/m²

*大阪医科大学附属病院 臨床研究センター

で検討している。その結果は level 1 (120mg/m²), level 2 (135mg/m²) の14例のうち2例で Grade 4 の肺臓炎を認め、1例で Grade 2 の肺臓炎を認め、肺毒性にて用量漸増が困難であったと結論されている。血液毒性は Grade 4 の毒性は目立たず軽微であった。他には長谷川らがネダプラチン+パクリタキセルの毎週投与方法での化学放射線療法の第 I / II 相試験を報告している¹⁰⁾。この試験ではネダプラチンは20mg/m²で固定され、併用するパクリタキセルの用量を30-40mg/m²で検討されている。血液毒性は Grade 4 の毒性を認めず軽微であり、用量制限毒性 (DLT) は Grade 3 の食道炎が1例、Grade 3・4肺臓炎が各1, 2例認められた。パクリタキセルの推奨用量は35mg/m²とされた。奏効率は75% (15/20, 4 CR), 2年生存率33%と一定の効果が示されている。

今回これら扁平上皮癌に有望な成績を有するネダプラチンと胸部放射線療法は、高齢で放射線と2剤併用化学療法との同時併用が難しいと考えられる肺扁平上皮癌患者群における治療選択肢の一つになり得ると考えられる。高齢者切除不能局所進行肺癌でも組織型に応じた集学的治療開発をすることで、治癒を目指し生活の質の向上をもたらすことが可能であると考え、この臨床試験を考案した。

対 象

適格基準と除外基準を表1, 2に示す

表1 適格基準

-
- 1) 細胞診または組織診にて肺扁平上皮癌であると確認されている。
 - 2) 前治療歴がない根治的手術不能のⅢ期症例 (対側肺門リンパ節転移の症例は除外)
 - 3) 年齢は75歳以上であり、プラチナ2剤併用化学療法による化学放射線療法の適応がない症例
 - 4) ECOG PS 0-1である
 - 5) 登録時、肺V20<35%である
 - 6) 十分な臓器機能を有する

• 白血球数	≥ 3,000/mm ³	• 好中球数	≥ 1,500/mm ³
• ヘモグロビン	≥ 9.0g/dl	• 血小板数	≥ 100,000/mm ³
• 血清 AST・ALT	≤ 100IU/l	• 総ビリルビン	≤ 1.5mg/dl
• クレアチニン	≤ 1.2mg/dl	• クレアチニンクリアランス	≥ 60ml/min 以上
 - 7) 試験開始前に、試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意の得られた症例
-

表2 除外基準

-
- 1) 上大静脈症候群を有する患者
 - 2) 胸部X線・CT上明らかな間質性肺炎又は肺線維症を有する患者
 - 3) 活動性の重複癌を有する患者 (同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。但し局所治療により治癒したと考えられる上皮内がんもしくは粘膜内がん相当の病変は活動性としなない)
 - 4) 活動性の重篤な感染症、コントロール不良の糖尿病・心疾患等重篤な合併症を有する症例
 - 5) ステロイド剤の全身投与を継続している症例
 - 6) 妊婦、授乳中及び妊娠の可能性又は意志のある女性
 - 7) 重篤な薬物アレルギー歴を有する患者
 - 8) 精神疾患を合併しており、試験への参加が困難と判断される患者
 - 9) B型肝炎ウイルス陽性 (HBsAg陽性) 又はC型肝炎ウイルス陽性 (HCV Ab陽性) などの感染症を有する
 - 10) その他、担当医が本研究を安全に実施するのに不相当と判断した患者
-

方 法

Part 1) 第 I 相試験

75歳以上の高齢者の手術不能局所進行肺扁平上皮癌症例を対象にネダプラチン+同時胸部放射線治療の至適投与量を決定し、安全性・有効性の評価を行う。

○主要評価項目 (Primary endpoint) :

安全性・忍容性の検討, 胸部放射線併用時のネダプラチンの至適投与量の推定

○副次評価項目 (Secondary endpoints) :

奏効率, 無増悪生存期間, 全生存期間, 2年生存割合, 治療完遂率

Grade 3以上の放射線肺臓炎発症割合

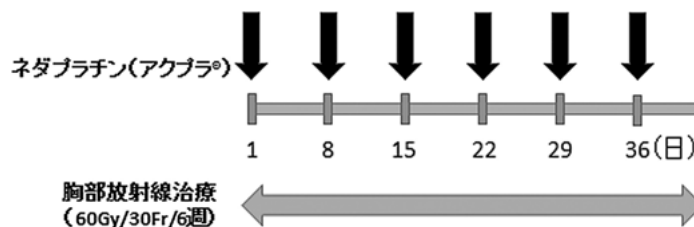


図1 治療方法

試験治療は、図1に示すように、胸部放射線治療 (TRT) は通常の照射法 (2 Gy/Fr/day, 30fraction, 6 weeks) を用い、ネダプラチンは毎週投与法を採用し、胸部放射線治療と同時に開始する。本試験では、同時胸部放射線治療後の地固め療法は行わず、治療終了後は経過観察を行う。ネダプラチンの投与量は各被験者には割り付けられた投与レベルの固定用量を投与し、同一被検者での増量を行わない。用量レベル (表3) は、3レベルを設定し、古典的 3 + 3 デザインに従い患者を登録する。MTD (最大耐量) は、登録患者の用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity; DLT (表4)) の発現率が 1/3 未満である用量レベルとする。

(ネダプラチンの用量設定根拠)

若年者を対象とした2つのネダプラチン+バクリタキセル+胸部放射線治療の第I相試験の結果を考慮すると、肺毒性には十分な注意を払う必要があるが、血液毒性などその他の毒性は概ね忍容可能なものと考えられたこと、長谷川らの毎週投与法でのネダプラチンでの用量設定は20mg/m²であり、その他の癌腫での放射線療法との併用の試験をみると20~35mg/m²の用量で設定されているものが多いことから本試験でのネダプラチンの毎週投与法での1回投与量は20mg/m²を開始用量とし漸増することとした。

表3 用量レベル

	ネダプラチンの1回投与量	投与時期
レベル1	20mg/m ²	day 1, 8, 15, 22, 29, 36
レベル2	25mg/m ²	day 1, 8, 15, 22, 29, 36
レベル3	30mg/m ²	day 1, 8, 15, 22, 29, 36

表4 用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity; DLT) の定義

第I相部分での DLT 評価期間はプロトコル治療終了日から30日後までとする。

毒性評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 日本語訳 JCOG 版に従って行う。DLT は以下の毒性とする。

- ①Grade 4 の白血球減少・血小板減少
- ②5日以上遷延する Grade 4 の好中球減少
- ③Grade 3 以上の肺臓炎
- ④Grade 3 以上の発熱性好中球減少症
- ⑤Grade 3 以上の非血液毒性 (支持治療でコントロール可能なものを除く)
- ⑥放射線治療が8週を超えても完遂できない場合
- ⑦ネダプラチンが6回中3回投与基準を満たさず投与できない場合

Part 2) 第 II 相試験

第 1 相部分での推奨用量のネダプラチンを用い、適格基準を満たす 25 例に対してネダプラチン + 胸部放射線同時併用療法の有効性を確認する。

○主要評価項目：2 年生存割合

○副次評価項目：奏効率、無再発生存期間、全生存期間、安全性評価

Grade 3 以上の放射線肺臓炎発症割合、FACT-L を用いた QOL 評価

(統計学的手法)

JCOG0301 試験における放射線治療単独群の 2 年生存割合は 35%、CBDCA + 放射線治療群の 2 年生存率は 46% であった。従って 2 年生存割合の閾値を 40% とし、期待値を 65% に設定する。登録期間 3 年、フォローアップ期間を 2 年、 α エラー 0.05、 β エラー 0.2 で 2 項検定を行う想定をした場合、必要症例数は 1 相試験パートの推奨量投与症例を含め 23 例となる。23 例中 13 例以上が 2 年無再発生存されていた場合、本治療は有望であると結論づけることができる。若干の脱落を見込み、予定症例数を 25 例と設定した。

進捗状況

2016 年 1 月の研究倫理委員会での承認を得て試験を開始した (UMIN000021226)。2016 年 11 月の時点で Part 1 のレベル 1 の 76 歳 男性の 1 例が治療中であり、現時点では有害事象は認めていない。

考 按

超高齢化社会を迎える我が国において、がん患者の超高齢化も、また避けられない現実である。しかしながら今まで確立されてきた多くの標準的治療法は年齢の上限があり、高齢者の臓器機能に応じたエビデンスが確立されていない。本研究は化学療法と放射線照射の集学的治療を行うことでたとえ超高齢者ががん患者であっても、病期に応じて「治癒」を目指した治療法の確立を目指すべきと考え本臨床試験を遂行中である。

2016 年 1 月～11 月で当院の肺癌 III 期症例 26 例中 (61～84 歳) で、本試験の対象となる 75 歳以上の扁平上皮がん症例 5 例を検討しているが、間質性肺炎合併 2 例、手術可能例 1 例、原発不明がん 1 例の計 4 例が不適格で、現時点では 1 例がプロトコル治療を行っている。今後も適切な患者の症例集積を行い試験を安全に遂行したい。

高齢者であっても切除不能局所進行肺扁平上皮癌患者に対し本試験治療で示す集学的治療が、患者に優しく且つ患者の望む治療効果を実現できることを期待したい。

おわりに

患者に優しく且つ患者の望む治療方法をより効率的に実現していくため、高齢者切除不能局所進行肺扁平上皮癌という対象を絞った臨床試験となったが、効果的な薬剤と放射線照射を同時併用する本試験の集学的治療効果が期待される。

謝 辞

本研究に多大なるご支援を頂いている、がん集学的治療研究財団の関係各位に心より御礼申し上げます

文 献

- 1) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al: Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III

- non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* **28**(23) : 3739–45, 2010 Aug 10.
- 2) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al: Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* **28**(20) : 3299–306, 2010 Jul 10.
 - 3) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, et al: Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* **117**(2) : 358–64, 2000 Feb.
 - 4) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* **88**(17) : 1210–5, 1996 Sep 4.
 - 5) Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al: Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* **13**(7) : 671–8, 2012 Jul.
 - 6) Fukuda M, Shinkai T, Eguchi K, et al: Phase II study of (glycolate-O,O') diammineplatinum(II), a novel platinum complex, in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **26**(6) : 393–6, 1990.
 - 7) Furuse K, Fukuoka M, Kurita Y, et al: A phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-S, for primary lung cancer Gan To Kagaku Ryoho **19**(6) : 879–84, 1992 Jun.
 - 8) Mabuchi S, Kimura T. Nedaplatin: a radiosensitizing agent for patients with cervical cancer. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:963159. doi: 10.1155/2011/963159.
 - 9) Sekine I, Sumi M, Ito Y, Kato T, Fujisaka Y, et al: Phase I study of cisplatin analogue nedaplatin, paclitaxel, and thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* **37**(3) : 175–80, 2007 Mar.
 - 10) Hasegawa Y¹, Takanashi S, Okudera K, et al: Weekly paclitaxel and nedaplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: a phase I/II study. *Jpn J Clin Oncol* **34**(11) : 647–53, 2004 Nov.

がん微小環境を標的とした間質性肺炎合併肺癌に対する 革新的治療法の構築

前田 亮*

要旨 間質性肺炎合併肺癌患者に対してのがん治療は、その急性増悪という観点から、十分になされていないのが現状である。この現状を打破するために、間質性肺炎合併肺癌患者に対する革新的治療戦略を構築することが本研究の目的である。病理病期 I 期の間質性肺炎合併肺癌切除症例を検討したところ、その病理学的悪性度が高かったことから、間質性肺炎の肺の微小環境自体が既存の肺癌の悪性度を高める因子として働いているのではないかと仮説を立て、研究を開始した。本研究期間内では、マウスモデルにおいて、間質性肺炎における肺微小環境は、肺癌のリンパ節転移、対側肺転移を促進させること、さらに、間質性肺炎合併肺癌の進展に対して、間質性肺炎治療薬である抗線維化薬ピルフェニドロンが効果を示すことが立証された。抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することが、間質性肺炎合併肺癌に対する新規治療戦略となり得る可能性が示唆された。

はじめに

肺癌は我が国のがん死の第一位であり、年間約 5 万人以上が肺癌で死亡している。肺癌患者の特徴としては、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患などの呼吸器疾患を基礎疾患に持つ患者が多いことがあげられ、特に、間質性肺炎は従来の治療では致死的な急性増悪を来しやすいことから、最も治療に苦慮する合併症である¹⁾。間質性肺炎合併肺癌患者の治療が行われるにあたって、その急性増悪という観点から現行の肺癌治療には大きな制約がもたらされている。

間質性肺炎の内、原因不明であるものは特発性間質性肺炎と呼ばれているが、特発性間質性肺炎のフォローアップ研究では高率に肺癌が発生することが知られている²⁾⁻⁵⁾。肺癌診療を行う上で高い頻度で遭遇する間質性肺炎合併肺癌の患者が、上述のような理由でがん治療が十分になされていないのが現状であり、この現状を打破するために、治療に難渋する間質性肺炎合併肺癌患者の診療及び治療成績を向上させるための新たな治療戦略を構築することが本研究の究極的な目的である。

間質性肺炎合併肺癌の研究領域において、間質性肺炎と発がんとの関連や、肺癌治療に関連した間質性肺炎急性増悪因子の同定に関する研究は報告されているが⁶⁾⁷⁾、間質性肺炎合併肺癌の生物学的特性そのものを明らかにする研究は、これまで報告されていなかった。そこでその生物学的特性を把握するために、病理病期 I 期の間質性肺炎合併肺癌切除症例を検討したところ、非合併肺癌と比較して、リンパ管侵襲が有意に多く認められた (表 1)。肺癌において、脈管侵襲は強力な術後再発予測因子であり⁸⁾、これは間質性肺炎合併肺癌の病理学的悪性度が高いことを示唆している。このことから、間質性肺炎の肺の微小環境自体が既存の肺癌の悪性度を高める因子として働いているのではないかと、独自の新しい仮説を立てて研究を開始した。

* 藤田保健衛生大学 第一病理学

表 1 病理病期 I 期非小細胞肺癌患者の臨床病理学的検討 (間質性肺炎合併肺癌 vs. 非合併肺癌)

Clinicopathological characteristics	IP		P value†	Clinicopathological characteristics	IP		P value†
	Absent	Present			Absent	Present	
Total	161	144 (89)	17 (11)				
	Number of patients (%)						
Age (years)	< 70	66 (46)	8 (47)	Tumor size	≤ 3 cm	120 (83)	11 (65)
	≥ 70	78 (54)	9 (53)		> 3cm	24 (17)	6 (35)
			0.924				0.062
Gender	Men	89 (62)	13 (76)	Lymphatic permeation	Absent	130 (90)	11 (65)
	Women	55 (38)	4 (24)		Present	14 (10)	6 (35)
			0.235				0.003*
Tumor laterality	Right	87 (60)	14 (82)	Vascular invasion	Absent	105 (73)	10 (59)
	Left	57 (40)	3 (18)		Present	39 (27)	7 (41)
			0.077				0.224
Primary lobe	Upper or middle lobe	104 (72)	7 (41)	Histological differentiation	Well	63 (44)	2 (12)
	Lower lobe	40 (28)	10 (59)		Moderately	56 (39)	8 (47)
			0.009*		Poorly	25 (17)	7 (41)
SUV max	Value (mean ± SD)	3.34±4.08	5.73±4.42				< 0.001*
	Not performed	6	1				

* indicates significance, numbers in parentheses are percentages, †chi-square test or Student's t-test, SD; standard deviation, SUV; standard uptake value by positron emission tomography

方法および結果

1) 研究ツールとしてのマウスモデルの確立

1-1) 間質性肺炎マウスモデルの導入

C57BL/6 マウスにブレオマイシンを経気道的に投与することで、ブレオマイシン誘導性間質性肺炎モデルマウスを作製した。ブレオマイシン投与後、14日目よりマウス肺に線維化病変が認められ、肺の線維化病変は少なくともブレオマイシン投与後28日目まで認められた (図1)。

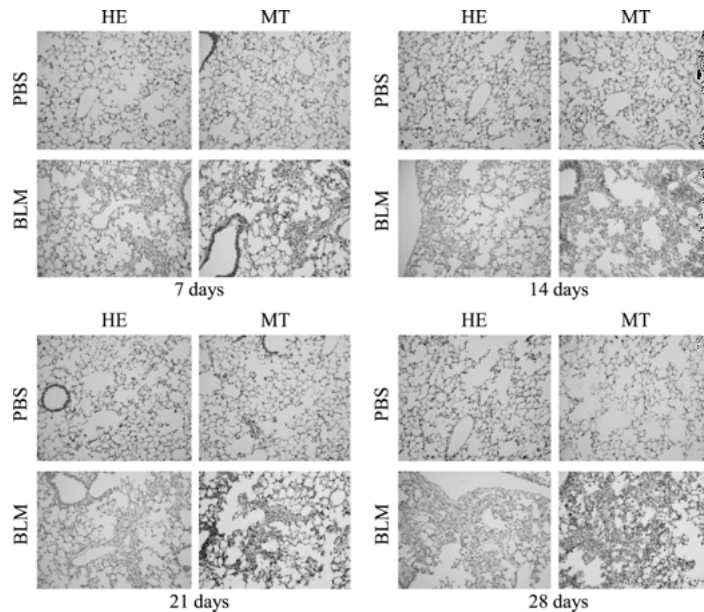


図1 間質性肺炎マウスモデルの導入

1-2) 肺がんの同所性肺移植モデルの確立

C57BL/6 マウスの左肺に、同系マウス由来の肺がん細胞株である Lewis lung carcinoma cell (LLC) を同所性移植させる方法を確立した。同所性肺移植後7日目には肉眼的に腫瘍を確認することができ、10日

目には縦隔リンパ節転移が認められた (図2)。生存期間は約20日で、対側肺を含む遠隔臓器への転移は認められなかった。

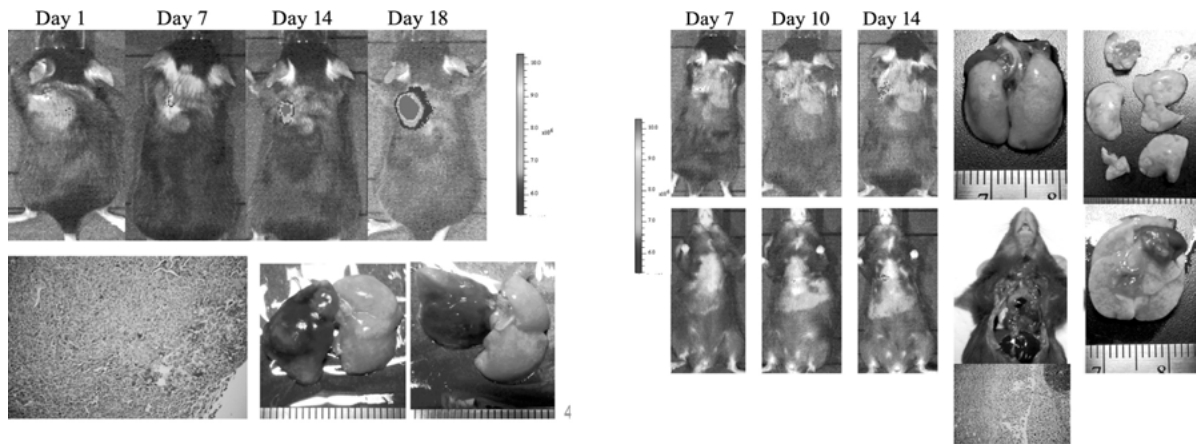


図2 *In vivo* イメージングシステムを用いた肺がんの同所性肺移植モデルの確立

2) *In vivo* イメージングシステムを用いた肺がん実験モデルの確立

LLCにルシフェラーゼ遺伝子を導入し、ルシフェリン投与とIVIS Imaging Systemにより、*in vivo* でリアルタイムに腫瘍の経時的観察を行うモデルを確立した (図2)。

3) 間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる

プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデル (プレオマイシン投与後14日目) にマウス肺がん細胞株 LLC を左肺に同所性肺移植し、同所性移植後14日目に形成された腫瘍を評価した。プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルに形成された腫瘍と、コントロールとしてPBSを経気道的に投与したマウスに形成された腫瘍を比較したところ、腫瘍の大きさに有意差は認められなかったものの、プレオマイシン誘導性間質性肺炎マウスモデルで形成された腫瘍では縦隔リンパ節転移量が有意に増加し、コントロールマウスでは全く認められなかった対側肺転移が認められるようになった (図3)。

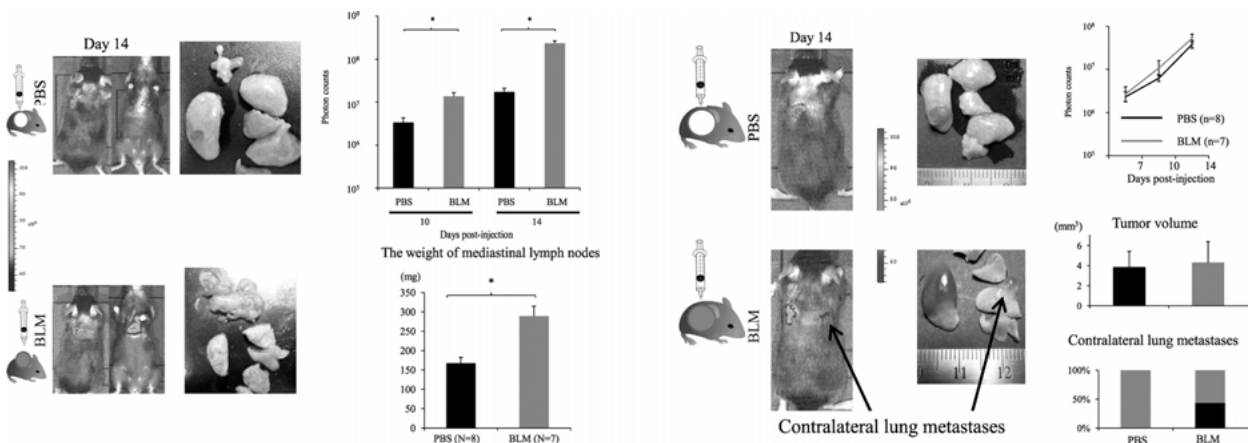


図3 間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる

4) 間質性肺炎の肺から単離した線維芽細胞は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる

プレオマイシン投与肺 (プレオマイシン投与後14日目)、コントロール肺のそれぞれから、線維芽細胞を単離したところ、プレオマイシン投与肺から単離した線維芽細胞は、有意に α -SMA陽性率が高かった。これらの線維芽細胞を、マウスの左肺にLLCと共移植したところ、プレオマイシン投与肺から単離した線維芽細胞は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させた (図4)。 α -SMA陽性筋線維芽細胞は、間質性肺炎において線維化形成に関わる重要な間質細胞であることが知られている⁹⁾。

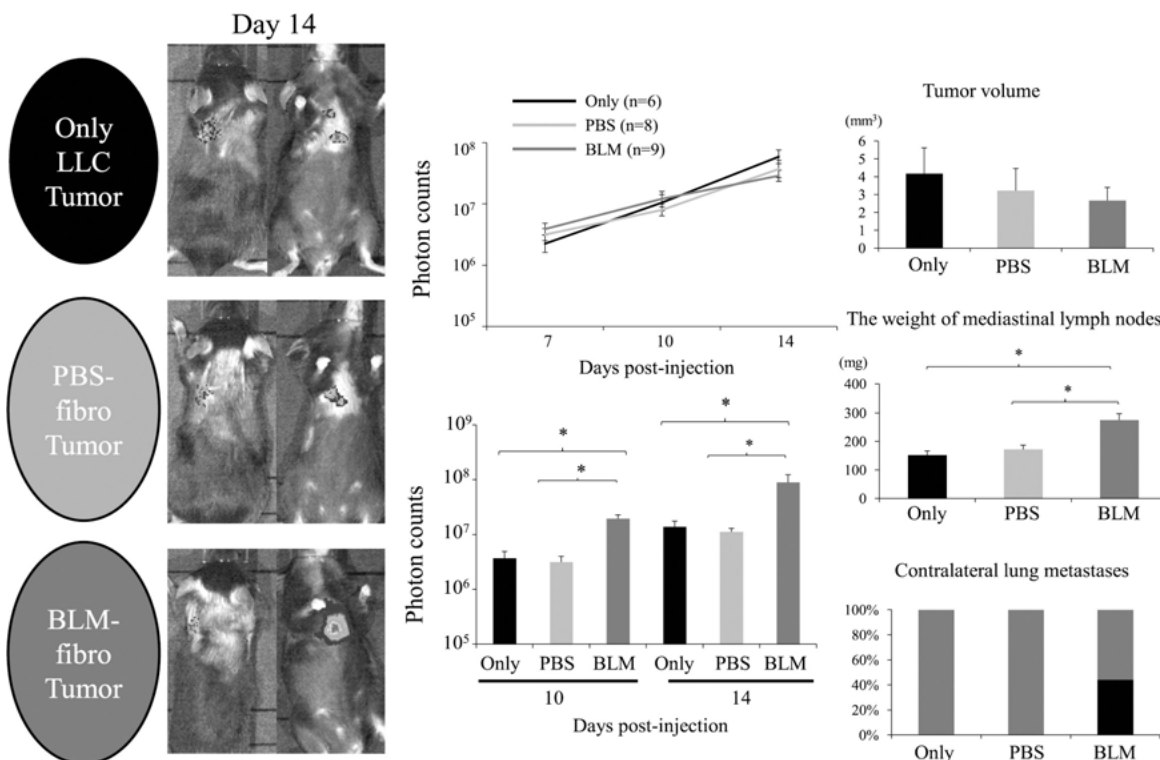


図4 間質性肺炎の肺から単離した線維芽細胞は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させる

5) 間質性肺炎の病態形成に関わる α -SMA 陽性筋線維芽細胞が、肺がん細胞の浸潤を促進させる

ブレオマイシン投与肺から単離した α -SMA 陽性線維芽細胞の、腫瘍細胞の浸潤能に対する影響を *in vitro* の実験で検討した。ブレオマイシン投与肺から単離した α -SMA 陽性線維芽細胞は、がん細胞の浸潤を促進させた (図5)。

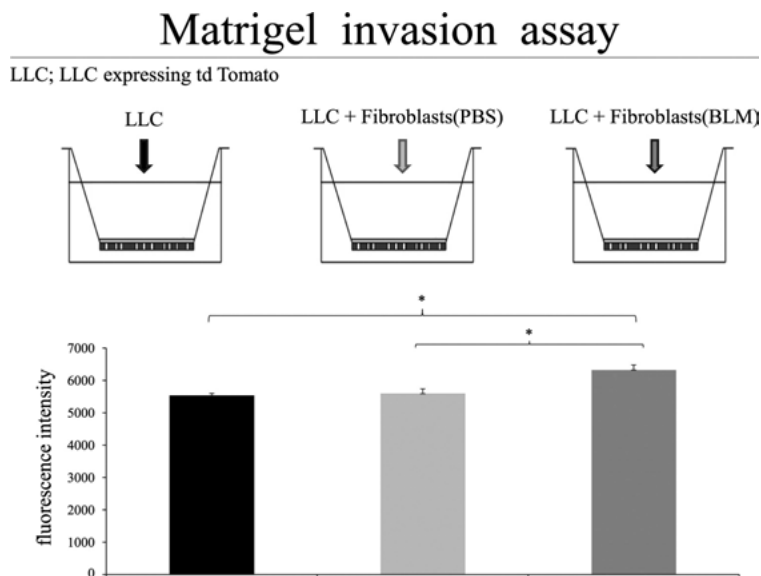


図5 間質性肺炎の病態形成に関わる α -SMA 陽性筋線維芽細胞が、肺がん細胞の浸潤を促進させる

6) 臨床病期 I 期の非小細胞肺癌完全切除患者の術後病理診断において、間質性肺炎合併肺癌症例ではリンパ節転移、肺内転移症例が多く認められた

東京医科歯科大学呼吸器外科において、2010年4月から2013年3月までの期間で、縦隔リンパ節郭清を伴う肺切除術が施行された臨床病期 I 期の非小細胞肺癌患者を対象に、間質性肺炎合併肺癌群、非合

併肺癌群に分け、臨床病理学的特徴についてこれら2群を比較した。術後の病理診断において、間質性肺炎合併肺癌症例で有意にリンパ節転移、同一肺葉内転移症例が多く認められた(表2)。

表2 臨床病期I期非小細胞肺癌患者の臨床病理学的検討(間質性肺炎合併肺癌 vs. 非合併肺癌)

Clinical characteristics	Interstitial pneumonia		P value†	Pathological characteristics	Interstitial pneumonia		P value†
	Absent	Present			Absent	Present	
Total	196	164(84)		Total	196	164(84)	
	Number of patients (%)			Histological differentiation			
Age (years)				Well differentiated	65(40)	2(6)	< 0.001*
< 70	76(46)	15(47)	0.956	Moderately differentiated	67(41)	15(47)	
≥ 70	88(54)	17(53)		Poorly differentiated	32(20)	15(47)	
Gender				Lymphatic permeation			
Men	107(65)	25(78)	0.216	Absent	142(87)	17(53)	< 0.001*
Women	57(35)	7(22)		Present	22(13)	15(47)	
Tumor size on chest CT (cm)				Intratumoral vascular invasion			
≤ 3.0 (T1)	125(76)	24(75)	0.883	Absent	110(67)	12(38)	< 0.001*
3.1-5.0 (T2)	39(24)	8(25)		Present	54(33)	20(63)	
KL-6				N status			
Value (mean ± SD)	285±195	507±244	<0.001*	N0	151(92)	23(72)	0.003*
Not examined	6	0		N1-3	13(8)	9(28)	
SUVmax				Intrapulmonary metastasis			
Value (mean ± SD)	3.8±4.3	6.9±5.1	0.001*	Absent	160(98)	28(88)	0.026*
Not performed	7	1		Present	4(2)	4(13)	

* indicates significance, numbers in parentheses are percentages, †chi-square test or Student's t-test, SD; standard deviation, SUV; standard uptake value by positron emission tomography

7) 抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することで、肺癌の進行は抑制される

抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、間質性肺炎合併肺癌におけるがんの進行を抑制することができるのかを検証した。ピルフェニドンは、2008年10月に特発性肺線維症の治療薬として初めて認可された抗線維化剤で、間質性肺炎の病態に関わる各種サイトカインおよび増殖因子に対する産生調節作用や、線維芽細胞増殖抑制作用を有することが知られている¹⁰⁾。肺癌の同所性肺移植モデルにブレオマイシンで間質性肺炎惹起させ、間質性肺炎に対する治療薬であるピルフェニドンを投与し、間質性肺炎を制御したところ、肺癌の縦隔リンパ節転移、対側肺転移が有意に抑制された(図6)。

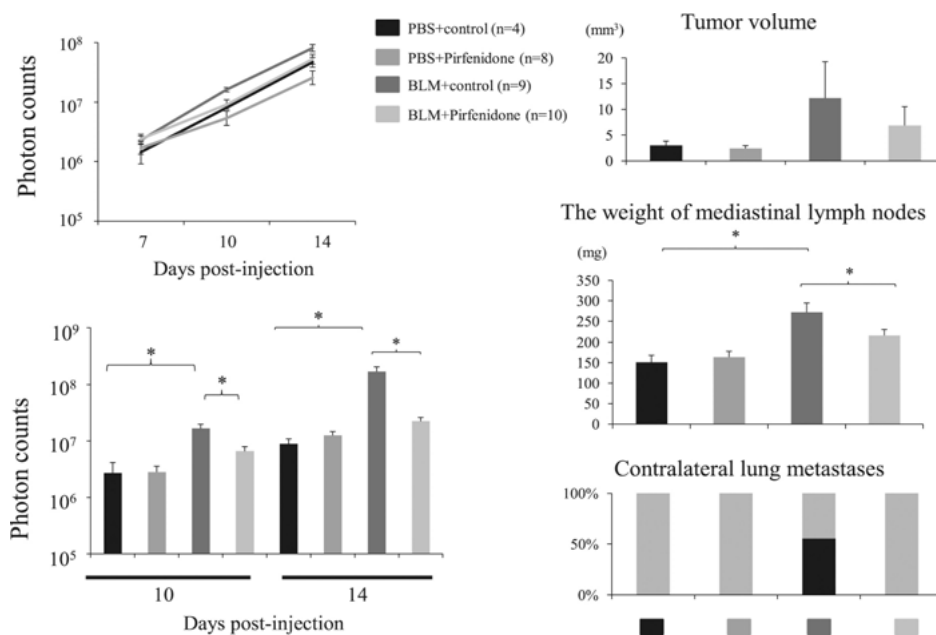


図6 抗線維化薬ピルフェニドンを投与し間質性肺炎を制御することで、肺癌の進行は抑制される

考 察

間質性肺炎の内、原因不明であるものは特発性間質性肺炎と呼ばれているが、特発性間質性肺炎のフォローアップ研究では高率に肺がんが発生することが知られており、また我々の検討では、肺がん切除症例の内、16%もの患者に間質性肺炎が合併していることを見出している（未発表）。この様に、肺がん診療を行う上で高い頻度で遭遇する間質性肺炎合併肺がんの患者が、その急性増悪という観点から、がん治療が十分になされていないのが現状であり、この現状を打破するために、治療に難渋する間質性肺炎合併肺がん患者の診療及び治療成績を向上させるための新たな治療戦略を構築することが本研究の究極的な目的であった。

本研究期間内において、間質性肺炎における肺の微小環境が肺がんの悪性度を高める因子として働いているという、臨床研究の成果に基づいた洞察より導いた作業仮説を、マウスモデルを用いて検証し、間質性肺炎における肺微小環境は、肺がんのリンパ節転移、対側肺転移を促進させることを示した。さらに、抗線維化薬投与により間質性肺炎を制御することで、間質性肺炎合併肺がんにおけるがんの進行を抑制することができるのかを検証し、既に臨床応用されている抗線維化薬ピルフェニドンが効果を示すことが非臨床モデルで立証することができたと考えている。

本研究において、*In vitro* 実験で、プレオマイシン投与肺より単離した線維芽細胞が、がん細胞の浸潤を促進させることが判明し、なおかつ、*in vivo* 実験において、ピルフェニドン投与により、縦隔リンパ節転移、対側肺転移が抑制されたことから、今後、切除不能間質性肺炎合併非小細胞肺がん患者に対するピルフェニドンの単独投与、もしくは他治療との併用療法の安全性と有効性を検証する第2相臨床試験開始の早期実現を目指したいと考えている。現状の間質性肺炎合併肺がん治療に、ブレイクスルーをもたらす可能性のある治療戦略を提唱できればと期待している。

おわりに

本研究の結果から、抗線維化薬を投与し間質性肺炎を制御することが、間質性肺炎合併肺がんの新たな治療アプローチとなり得ると考えられた。本研究から得られた仮説を、今後、臨床試験を行うことで検証していきたいと考えている。

最後に、本研究の意義をご理解いただき、研究助成をご支援いただきましたがん集学的治療研究財団の関係各位に心より御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al: Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* **81**: 33–7, 2002.
- 2) Spain DM: The association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation and fibrosis of the lungs. *Am Rev Tuberc* **76**: 559–66, 1957.
- 3) Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al: Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* **35**: 496–9, 1980.
- 4) Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, et al: Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* **45**: 925–32, 1995.
- 5) Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al: Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* **161**: 5–8, 2000.
- 6) Koo HJ, Do KH, Lee JB, et al: Lung Cancer in Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**: e0161437, 2016.

- 7) Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al: Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **147** : 1604–11, 2014.
- 8) Maeda R, Yoshida J, Ishii G, et al: Prognostic impact of intratumoral vascular invasion in non-small cell lung cancer patients. *Thorax* **65** : 1092–8, 2010.
- 9) Lehtonen ST, Veijola A, Karvonen H, et al: Pirfenidone and nintedanib modulate properties of fibroblasts and myofibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* **17** : 14, 2016.
- 10) Aravena C, Labarca G, Venegas C, et al: Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10** : e0136160, 2015.

切除不能進行再発大腸癌患者に対するレゴラフェニブの 薬物動態および毒性と遺伝子多型の多施設共同研究

若槻 尊*

要旨 Regorafenib は切除不能進行再発大腸がんのサルベージラインで用いられる新規分子標的治療薬であるが、その使用にあたり高頻度かつ重篤な手足症候群（HFSR）や肝障害の発症が問題となっている。CORRECT 試験ではその発症頻度に人種差が認められ、特にアジア人において有害事象の発現の頻度が高い事が報告されている。Regorafenib は拡散によって小腸粘膜から吸収された後、肝臓における CYP3A4 により加水分解され M2、M5 の活性代謝物に変化し UGT1A9 によりグルクロン酸抱合され胆汁中に排泄される。従ってこれらの酵素は Regorafenib 代謝において重要な役割を果たすことが予想される。これらの遺伝子には一遺伝子多型（SNP）がありそれぞれ臨床薬理学的影響が報告されている。我々は Regorafenib が投与された切除不能進行再発大腸がん102例において、UGT1A9 の SNP を有するとグレード2以上の HFSR の発症が有意に低いことを報告した。本 SNPs を有することでグルクロン酸抱合能が変化し Regorafenib 未変化、M2 および M5 の血中濃度に影響を及ぼすことが予想される。我々は Regorafenib 代謝関連 SNPs と有害事象および血中薬物濃度との相関を明らかにするため多施設共同前向き観察研究を計画した。本研究は現在進行中であるがこれまでの経過および今後の展望について報告する。

はじめに

世界的な大腸がんの罹患率および推移は減少傾向を示しているものの男性では第3位、女性では第2位と未だ高い水準で推移している。本邦における大腸がんの罹患数及び死亡数の推移はそれぞれ増加傾向であり、国立がん研究センターによる2016年の予測では罹患数は全体で第1位、147,200人（男性第4位、84,700人、女性第2位、62,500人）、死亡数でも肺がんに次いで第2位、51,600人（男性第3位、27,600人、女性第1位、24,000人）と増加の一途を辿っている¹⁾²⁾。また切除不能進行再発大腸がんの平均予後は約30か月前後であり、未だ切除不能進行再発大腸がんは難治性疾患である。

近年、切除不能進行再発大腸がんのサルベージラインにおいて新規抗がん剤である Regorafenib および TAS102 の有用性が認められ本邦でも使用が可能となった。Regorafenib はマルチキナーゼ阻害剤であり主に血管新生（VEGFR, TIE-2）がん遺伝子（RET, KIT, RAF, BRAF）および微小環境（FGFR, PDGFR）に作用し抗腫瘍効果を呈する³⁾。サルベージラインにおける Regorafenib とプラセボとを比較した CORRECT 試験では全生存期間（6.4か月 vs. 5.0か月, HR 0.77 95%CI 0.64-0.94, p=0.0052）、無増悪生存期間（2.0か月 vs. 1.7か月, HR 0.49 95%CI 0.42-0.58, p<0.001）においてそれぞれ有意な生存期間の延長が示された⁴⁾。一方、高頻度かつ重篤な有害事象も報告されており、特にアジア人におけるグレード3以上の手足症候群（HFSR）や死亡例を伴う重篤な肝障害の発症が多く認められ、その発症頻度には人種差が示唆されている。

Regorafenib は分子量500.83の小分子化合物で拡散にて小腸粘膜より吸収され膜トランスポーターによる排泄を受ける。吸収された Regorafenib は肝臓において CYP3A4 により活性代謝物である M2、M5 に代謝され未変化体、M2 および M5 がそれぞれ薬理作用を発揮する。これらは UGT1A9 によりグルクロン酸抱合を受け胆汁中に排泄され一部が腸肝循環すると推測されている（図1）。これらの代謝酵素を司る遺伝子には一遺伝子多型（SNP）が認められそれぞれ臨床薬理学的影響が報告されている⁵⁾⁶⁾。Regorafenib の有害事象の発症には人種差が示唆されており、我々は人種間における遺伝的背景の違いが有害事

象発現の人種差に関与していると仮説を立て、これを検証する目的で当院で Regorafenib が投与された切除不能進行再発大腸がん患者において Regorafenib 代謝関連 SNPs と有害事象発現との相関を検討した。更に得られた知見をもとに有害事象、SNPs および血中薬物濃度との相関を薬理遺伝学的に解析する前向き多施設観察研究を企画した。本稿ではこれまでに得られた知見と現在企画中の観察研究の概要について報告する。

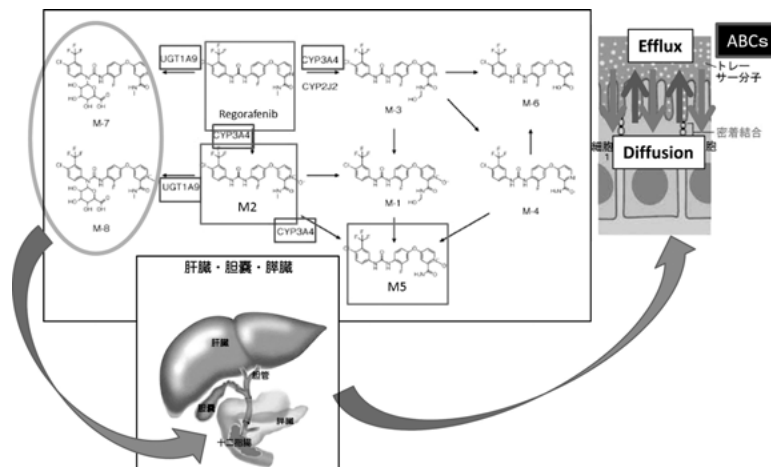


図1 Regorafenib の代謝経路と腸肝循環

対象と方法

対象は2013年5月から2016年6月までにがん研究会有明病院にて Regorafenib が投与され臨床研究への参加に書面にて同意が得られた102例である。患者情報、治療経過及び有害事象は電子カルテから収集した。有害事象のグレードはCTCAE ver. 4.0に準じ評価を行った。本研究における SNPs 解析では Regorafenib 代謝関連遺伝子において日本人におけるアリル頻度が10%以上のものを選択した。本研究において検討された SNPs を提示する (表1)。既報においていずれの SNP においても薬理遺伝学的影響が報告されている。DNA は末梢血白血球から抽出し PCR にて増幅後、ダイレクトシーケンス法にて多型を決定した。SNPs と有害事象の相関は Fisher's exact test を用いて解析した。

表1 本研究で検討した SNPs

SNPs	Region	Functional category	Population(%)	
			Jap	Cau
<i>UGT1A1</i> *6	Exon	Non-synonyms Decrease in activity	0.170	0.01
<i>UGT1A1</i> *28	promoter	Lower gene exp. Gilbert synd.	0.100	0.300
<i>CYP3A4</i> *1G	Intron	Increase in activity	0.297	0.073
<i>CYP3A5</i> 6986 A>G	Intron	Decrease in activity	0.267	0.036
<i>UGT1A9</i> <i>IVS1+399</i>	Intron	Decrease in activity	0.727	0.583
<i>ABCG2</i> 421C>A	Exon	Non-synonyms Decrease in activity	0.311	0.117
<i>ABCC2</i> -24C>T		Decrease in activity Dubin-Johnson synd.	0.230	0.210

結 果

患者背景

本研究の患者背景を提示する (表2)。年齢中央値は62歳、Performance status は概ね0であった。約

30%の症例は右側大腸由来で、約40%の症例において KRAS に変異を認めた。96%以上の症例において初回投与量は160mg/日であった。

表2 本研究で検討した SNPs

	N=102 (%)
Age (median)	62 (34-83)
Gender M	52 (51.0)
F	50 (49.0)
ECOG PS 0	57 (55.9)
1	44 (43.1)
2	1 (1.0)
Adj. CTx Yes	33 (32.4)
No	69 (64.6)
Tumor location Rectum	32 (31.4)
Colon	70 (68.6)
Left	71 (70.5)
Right	31 (29.5)
Liver limited Yes	12 (11.8)
No	90 (88.2)
Synchronous	60 (58.8)
Metachronous	42 (41.8)
Period from 1 st line <6mon.	25 (24.5)
≥6mon.	77 (75.5)
No. of previous CTxs 1-2	32 (31.4)
3	57 (55.9)
≥4	13 (12.7)
Previous Bev. Yes	93 (91.2)
No	9 (8.8)
Previous EGFR-ab. Yes	56 (54.9)
No	46 (45.1)
Differentiation tub.	93 (91.2)
por, muc	6 (5.9)
unknown	3 (2.9)
KRAS WT	58 (56.9)
MT	43 (42.2)
Unknown	1 (1.0)
Initial dose 160mg	98 (96.1)
120mg	3 (2.9)
80mg	1 (1.0)

有害事象

本研究において発症頻度が20%以上であった有害事象を提示する（表3）。主なグレード3以上の重篤な有害事象は HFSR（38.2%）、高血圧症（16.7%）、蛋白尿（9.8%）及び皮膚障害（8.8%）であり既報と同等な頻度であった。

表3 本研究で認められた有害事象

	Any (%)	≥Gr3 (%)
Hand-foot skin reaction	82.4	38.2
Hypertension	39.2	16.7
Fatigue	34.3	2.9
Fever	28.4	0.0
Diarrhea	27.5	2.9
Rash	23.5	8.8
Thrombocytopenia	48.0	3.9
Hyperbilirubinemia	58.8	2.9
AST elevation	46.1	7.8
ALT elevation	34.3	4.9
Proteinuria	47.1	9.8
Neutropenia	23.5	0.0

アレル頻度

本研究における Regorafenib 代謝関連遺伝子多型のアレル頻度及びヒストリカルデータにおけるアジア

人と白人における頻度を比較提示する（表4）。本研究で得られたアレル頻度とアジア人における頻度は概ね同等であったが、白人とは異なる頻度が認められた。

表4 本研究で認められたアレル頻度とアジア人および白人のアレル頻度

Allele frequency (%)	Current study	Asian by Ensemble	White by Ensemble
UGT1A1*28 TA6>TA7	11.2	10	30
UGT1A1*6	13.7	17	1
UGT1A9IVS1+399C>T	61.9	63.4	35
CYP3A4*1G	19.5	27.4	7
CYP3A5 6986A>G	21.0	25.5	5
ABCC2-24C>T	16.7	23	21
ABCG2Q141K	28.9	29	10

遺伝子多型とグレード3以上の有害事象の比較

Regorafenib 代謝関連遺伝子多型とグレード3以上の有害事象との相関を示す（表5）。*UGT1A9 IVS1+399C>T* とグレード3以上のHFSRの発現頻度に有意な相関を認め、本SNPを有すると有意に重篤なHFSRの発症が少ない結果であった（OR 0.34, 95%CI 0.15–0.78, $p=0.013$ ）。一方、*CYP3A4*1G* を有するとグレード3以上の高血圧症の発現頻度にも有意な相関を認め、本SNPを有すると有意に重篤な高血圧症の発症が高い結果であった（OR 3.51, 95%CI 1.20–10.31, $p=0.025$ ）。

表5 本研究で認められたSNPsと有害事象との比較

	TB Gr3	AST Gr3	ALT Gr3	Diarrrhea Gr3	HFSR Gr3	HT Gr3	Rash Gr3
UGT*6	1.40 (0.12–16.13)	1.75 (0.39–15.75)	1.92 (0.30–12.2)	1.40 (0.12–16.13)	0.60 (0.23–1.54)	1.19 (0.38–3.77)	0.78 (0.15–4)
	1	0.433	0.606	1	0.358	0.768	1
UGT*28	1.88 (0.16–21.74)	2.4 (0.52–10.99)	6.25 (0.97–40.22)	NA	0.63 (0.22–1.79)	2.09 (0.63–6.98)	0.5 (0.06–4.31)
	0.519	0.363	0.064	1	0.451	0.302	1
UGT1A9	NA	2.26 (0.43–11.76)	5.97 (0.32–27.78)	NA	0.34 (0.15–0.78)	1.02 (0.35–2.94)	0.88 (0.22–3.50)
	0.264	0.464	0.399	0.264	0.013	1	1
CYP3A4	NA	0.63 (0.12–3.28)	1.31 (0.21–8.26)	0.97 (0.09–11.11)	0.95 (0.41–2.23)	3.51 (1.20–10.31)	0.26 (0.03–2.17)
	0.549	0.713	1	1	1	0.025	0.259
CYP3A5	NA	1.12 (0.25–5.03)	1.25 (0.20–7.87)	NA	1.01 (0.43–2.36)	1.85 (0.64–2.05)	0.92 (0.22–3.94)
	0.55	1	1	0.55	1	0.275	1
ABCC2	NA	0.71 (0.14–3.73)	0.53 (0.06–4.95)	4.61 (0.40–52.63)	1.40 (0.60–3.28)	0.90 (0.29–2.79)	NA
	0.55	1	1	0.231	0.512	1	0.054
ABCG2	2.12 (0.19–24.39)	0.32 (0.06–1.66)	0.25 (0.03–2.27)	2.12 (0.19–24.39)	1.92 (0.85–4.31)	0.51 (0.17–1.50)	0.82 (0.21–3.24)
	0.614	0.27	0.363	0.614	0.154	0.29	1

考 察

我々は日本人における切除不能進行再発大腸がん症例において、Regorafenib 代謝酵素である UGT1A9 および CYP3A4 の SNPs とグレード3以上の HFSR および高血圧症の発症に有意な相関を見出した⁷⁾。興味深いことに韓国からも UGT1A9 の SNP が Regorafenib と構造が極めて類似する Sorafenib において HFSR の発症との相関が認められたことが報告されている⁸⁾。現在まで HFSR 発症の明らかなメカニズムは解明されていないが、Regorafenib の早期臨床開発試験において HFSR 発症頻度と用量との間には正の相関が認められている事から、Regorafenib 未変化体およびその活性代謝物の血中濃度がその発症に影響する可能性が推測されている⁹⁾。UGT1A9 は Regorafenib 未変化体及び活性代謝物のグルクロン酸抱合に関与しており、本SNPを有することでグルクロン酸抱合能に何らかの影響が及ぼされ薬物血中濃度が変化する可能性が推測されている。

我々は Regorafenib 代謝関連遺伝子多型と血中薬物濃度を測定し、有害事象との関係を薬理遺伝学的手法

を用いて解明することを目的とした多施設共同前向き観察研究を企画している。先の CORRECT 試験でも血中薬物動態解析 (PK 解析) がなされているが、薬物濃度と有害事象発現には相関は認められなかった¹⁰⁾。CORRECT 試験における PK 解析では日本人症例の約60%においてのみ解析がなされた。その理由として HFSR をはじめ有害事象の多くが1サイクル目の7-10日以内に発症しているにもかかわらず CORRECT 試験では15日目に検体の採取がなされ、結果として有害事象を呈した多くの症例からサンプルが得られなかった若しくは早期休薬の影響で血中薬物濃度が低下するなど症例選択のバイアスが推測される。そこで我々は定常状態に達する1サイクル目のD8に採血を行う事なるべく多くの症例から検体を採取し、更にグレード3以上の有害事象発症時においても可能な限り検体を採取することで、有害事象と血中濃度との相関をより詳細に明らかにする(表6)。本研究により重篤な有害事象の発症と血中薬物濃度との関係を解明し、更に事前に有害事象の発症を予測するバイオマーカーの確立が期待される。

表6 臨床研究の概要

試験デザイン	多施設共同前向き観察研究
目標症例数	100例
主要評価項目	UGT1A9遺伝子多型とHFSRの発現率
副次評価項目	1. レゴラフェニブ代謝関連遺伝子多型と血漿中のレゴラフェニブ未変化体、M2, M5レベル。 2. 血漿中のレゴラフェニブ未変化体、M2, M5レベルと有害事象
検体の採取及び解析方法	<ul style="list-style-type: none"> • DNA解析用に末梢血(2ml)を採取、時期に関しては制限なし。 • 血漿は1コースDay8内服前に採取する。またグレード3以上の重篤な有害事象発現時においても可能な限り採取する。 • 血漿中薬物濃度は昭和大学薬学部薬物動態学教室解析。
参加予定施設	がん研有明、国がん中央、埼玉がん、千葉がん、愛知がん、聖マリアンナ。

おわりに

我々は Regorafenib 代謝関連遺伝子多型と有害事象との相関を報告し、今後、血中薬物動態を含めた解析を行う予定である。分子標的治療が隆盛を迎えている現在、グローバル試験のサブ解析より効果と安全性プロファイルに人種差が存在することがしばしば示唆されている。人種間の生物学的な背景の差異より分子標的治療薬の有効性及び安全性を予測するバイオマーカー発見が期待される。

謝辞

本研究に多大なるご支援を賜りました公益財団法人がん集学的治療研究財団ならびに関係各位の皆様には心より感謝申し上げますとともに、今後も本研究の完遂ならびにがん研究の更なる発展に微力ながら貢献できるよう日々精進して参ります。

文献

- 1) <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. GLOBOCAN 2012. 2012.
- 2) http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. がん登録・統計. 2015.
- 3) Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schutz G, et al: Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International journal of cancer* **129**: 245-55, 2011.
- 4) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**: 303-12, 2013.
- 5) Girard H, Villeneuve L, Court MH, Fortier LC, Caron P, Hao Q, et al: The novel UGT1A9 intronic

- I399 polymorphism appears as a predictor of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin glucuronidation levels in the liver. *Drug metabolism and disposition : the biological fate of chemicals* **34** : 1220–8, 2006.
- 6) Miura M, Satoh S, Kagaya H, Saito M, Numakura K, Tsuchiya N, et al: Impact of the CYP3A4*1G polymorphism and its combination with CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant patients. *Pharmacogenomics* **12** : 977–84, 2011.
 - 7) Wakatsuki Tea: Genetic variants of UGT1A1 and 1A9 could be associated with Regorafenib induced toxicity in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **26** : 2015.
 - 8) Lee JH, Chung YH, Kim JA, Shim JH, Lee D, Lee HC, et al: Genetic predisposition of hand-foot skin reaction after sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* **119** : 136–42, 2013.
 - 9) Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Buchert M, Fasol U, et al: A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **18** : 2658–67, 2012.
 - 10) Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, Yamazaki K, Tsuji A, Ura T, et al: Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. *Investigational new drugs* **33** : 740–50, 2015.

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40字×40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等にデータを保存したものを、使用機種、ソフト名を明記の上、一緒にお送り下さい。
- (3) 薬品の商品名（欧文）は大文字、学名、一般名は小文字で記載下さい。
- (4) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位でm, cm, mm, cm², ml, l, dl, kg, g, mgなどとして下さい。
- (5) 写真は手札型以上の大きさと鮮明であること、文字や矢印を記号する場合はトレーシングペーパーをかけた上に明記して下さい。
- (6) 原稿は原則として返却いたしません。写真、図などで返却を要するものにはその旨明記して下さい。
- (7) 文献は本文中に引用されたもののみをあげて下さい。本文中の引用箇所には肩番号を付して下さい。
- (8) 文献の書き方は次のように統一して下さい。
- 引用文献、著者名は3人まで記し、それ以上は「他」「et al」として下さい。
- 外国文献の記載形式はIndex Medicus 所載に準じて下さい。
- 雑誌の場合→引用番号) 著者名：論文題名、雑誌名、巻数、頁数（西暦年号）
- 単行本の場合→引用番号) 著者名：論文題名、書名（編者名）、版、頁、発行所名、発行地、（西暦年号）
- 例 1) 田口鐵男, 古江 尚, 塚越 茂, 他：胃癌の化学療法. 癌と化学療法 **7** (12) : 109-114, 1980.
- 2) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋：肝細胞癌の早期診断法. ウィルス肝炎から肝細胞癌へ（服部 信編）, 第2版, 309-328, 癌と化学療法社, 東京, 1982.
- 3) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al: Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by Actinomycetes. *J. Antibiotics* **29**:97-99, 1976.
- (9) 文頭は、はじめにではじまり、おわりにで結ぶ。
- (10) 論文は要旨－はじめに－（対象－方法－成績）－考按－おわりに－文献－表－図の説明－図の順に原稿を構成して下さい。図および表には文中に出る順番に番号を付して下さい。
- (11) 項目は次のような記号を用います。
- I. …… 1. …… 1) ……a
- (12) 原稿には表紙を付し、表題、著者名、所属、機関名、原稿枚数、図表点数を明記して下さい。

一般研究助成者一覧(発刊年度)

- 1981 浅野長一郎 (九州大学理学部)
(1卷) 天木 一太 (日本大学医学部)
加藤 哲郎 (秋田大学医学部)
関口 守正 (東京大学医科学研究所)
寺尾 榮夫 (東京都立駒込病院)
野本亀久雄 (九州大学医学部)
母里 知之 (東海大学医学部)
吉田 修 (京都大学医学部)
- 1982 浅野長一郎 (九州大学理学部)
(2卷) 海老名卓三郎 (東北大学医学部)
小山 博記 (大阪府立成人病センター)
友田 豊 (名古屋大学医学部)
新島 端夫 (東京大学医学部)
藤本 孟男 (愛知医科大学)
松澤 大樹 (東北大学抗酸菌病研究所)
三好 勇夫 (高知医科大学)
- 1983 池田 恵一 (九州大学医学部)
(3卷) 木村 郁郎 (岡山大学医学部)
菅原 克彦 (山梨医科大学)
橘 武彦 (東北大学抗酸菌病研究所)
西平 哲郎 (東北大学医学部)
藤原 大美 (大阪大学医学部)
三橋 重信 (久留米大学医学部)
山本三毅夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1984 大西 克尚 (九州大学医学部)
(4卷) 折田 薫三 (岡山大学医学部)
小磯 謙吉 (筑波大学臨床医学系)
関根 暉彬 (国立がんセンター研究所)
塚田 裕 (北海道大学医学部)
原 泰寛 (国立病院九州がんセンター)
前山 巖 (鳥取大学医学部)
山田 一正 (名古屋大学医学部)
- 1985 犬山 征夫 (慶應義塾大学医学部)
(5卷) 小玉 正智 (滋賀医科大学)
- 東 市郎 (北海道大学免疫科学研究所)
太田 和雄 (愛知県がんセンター)
須賀 昭二 (国立名古屋病院)
高見沢裕吉 (千葉大学医学部)
西 満正 (鹿児島大学医学部)
棟久 龍夫 (長崎大学医学部)
森 武貞 (大阪大学医学部)
涌井 昭 (東北大学抗酸菌病研究所)
井村 裕夫 (京都大学医学部)
古賀 成昌 (鳥取大学医学部)
志田 圭三 (群馬大学医学部)
中西 昌美 (北海道大学医学部)
馬場 恒男 (九州大学生体防御医学研究所)
細川真澄男 (北海道大学医学部)
松田 忠義 (東京都立駒込病院)
- 石引 久弥 (慶應義塾大学医学部)
桑野 信彦 (大分医科大学)
高久 史磨 (東京大学医学部)
螺良 英郎 (徳島大学医学部)
野村 雍夫 (国立病院九州がんセンター)
前田 浩 (熊本大学医学部)
谷内 昭 (札幌医科大学)
- 小野寺時夫 (東京都立駒込病院)
藏本 淳 (広島大学原爆放射能医学研究所)
杉町 圭蔵 (九州大学医学部)
高月 清 (熊本大学医学部)
鶴尾 隆 (癌研・癌化学療法センター)
福西 亮 (愛媛大学医学部)
水落 次男 (東京大学医科学研究所)
- 北村 幸彦 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
小林 利次 (産業医科大学)

- 1985 佐々木琢磨 (国立がんセンター)
(5巻) 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巻) 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腫瘍研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)
(7巻) 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巻) 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)
- 1989 阿曾 佳郎 (東京大学医学部)
(9巻) 今井 浩三 (札幌医科大学)
- 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)
石川 哮 (熊本大学医学部)
岩永 剛 (大阪府立成人病センター)

- 1989 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)
 (9卷) 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 徹 (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)
 奈良 信雄 (東京医科歯科大学医学部) 西村 孝司 (東海大学医学部)
 山下 純宏 (金沢大学医学部) 吉開 泰信 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1993 阿部 力哉 (福島県立医科大学) 大榎 泰亮 (岡山大学医学部)

- 1993 片山 憲特 (聖マリアンナ医科大学)
(13卷) 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)
三角 順一 (大分医科大学医学部)
山脇 成人 (広島大学医学部)
- 1997 西條 長宏 (国立がんセンター研究所)
(17卷) 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
- 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)
宮崎 澄雄 (佐賀医科大学医学部)
吉村 昭彦 (久留米大学生物科学研究所)
神保 孝一 (札幌医科大学)
田中 雅夫 (九州大学医学部)

- 1997 丹後 俊郎 (国立公衆衛生院疫学部)
 (17卷) 中川原 章 (千葉県がんセンター)
 堀井 明 (東北大学大学院医学系研究科)
- 1998 小山 博史 (国立がんセンター中央病院)
 (18卷) 高後 裕 (旭川医科大学)
 巽 典之 (大阪市立大学医学部)
 名川 弘一 (東京大学医学部)
 萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
 不破 信和 (愛知県がんセンター)
 村井 勝 (慶應義塾大学医学部)
 矢守 隆夫 (癌研・癌化学療法センター)
- 1999 井上 俊彦 (大阪大学大学院)
 (19卷) 大瀧 慈 (広島大学原爆放射能医学研究所)
 河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医学研究所)
 高山 哲治 (札幌医科大学)
 土田 正則 (新潟大学医学部)
 万代 昌紀 (京都大学医学部)
 森脇 久隆 (岐阜大学医学部)
 渡邊 武 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2000 井上 正樹 (金沢大学医学部)
 (20卷) 河野 文夫 (国立熊本病院)
 久保 敦司 (慶應義塾大学医学部)
 佐藤 博 (金沢大学がん研究所)
 中野 修治 (九州大学大学院)
 福本 学 (東北大学加齢医学研究所)
 山口 佳之 (広島大学原爆放射能医学研究所)
 吉田 知之 (東京医科大学)
- 2001 秋山 太 (癌研・癌研究所)
 (21卷) 片野 光男 (九州大学大学院)
 澤津橋基広 (佐賀医科大学)
 田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)
 辻 晃仁 (高知県立中央病院)
 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)
- 手島 昭樹 (大阪大学医学部)
 野田 哲生 (癌研・癌研究所)
 松山 裕 (東京大学大学院医学系研究科)
 烏野 隆博 (大阪府立成人病センター)
 佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
 中島 秀彰 (国立病院九州がんセンター)
 登 勉 (三重大学医学部)
 畠 清彦 (自治医科大学)
 前谷 俊三 (天理よろず相談所医学研究所)
 安元 公正 (産業医科大学医学部)
- 大上 研二 (東海大学医学部)
 加賀谷有行 (広島大学医学部)
 真貝 洋一 (京都大学ウイルス研究所)
 田中 淳司 (北海道大学医学部)
 野田 政樹 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
 向田 直史 (金沢大学がん研究所)
 吉貴 達寛 (滋賀医科大学)
- 奥野 清隆 (近畿大学医学部)
 神奈木真理 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)
 小西 文雄 (自治医科大学大宮医療センター)
 田中 紘一 (京都大学大学院)
 樋野 興夫 (癌研・癌研究所)
 松村 明 (筑波大学臨床医学系)
 吉川 秀樹 (大阪大学大学院)
- 東 俊文 (慶應義塾大学医学部)
 小林 国彦 (埼玉県立がんセンター)
 高橋 宗春 (東京大学医学部附属病院)
 玉木 長良 (北海道大学大学院)
 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)

- 2002 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部)
 (22卷) 黄 政龍 (香川医科大学)
 高橋 豊 (金沢大学がん研究所)
 平塚 正弘 (大阪府立成人病センター)
- 2003 上本 伸二 (三重大学医学部)
 (23卷) 神田 善伸 (東京大学医学部)
 河野 浩二 (山梨大学医学部)
 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卷) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター)
 田中 文啓 (京都大学医学部)
 古谷 和久 (愛知県がんセンター)
 森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター)
 (25卷) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院)
 並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院)
 長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院)
 林 慎一 (東北大学医学部)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院)
 (26卷) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター)
 小林 浩 (奈良県立医科大学)
 澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター)
 福岡 和也 (兵庫医科大学)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)
 (27卷) 馬屋原健司 (癌研・有明病院)
 篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院)
 高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院)
- 2008 掛地 吉弘 (九州大学大学院)
 (28卷) 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)
- 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)
- 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)
 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)

- 2010 東 治人 (大阪医科大学) 石川 剛 (京都府立医科大学)
(30卷) 庄 雅之 (奈良県立医科大学) 楯 真一 (千葉大学大学院)
谷 眞至 (和歌山県立医科大学) 津田 浩史 (慶應義塾大学医学部)
藤原 義之 (大阪大学大学院) 山口 和也 (岐阜大学医学部)
- 2011 江口 英利 (大阪大学大学院医学系研究科) 菊地 栄次 (慶應義塾大学医学部)
(31卷) 堤 莊一 (群馬大学大学院医学系研究科) 藤谷 和正 (国立病院機構大阪医療センター)
本告 正明 (大阪府立成人病センター) 宮田 康好 (長崎大学病院)
宮田 義浩 (広島大学原爆放射線医科学研究所) 元井 冬彦 (東北大学病院)
山下 継史 (北里大学医学部)
- 2012 浦本 秀隆 (産業医科大学) 葛西 和博 (岩手医科大学医学部)
(32卷) 小西 毅 (がん研究会有明病院) 佐藤 康史 (札幌医科大学)
澤木 正孝 (愛知県がんセンター中央病院) 高橋 秀典 (大阪府立成人病センター)
谷岡 真樹 (兵庫県立がんセンター) 本間 尚子 (東京都健康長寿医療センター研究所)
松木 絵里 (慶應義塾大学病院) 村上 英樹 (金沢大学整形外科)
- 2013 井上 啓史 (高知大学教育研究部) 沖 英次 (九州大学病院)
(33卷) 河合 憲康 (名古屋市立大学大学院医学研究科) 北郷 実 (慶應義塾大学医学部)
黒川 幸典 (大阪大学大学院医学系研究科) 笹田 哲朗 (久留米大学医学部)
島崎 猛夫 (金沢医科大学総合医学研究所) 種村 匡弘 (呉医療センター・中国がんセンター)
野尻 俊輔 (名古屋市立大学病院) 丸橋 繁 (大阪府立成人病センター)
- 2014 木下 学 (大阪府立成人病センター) 小坂 威雄 (慶應義塾大学医学部)
(34卷) 小西 毅 (がん研究会有明病院) 末原 義之 (順天堂大学医学部)
高橋 信 (東北大学加齢医学研究所) 谷内 恵介 (高知大学医学部附属病院)
富田 直人 (横浜市立大学大学院医学研究科) 中前 博久 (大阪市立大学大学院医学研究科)
南谷 泰仁 (東京大学医学部附属病院) 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院)
- 2015 石山 博條 (北里大学医学部) 板野 理 (慶應義塾大学医学部)
(35卷) 里井 壯平 (関西医科大学) 白石 治 (近畿大学医学部)
高張 大亮 (がん研究会有明病院) 内藤 立暁 (静岡県立静岡がんセンター)
西田 純幸 (大阪大学医学部附属病院) 林 洋光 (熊本大学大学院生命科学研究部)
水島 恒和 (大阪大学大学院医学系研究科)

がん治療のあゆみ 第36巻

平成29年 3月25日 印刷
平成29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、著作者および出版者の権利の侵害になりますので、予め小社の許諾を求めて下さい。