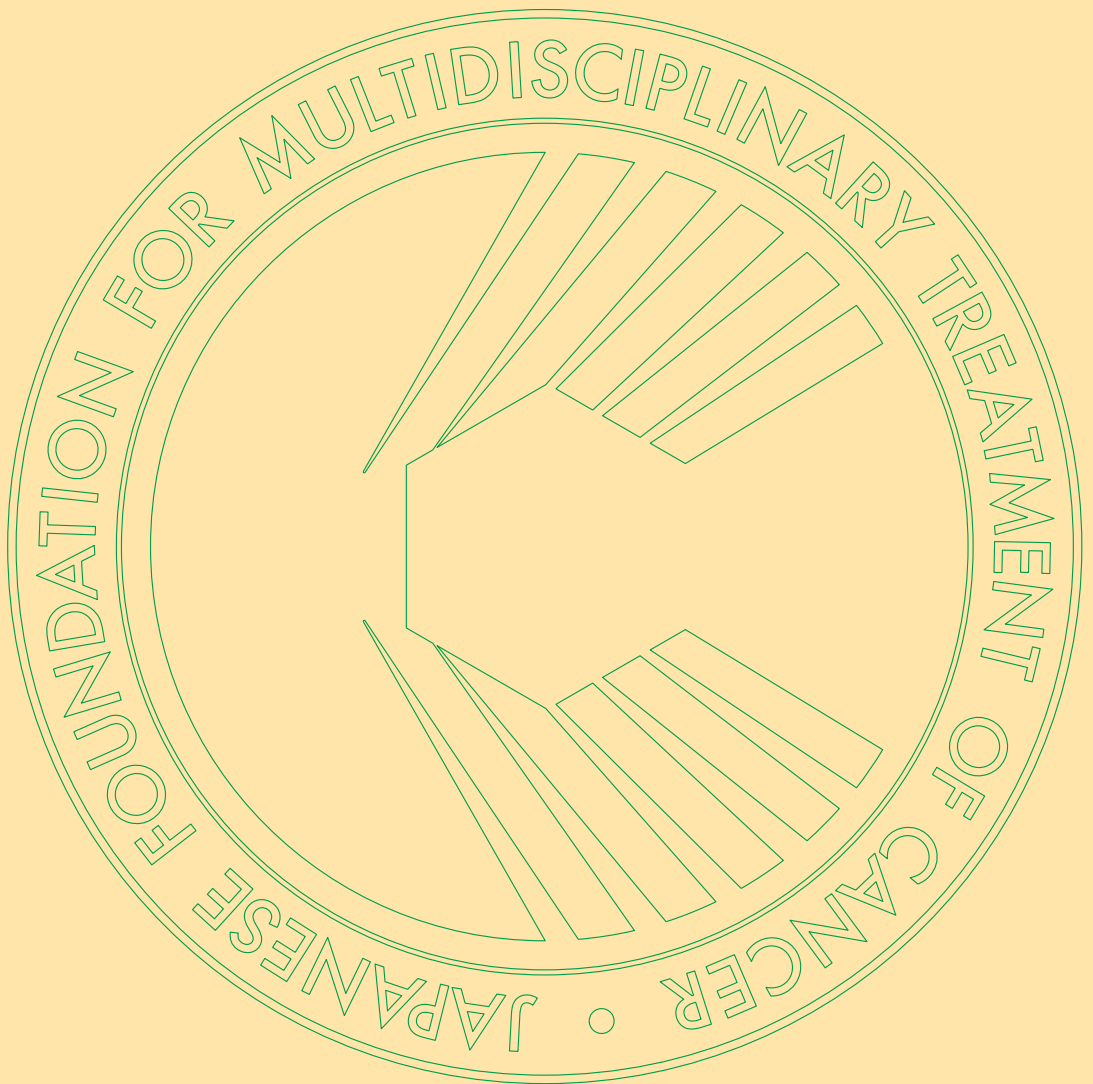


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2010/第30回一般研究助成



30

財団法人 がん集学的治療研究財団

第30巻、発刊で思うこと、感じることなど

理事長 佐 治 重 豊

本日、お届けした冊子、「がん治療のあゆみ」第30巻は、同時に、がん集学的治療研究財団設立30周年を意味する記念誌で、財団の歴史書でもある。即ち、1980年の財団設立以来、初代理事長の梶谷鑽先生、二代目理事長の井口潔先生の弛まぬ努力で本事業が継続され、中断されることなく30年を迎えることができた訳で、先達の努力に対し心から敬意を表し、謝辞を述べたい。同時に、当財団の一般研究に応募頂いた総計、1977課題の申請者と選考委員会の厳正な審査で選ばれた423課題の受賞者に対し深謝申し上げます。特に、受賞された先生には研究成果発表のため1年後に再度上京頂き、その内容を執筆・投稿頂いた訳でありますので、その協力に対し心から敬意を表させていただきます。また、この間、一般研究選考委員会の富永委員長はじめ各委員の先生や、理事始め関係各位の先生方に対しても心から深謝申し上げます。

この30年を回顧しますと、設立当初は日本経済の成長期で、多額の寄付金と利息収入で研究助成事業も潤沢に運用できましたが、その後、バブル崩壊とともに寄付金収入が激減し、同時に政府の低金利政策の影響を受け、助成金額と受賞者数を減らさざるを得ず、監督官庁からも本事業の廃止を勧告された暗黒の数年を経験しました。所謂、失われた10年ではありますが、その影響は現在も尾を引き、改善の兆しは遠いかも知れません。

一方、研究環境面でも、医療のグローバル化で、基礎医学から臨床中心の欧米型医学教育に変更され、同時に厚生労働省を中心とした新卒後臨床研修制度の導入で、医学部と医局制度の崩壊が始まり、学位取得（研究）より専門医取得（臨床）が優先され、大学（研究）離れが加速しました。その結果、研修医は大学病院から市中病院へ移行し、研修終了後も大学復帰（研究生活）の意欲が生まれず、大学では研究はおろか学生教育にも支障を来すほどの深刻な医師不足を惹起しています。この影響は、財団の一般研究助成事業にも影を落とし、応募数の減少と内容の低下傾向が指摘され、グローバル観点からも日本発の論文投稿数の減少を招き、falling behind が危惧されています。

医療は、本来、臨床中心の経験医学（Narrative based medicine, NBM）と基礎研究で得られた知識（Translational research, TR）との両輪で発展するため、当財団の研究助成事業によるTR部分の支援は極めて重要で、その意義は大きいと理解しています。この意味で、財団の臨床試験もTR面で論理的に裏付けされた内容を重視し、その成果を付随研究の部分で補充・反映し、学際面でのEBM確立を目指して努力しています。

ところで、近未来的課題に「臨床試験のグローバル化」があり、多国間臨床試験の重要性和実施への可能性を探索する時期を迎えています。時あたかも、第9回アジア臨床腫瘍学会が日本で20年振りに開催され、その中にSymposium 4 ; The present status and the future perspectives of Inter Group Study in Asian countries が企画され、主催大学から「アジアにおける抗が

ん剤を用いた Global Inter-group Study の現況と展望に関する研究」が一般研究助成として応募されました。これは、従来の課題と若干趣旨が異なりますが、将来、当財団で多国間臨床試験を計画した際の問題点などで示唆が得られると考え、特別枠での採用となりました。この成果から、近い将来アジアでの多国間臨床試験を展開できればと考えています。

なお、各研究内容は、選考委員や出席理事の厳正な評価に基づき採点の上、札幌がんセミナー或いは広島がんセミナーの演者として推薦してきました。勿論、両セミナーの主題により、採否は異なりますが、平成23年2月12・13日の札幌がんセミナーへは慶應義塾大学薬学部の服部豊先生に「サリドマイドを用いた、多発性骨髄腫に対する自家造血幹細胞移植後の維持・強化療法」を発表頂く予定でしたが、公務多忙でキャンセルになりました。一方、広島がんセミナーへは埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科の佐治重衡先生に「Phase II study of neoadjuvant Exemestane for 24 weeks in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer ; (JFMC34-0601)」を平成22年10月31日に発表頂きました。

本冊子は、平成21年度一般研究助成者の研究成果8課題をまとめたものでありますが、日常臨床で超多忙の中で執筆頂いた訳で、受賞者各位に心からお礼を申し上げます。なお、分野別では、臓器別癌種で、膵癌と卵巣癌が各2題、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌が各1題と多彩で、治療内容からも癌局所療法、進行がんや術後補助療法としての新規抗がん剤を含めた治療効果などと豊富な内容で執筆されています。是非、熟読頂きご批判など賜れば幸いです。

最後に、平成22年12月3日の贈呈式には、厚生労働省大臣官房参事官の木村博承先生と近畿大学名誉学長、野田起一郎先生に、大変ご多忙の中ご臨席賜り、ご祝詞を頂きました。併せて心からお礼を申し上げます。また、当財団としては、この一般研究助成事業が悩めるがん患者さんの福音のため貢献できますことを祈念し、今後とも益々のご支援、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23年3月吉日

選考経過報告

一般研究助成選考委員会

委員長 富永祐民

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

今回ここに収録された論文は、平成21年度に採択された8課題の研究の成果であって、いずれもがん集学的治療に向かって重要な貢献を期待し得るもので、今後この助成が契機となってこれらの研究の一層の進展を心から祈るものである。

平成21年度におけるこの研究助成は、患者に優しい癌薬物療法についての治療法の開発研究に範囲を絞り、応募は59課題であった。

平成21年11月12日に一般研究助成選考委員会を開催、慎重かつ厳正な審査の結果、8課題が採択された。

本財団は集学的な研究を目的としているので、今後これらの研究から臨床試験に結びつく研究に発展することを期待したい。

終りに臨み、ご多忙の中、選考のため多大の労を賜った選考委員の皆様には厚くお礼申し上げますとともに、ここに立派な成果をあげられた8名の研究者の皆様に対して、心からの感謝を捧げ、今後ますますのご研究の進展を希望する。

がん治療のあゆみ 目次

第30巻、発刊で思うこと、感じることなど	理事長 佐 治 重 豊
選考経過報告	一般研究助成選考委員会・委員長 富 永 祐 民
●浸潤性膀胱癌に対する「血流閉塞バルーン付カテーテルによる 抗癌剤動注 (BOAI) + 血液透析 (膀胱灌流後抗癌剤除去)、 および放射線療法：“OMC-regimen”」の治療効果	東 治 人 …… 1 大阪医科大学
●肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 (RFA) 後 ナイーブ T 細胞療法の再発予防効果に関する 第 II 相臨床試験	石 川 剛 …… 9 京都府立医科大学
●膀胱癌術後予後向上を目指した新規補助化学療法の確立	庄 雅 之 …… 17 奈良県立医科大学
●再発卵巣癌・腹膜癌に対する gemcitabine-irinotecan 併用療法 による tumor dormancy therapy の有用性 —臨床第 I / II 相試験、中間報告—	楯 真 一 …… 23 千葉大学大学院
●切除不能膀胱癌に対する塩酸ゲムシタピンと Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2 (VEGFR2) 由来エピトープペプチドを併用した免疫化学療法の確立	谷 真 至 …… 31 和歌山県立医科大学
●薬剤耐性再発卵巣癌に対する ゲノム薬理学的診断に基づいた個別化医療の開発 —患者に優しい多剤併用療法を目指して—	津 田 浩 史 …… 37 慶應義塾大学
●切除不能進行再発胃癌に対する新たな免疫化学療法の開発	藤 原 義 之 …… 45 大阪大学大学院
●アジアに於ける抗がん剤を用いた Global Inter-group Study の現況と展望に関する研究 —第 9 回アジア臨床腫瘍学会での取り組み—	山 口 和 也 …… 53 岐阜大学
研究経過報告書執筆要項 一般研究助成者一覧 (発刊年度)	

浸潤性膀胱癌に対する「血流閉塞バルーン付カテーテルによる 抗癌剤動注 (BOAI) + 血液透析 (膀胱灌流後抗癌剤除去)、 および放射線療法: "OMC-regimen"」の治療効果

東 治人*

要旨 浸潤性膀胱癌に対する新規膀胱温存療法「OMC-regimen」の治療効果を検討した。OMC-regimen は、1) 血流閉塞用バルーンが付属したカテーテルを用いて、極めて高濃度の抗癌剤を腫瘍部位に送達し、2) また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して血液透析を行い、膀胱灌流後の非蛋白結合型シスプラチン（分子量約300で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去できる）を濾過することによって、全身の副作用を殆ど認めず、3) さらに膀胱局所に放射線治療を加えることによって、高い放射線増感作用を有する高濃度のシスプラチンとの相互作用により極めて高い殺細胞効果がもたらされる画期的な治療法である。本治療は、元来高齢者が多く、全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない膀胱癌患者に対しても根治の可能性をもたらす極めて臨床的に有用な治療であり、今回の助成金を本治療法のさらなる発展に有効に活用した。

はじめに

表在性（非筋層浸潤型）膀胱腫瘍の治療においては、内視鏡手術の技術革新とともに飛躍的に進歩し、現在では患者のほとんどが、内視鏡による経尿道的手術にて良好な治療効果を得られている。しかし、腫瘍が筋層内に浸潤する浸潤性膀胱癌では、膀胱を摘除する、“根治的膀胱全摘術”が標準治療である。膀胱は、蓄尿と排泄という重要な機能を担っている臓器であり、体内に1つしか存在しないため、膀胱を摘除すると、通常術後ストーマ設置を余儀なくされ、患者のQOLは著しく低下する。近年、回腸や結腸などの腸管組織を利用して体内に代用膀胱を造設する膀胱再建術が行われるようになり、術後のQOLは徐々に向上しているが、こうした術式は手術時間が長く、また膀胱癌患者の大部分は60~70歳代であることから、適応となる患者は限られているため、その成果はまだ満足のものではない。また、こうしたリスクとQOLの低下を覚悟して膀胱全摘術を施行しても、術後局所再発やリンパ節転移や、肺などへの遠隔転移をきたす症例が少なくなく、浸潤性膀胱癌患者全体の約50%が死亡する¹⁾²⁾。

*大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座 泌尿器科学教室

これまで、多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療を施行してきたが、いずれの試験も膀胱全摘術を凌ぐものではなかった。³⁻⁷⁾ これらの状況から、膀胱摘除を行わずに治療する“膀胱温存療法”を開発することは、浸潤性膀胱癌に対する治療において非常に重要であると考えられる。

対象, および, 方法

15年前から局所浸潤性膀胱癌症例を対象として、「バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI) によるシスプラチン投与と血液透析とを併用する集学的治療 “OMC-regimen”」を施行し、治療効果を検討した。治療方法の詳細を下記に、および、概略を図1に示す。

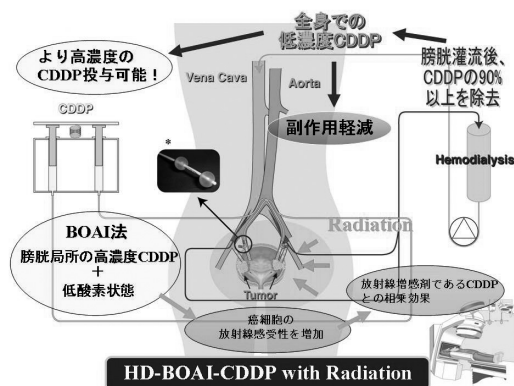


図1 バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI) によるシスプラチン投与と血液透析とを併用する集学的治療 "OMC-regimen"の概略図

(1) 経尿道的腫瘍切除 (TUR-BT)

組織型、および、ステージを確定する意義に加えて、腫瘍を可及的に切除することが治療成績を向上させる。

(2) バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 Baloon occluded arterial infusion (BOAI)

4L-DB catheter の設置：両側浅大腿動脈アプローチで6Fr4-lumen balloon catheter (4L-DB catheter) を挿入する。この後、デジタルサブトラクション血管造影法にて、造影剤が両側上殿動脈に流入していないこと、両側内腸骨動脈に逆流していないこと、および、両側膀胱動脈また膀胱動脈からの腫瘍血管を鮮明に描出することを確認する (図2)。

シスプラチン動脈内投与：シスプラチン100mg を 3-way manifold を介して左右両側の 4L-DB catheter に均等に配分させ、1時間かけて局所注入する。

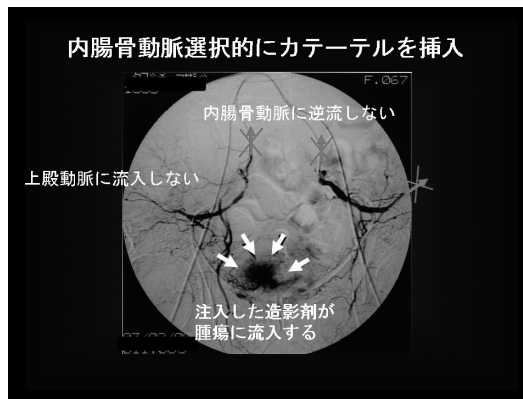


図2 デジタルサブトラクション血管造影

(3) 血液透析によるシスプラチン除去法

ダブルルーメン・カテーテル（サイズ12Fr.）を下大静脈に留置して、動脈内シスプラチン投与と同時に、投与開始から2時間にわたり血液透析を行う。

(4) 放射線療法

照射は排尿直後に10MV X線を使用して前後左右4門照射で行う。照射範囲の目安は上縁-第5腰椎下縁，下縁-閉鎖孔下縁，左右-腸骨 rim + 2 cm 程度となる。上記の計画にて50Gy/25分割/5週照射後はCTVを膀胱全体のみに変更してさらに10Gy/5分割/1週を追加する。

(5) 治療効果の判定

評価項目は、試験群において第8週の時点で、腫瘍原発巣，および周辺組織の経尿道的切除（TUR-Bt）を再度実施し，さらに尿細胞診，骨盤部のMRIスキャンとCTスキャンを行って治療の奏効率を検討する。効果判定基準は，RECIST 規準に従う。

成 績

(1) 治療効果

臨床病期 T3 以下の症例では90%以上に（T2 では95%以上）腫瘍の著効（CR）が得られ，現在まで病変の再発や転移を認めていない（治療完了後の追跡期間，平均165週間，範囲21～636週，第1～第3四分位 [Qu] = 31～272）。図3に本治療法（限局癌症例，および，T4，N+症例）と，膀胱全摘術におけるそれぞれの生存率を，また，図4に治療前後の膀胱鏡，および，MRI像を示す。組織学的に尿路上皮癌でステージT3以下の限局癌症例では著明な効果が認められたのに対して，腺癌，扁平上皮癌などの尿路上皮癌以外の組織型，あるいは，ステージT4や，リンパ節転移を有する症例では，十分な治療効果が得られず（表1，2），今後の検討が必要と思われた。

浸潤性膀胱癌に対する「血流閉塞バルーン付カテーテルによる抗癌剤動注 (BOAI) + 血液透析 (膀胱灌流後抗癌剤除去)、および放射線療法: "OMC-regimen"」の治療効果

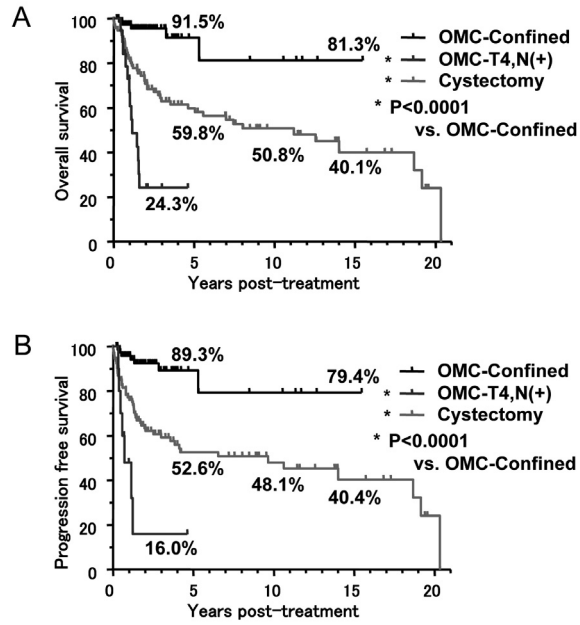


図3 本治療法 (限局癌症例, および, T4, N+症例) と, 膀胱全摘術における生存率

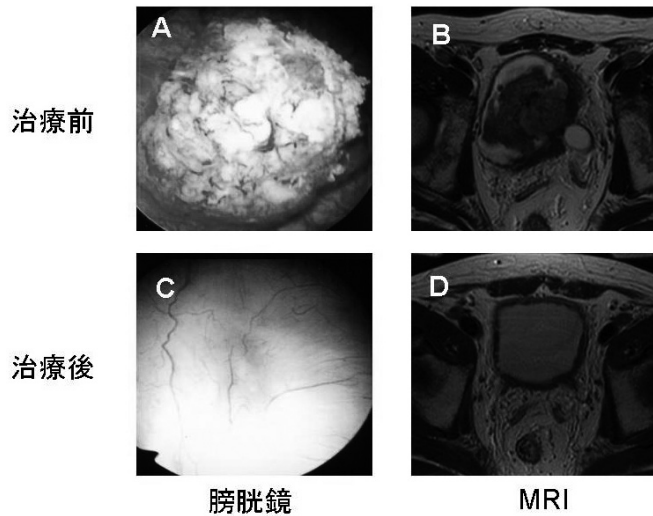


図4 治療前後の膀胱鏡、および、MRI像

表1 Cox 回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable : 連続変数

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率, 全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Odds Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

(2) シスプラチンの除去率

血液透析実施前, および, 血液透析実施後の血清中遊離 (蛋白質非結合型) プラチナと血清中総 (蛋白質非結合型 + 蛋白質結合型) プラチナの濃度を血液透析開始後30, 60, 120分の時点で測定し, 各測定時点において, 血液透析によって除去された血清中遊離プラチナと血清中総プラチナの比率を計算した。シスプラチンの動脈内投与中に実施した血液透析によって, 蛋白質非結合型プラチナの約95%が (BOAI法の開始後60分以内に) 除去され, シスプラチンの投与量による除去率の違いもみられなかった (表3)。遊離プラチナの濃度は血液透析の開始から120分以内に0.02 μ g/mL未滿に減少し, 検出限界を下回った。総プラチナの除去率は遊離プラチナほど高くはなかったものの, BOAI法によるシスプラチン投与の施行中にその60%超が除去され, 投与量による違いもみられなかった。

表3 血液透析によるシスプラチン除去率

時間 (分)	遊離シスプラチン濃度			総シスプラチン濃度		
	透析前 (μ g/ml)	透析後 (μ g/ml)	除去率 ratio (%)	透析前 (μ g/ml)	透析後 (μ g/ml)	除去率 ratio (%)
30	2.44 \pm 0.28	0.11 \pm 0.05	95.3 \pm 2.48	4.01 \pm 0.55	1.45 \pm 0.42	64.1 \pm 6.92
60	2.98 \pm 0.48	0.13 \pm 0.06	95.6 \pm 2.42	5.40 \pm 0.55	1.97 \pm 0.69	64.0 \pm 10.7
120	ND	ND	ND	1.79 \pm 0.26	1.14 \pm 0.23	36.6 \pm 7.64

ND: 測定感度以下

考 察

本治療法の注目すべき特徴は1) BOAI法と血液浄化法を併用することにより、きわめて高濃度のシスプラチン膀胱部領域に送達されることに加え、BOAI法による低酸素状態が癌細胞の抗癌剤感受性を増加させ、放射線増感作用とあいまって、極めて高い殺細胞効果が発現すること、そして、2) シスプラチン投与と同時に血液浄化を併用することにより全身性の副作用を殆ど認めないこと、の2点である。シスプラチンは、投与後血中の蛋白質に結合しその抗腫瘍活性は速やかに減少する(抗腫瘍活性は蛋白質非結合型として発揮する)。シスプラチンの半減期は通常60分未満であり、投与後4時間で検出限界を下回る程度まで減少するため、シスプラチン投与後直ちに蛋白質非結合型のプラチナを除去すれば、全身性の副作用が著しく減少し、選択的動脈内投与を受ける患者にとって非常に有益であると考えられる。本治療法は、腫瘍部位を通過した直後にシスプラチンを効率的に除去できるように、両側総腸骨静脈に留置した透析用カテーテルを介して血液透析を行っている。蛋白質非結合型シスプラチンの分子量は約300であり、これはクレアチニンと同程度であるため、血液透析を施行することによりきわめて効率的にシスプラチンを除去できる。また、膀胱の解剖学的位置と血流支配も、シスプラチンの効率的な除去に大きく貢献している。膀胱は骨盤底部に位置しているため、膀胱動脈から膀胱に流入し、腫瘍を灌流した後のシスプラチンは、大部分が両側総腸骨静脈を介して下大静脈に流入する。こうして、内腸骨動脈、膀胱、両側総腸骨静脈によって比較的閉鎖した回路が形成されることによって、抗癌剤は効率的に除去される。実際、開始から120分後までに遊離プラチナの濃度は検出限界を下回る程度まで減少している(表3)。

これまで、我々は本治療法を用いて、これまで90例以上の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない。⁸⁻¹⁰⁾これらの結果は、本治療法が、尿路上皮癌を組織型とする限局性浸潤性膀胱癌患者にとって極めて良い適応であり、今後、限局性浸潤性膀胱癌治療の第一選択として考慮されうることを示唆する所見である。また、本治療法のもう一つの特徴である“抗癌剤投与後、全身性の副作用をほとんど認めない”ことに関して、「最高齢98歳でも全く問題なく治療を完遂することが可能であった」こと、および、「血清クレアチニン値が1.5以上である腎機能低下症例に対しても腎障害の増悪を殆ど認めず治療の完遂が可能であった」ことは、本治療法が年齢、腎機能低下、および、全身状態その他の理由で、“通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法”であることを示唆する所見である。元来高齢者が多く標準的治療が侵襲の強い膀胱全摘術であることから、姑息的な治療に留めるか、あるいは治療を断念することも少なくなかった浸潤性膀胱癌に対して、本治療法は、膀胱全摘を適応とする患者に対する膀胱温存治療というのみならず、これまで、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能である症例に対しても根治を考慮に入れた治療ができるという点で臨床的

に極めて有用な優れた治療法であると思われる（入院期間が3 - 4日と短く，長期入院が困難な症例にも適応可能である点も，臨床的に非常に画期的である）。

おわりに

現在，本治療法は高度医療認可のもとで有効性と安全性を確認すべく多施設共同臨床試験を予定している。今後，さらなる治療成績の向上とデータの蓄積を重ね，より多くの症例に適用可能となるよう，保険適応獲得を目標に尽力する所存である。

文 献

1. Cookson, M. S. : The surgical management of muscle invasive bladder cancer : a contemporary review. *Semin Radiat Oncol*, **15** : 10, 2005
2. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E. et al. : Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, **59** : 225, 2009
3. Shipley, W. U., Prout, G. R. J., Einstein, A. B. et al. : Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA*, **258** : 931, 1987
4. Tester, W., Caplan, R., Heaney, J. et al. : Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer : results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.*, **14** : 119, 1996
5. Shipley, W. U., Winter, K. A., Kaufman, D. S. et al. : Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy : initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.*, **16** : 3576, 1998
6. Kaufman, D. S., Winter, K. A., Shipley, W. U. et al. : The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06 : phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*, **5** : 471, 2000
7. Hagan, M. P., Winter, K. A., Kaufman, D. S. et al. : RTOG 97-06 : initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, **57** : 665, 2003
8. Azuma, H., Kotake, Y., Yamamoto, K. et al. : Effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of cisplatin and hemodialysis with concurrent radiation for locally invasive bladder cancer. *Am J Clin Oncol*, **31** : 11, 2008
9. Azuma, H., Yamamoto, K., Inamoto, T. et al. : Total Cystectomy Versus Bladder Preservation Therapy for Locally Invasive Bladder Cancer : Effect of Combined Therapy Using

Balloon-Occluded Arterial Infusion of Anticancer Agent and Hemodialysis With Concurrent Radiation. *Am J Clin Oncol.*, **12** : 592, 2009

10. Azuma, H., Inamoto, T., Ibuki, N. et al. : Novel bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer : combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *Int J Oncol*, **37** : 773, 2010

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法（RFA）後 ナイーブT細胞療法の再発予防効果に関する 第Ⅱ相臨床試験

石川 剛、古倉 聡、吉川 敏一^{*,**}

要旨 これまでのがんに対する養子免疫療法の際使用される細胞はすべて分化したリンパ球が用いられてきたが、分化したリンパ球よりも、ナイーブTリンパ球のような未分化なリンパ球の方が、in vivoにおいてはより高い抗腫瘍効果を示すことが報告された。最近、ヒトフィブロネクチン組み換え蛋白である RetroNectin を、抗CD3抗体を用いたリンパ球拡大培養時に加えると、高い培養効率とともに、有意に高いナイーブTリンパ球含有率を示すことが報告された。我々はこの技術を利用し、RetroNectin誘導Tリンパ球療法の第Ⅰ相臨床試験を行い、その安全性を確認した後、肝細胞癌 RFA 後の再発予防効果を検討する第Ⅱ相臨床試験を平成22年7月より開始している。現在、症例集積中であるが、この試験により本治療法の肝細胞癌再発予防に対する有効性が証明されれば、肝細胞癌患者の予後改善に大きく貢献することが期待される。

I. はじめに

肝細胞癌は根治的治療後においても極めて高率に再発を来とし、再発率は年率15～20%程度で、5年後には約80%の症例で再発が見られ、多くの症例では肝細胞癌再発が死亡原因につながっている。この再発様式には治療時にすでに画像診断では診断されなかった肝内転移が増大して顕在化する肝内再発と、全く別の新たな発がんによる多中心性発がんによるものがある。肝細胞癌根治的治療患者の予後改善のためには、こうした再発を如何に抑制するかが重要であり、種々の再発抑制法が試みられているが、再発予防に関する治療で、無作為化比較試験（RCT）により有効性が証明されているのはインターフェロン¹⁾、非環式レチノイド²⁾、養子免疫療法（ACT）³⁾だけである。インターフェロンの再発予防効果に関する RCT では、予防効果がなかったとする報告⁴⁾もある。非環式レチノイドに関しては、現在、初発ならびに初回再発の肝細胞癌根治症例を対象に2次発癌抑制を目的とした臨床介入試験（第Ⅱ相試験）が全国多施設で進行中である。

* 京都府立医科大学 消化器内科学

** 同 がん免疫細胞制御学

ACTについては、CD3-LAK療法による根治的外科切除後の再発予防に関する報告があり³⁾、ここでは155例を細胞療法施行群（CD3-LAK）と無治療群にわけてランダム化比較試験が行われ、4.4年のフォローアップ期間中央値で各群の再発率はそれぞれ59%、77%で、細胞療法群において再発リスクが軽減したことが報告されている。この試験では、術前に患者より末梢血採血を行い、そこから分離した単核球（PBMC）をinterleukin-2とCD3抗体で2週間刺激・培養した細胞を試験細胞として使用し、術後2、3、4、12、24週後の計5回細胞療法を施行し、その後経過観察し再発の有無を各種検査で評価している。なお、この試験では全生存率の改善は得られない結果であった。

CD3-LAKも含め、これまでのACTにおいて用いられてきた移入細胞は、成熟・分化した活性化リンパ球であったが、このような分化した細胞よりもより未分化なリンパ球の方が、担癌生体内での生存能（IL-2高産生、長いtelomere、pro-apoptotic分子の低発現）、リンパ節への高い集積能（CCR7などのホーミング分子が高発現）さらに抗原刺激後の高い増殖能（補助刺激分子の高発現）の点から、優れた移入細胞であることが動物モデルを用いた検討で証明されている⁵⁾。しかし、未分化Tリンパ球を用いるACTのヒトへの応用においては、従来の培養方法では、十分量のナイーブTリンパ球を得られないことが問題であった。ヒトフィブロネクチン組み換え蛋白であるRetroNectin（図1）を用いたリンパ球拡大培養においては、高い培養効率とともに、有意に高いナイーブTリンパ球含有率を示すことが報告された⁶⁾。

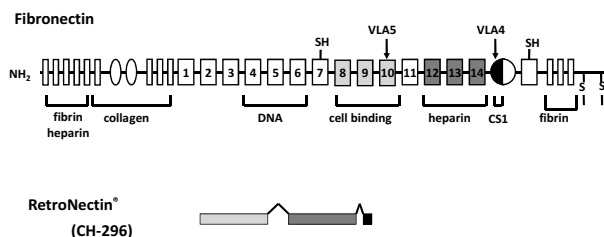


図1 RetroNectinの構造

そこで、RetroNectin誘導Tリンパ球を用いたACTの安全性を確認する目的で、再発・進行消化器癌および肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験を行い（表1）、その安全性を確認した。この結果をもとに、RetroNectin誘導Tリンパ球療法（RIT）の有効性と安全性を検討するため、本研究を計画した。

表1 第Ⅰ相臨床試験登録症例と投与細胞数

投与細胞数	症例	
コホート1 1.0 × 10 ⁹	51 男	結腸癌
	61 男	肺癌
	60 男	胃癌
コホート2 3.0 × 10 ⁹	71 女	直腸癌
	61 女	総胆管癌
	75 男	肺癌
コホート1 9.0 × 10 ⁹	48 男	肝臓癌
	43 男	肝内胆管癌
	53 男	直腸癌

II. 対象と方法

前治療のない、ラジオ波焼灼術（RFA）で根治の期待できる初発肝細胞癌を対象とした。適格基準と除外基準を表2に示す。

表2 適格基準および除外基準

適格基準
1 組織学的または臨床的 ^{※1} に肝細胞癌と診断された初回治療例で、根治的RFAが見込める症例 ^{※2} （肝動脈塞栓療法〈TACE〉の併用は可とする）
2 上記病名を告知されている症例
3 登録日時点の年齢が20歳以上、80歳未満の症例
4 Performance Status(ECOG版)が0-2の症例
5 Child-Pugh A/Bの症例
6 以下の臨床検査基準を満たし、骨髄、肝臓および腎臓といった主要臓器機能が保たれている症例
a.白血球数2000/mm ³ 以上、10000/mm ³ 以下
b.血小板数50000/mm ³ 以上
c. ASTおよびALT 150IU/L以下
d. T-Bil 3.0mg/dl以下
e. Cr 1.5mg/dl以下
7 本試験について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人による同意が文書で得られた症例
^{※1} 造影CTまたはMRIで動脈相で腫瘍濃染を認め、門脈相または平衡相で周囲肝実質より低吸収となる病変
^{※2} 基本的には3cm、3ヶ以内の肝細胞癌で、部分的にも根治的RFAが可能と主治医が判断した症例
除外基準
1 コントロール不良な感染症を有する症例
2 治療を必要とするアレルギーまたは自己免疫疾患を有する症例
3 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、6ヶ月以内の心筋梗塞、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する症例
4 再発評価のために必要な造影CTや造影MRIが造影剤アレルギー、腎機能障害などのために行えない症例
5 活動性の重複癌を有する症例（局所治療により治癒と判断されるcarcinoma in situまたは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない）
6 重度の薬剤過敏症の既往歴を有する症例
7 重度の精神障害を有する症例
8 妊娠中、授乳中の症例
9 HIV、HTLV-1感染を有する症例
10 その他、実施責任医師または実施担当医師が不適当と判断した症例

1) 試験概要

図2に示すように、適格と判定された患者は仮登録を行った後、末梢血採血を行い培養Tリンパ球の調製を開始する。仮登録後、肝腫瘍巣に対してRFAを行い、1週間後に造影CT（MRI）を行い、残存が疑われた場合、追加のRFAを行う。追加RFAが施行された際は、再度1週間後に造影CT（MRI）を行う。最終のRFA施行8週間後の造影CT（MRI）にてRFAの根治性を評価し、他の部位にも肝細胞癌がないことを確認し、本登録とする。8週間後の画像検査にて残存、他部位に肝細胞癌を認めた症例については、本登録は行わない。投与期間中は、投与毎に有害事象の発現の有無を確認する。各患者の追跡期間は根治的RFA治療後より3年間とし、追跡期間中のCT/MRI画像については、3ヶ月毎、血液検査については2ヶ月毎に行う。表3に示す事項が発生した場合は、臨床試験を中止する。

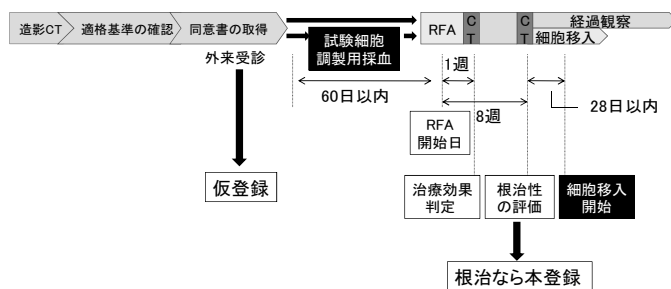


図2 第Ⅱ相臨床試験の流れ

表3 臨床試験の中止基準

1 NCI-CTC ver. 4.0グレードにて非血液毒性のグレード3以上の有害事象発生した場合
2 研究対象者が同意を撤回した場合
3 プロトコル開始後、不適格症例であると判明した場合
4 その他、実施責任医師または実施担当医師が治療の継続が不適切であると判断した場合

エンドポイントは、主要エンドポイントが3年無再発生存割合、副次エンドポイントは、安全性の評価、免疫反応（末梢血サイトカイン産生能、末梢血リンパ球ポピュレーション）、Overall survival, Disease-specific survival とする。

研究期間は、平成22年7月から平成27年3月とし、予定登録症例数は、先行研究の結果を参考に、期待3年無再発生存率を65%、閾値3年無再発生存率を40%と仮定し、 α エラー=0.10、 β エラー=0.20として算出し、脱落症例の存在を考慮し予定登録数は25例とした。

2) 試験細胞の調整

採血により得られた血液より末梢血単核球（PBMC）を分離し、試験細胞の調製を行う。試験細胞の調整に関わる操作はすべて細胞調整室（CPR）で行う。試験細胞（培養T細胞）の調製は、PBMCを予め抗CD3抗体及びRetroNectinを固定化した培養用バッグに移し、IL-2を添加して、培養を開始する。第4日と7日目にIL-2を添加した新しい培地に交換して培養を継続し、第10日に細胞を洗浄・濃縮・回収する。凍結保存用溶液に濁液した後、フローズバッグに移し、投与するまで凍結保存する。

3) 試験細胞の投与と治療スケジュール

試験細胞の投与は、RFAが根治的治療であることを確認した画像検査より4週間以内に行うこととする。品質試験（表4）で全ての試験項目に合格した場合のみ、試験細胞を静脈内投与する。1回あたりの試験細胞投与数は第Ⅰ相臨床試験のコホート2（表1）で投与した 3×10^9 個とし、初回投与後は2週間隔で計6回投与する。

表4 試験細胞品質試験項目および判定基準

1	細胞濃度試験:各投与グループ設定値の70%–130%の範囲内
2	細胞生存率試験:80%以上
3	免疫表現型試験(CD3陽性細胞率):90%以上
4	エンドトキシン試験:15 pg/mL以下
5	無菌試験:適合
6	マイコプラズマ否定試験

Ⅲ. 結 果

平成22年7月2日に第1例目の登録が行われ、平成22年11月時点で4例の登録が行われている。この4例より試験細胞の調整が既に行われ、すべて品質試験(表4)に合格している。このうち2例は、予定された6回の試験細胞投与が終了しているが、これまでのところ試験細胞投与による有害事象は認めていない。現在、症例集積中であり、登録症例数も十分ではないため、中間解析は行っていない。

Ⅳ. 考 按

本研究では、根治的RFAが施行された肝細胞癌症例を対象として、ナイーブTリンパ球を多く含む養子免疫療法であるRITの肝細胞癌の再発予防に対する有効性を検討し、肝細胞癌根治的RFA後の補助療法としての有用性を証明したいと考えている。

本研究でリンパ球の拡大培養に用いたRetroNectinは、ヒトフィブロネクチンの細胞接着ドメイン、ヘパリン結合ドメイン、CS-1領域の3ドメインが直列につながった組み換え蛋白であり(図1)、レトロウイルス、レンチウイルスを用いた造血幹細胞やTリンパ球などへの遺伝子導入過程で、遺伝子を高い効率で導入させる促進物質として遺伝子治療の分野では世界的に汎用されている⁷⁾。このRetroNectinを固相化抗CD3抗体を用いたTリンパ球培養時に加えることで、リンパ球の高い拡大培養率が得られ、またその細胞集団中にはナイーブTリンパ球比率が従来の培養法で培養した細胞集団よりも有意に高いことが報告されている⁶⁾。RetroNectinを用いて拡大培養したTリンパ球集団には、CCR7⁺CD45RA⁺細胞を指標とするナイーブTリンパ球を多く含むが、この方法で得られたナイーブTリンパ球の機能についても、抗原刺激に対するサイトカイン産生能、ケモカインCCL21に対する走化性、抗原に対する反応性、の点において、末梢血中のナイーブTリンパ球と同様の機能を有することが確認されている⁸⁾。したがって、体内に移入されたナイーブTリンパ球は、自身の細胞表面上のCCR7とリンパ節にて産生されるケモカインCCL21の働きにより、効率よくリンパ節に集積し、リンパ節内で樹状細胞などから抗原提示刺激を受けて増殖し、CTL誘導され、生体内で抗腫瘍作用を長期間にわたり発揮することが期待される。

本研究で対象としたRFAによる根治後の肝細胞癌症例の再発様式には、治療時にすでに画像診断では診断されなかった肝内転移が増大して顕在化する肝内再発と、全く別の新たな発が

んによる多中心性発がんによるものがあると考えられている。再発予防に関して、最も多く検討されているインターフェロンについては、活動性肝炎の沈静化や肝線維化を改善し、多中心性発がんを予防する効果は期待できるが、治療時不顕性であった肝内再発巣などの occult cancer には抑制効果は期待できないとの考えもある。しかし、本研究で用いる RIT では、この occult cancer に対しての効果も期待される。本研究では細胞移入は 2 週間ごとに計 6 回施行するが、その効果がいつまで持続するのかは明らかでなく、本研究での主要エンドポイントは 3 年無再発生存割合とした。RIT により根治的 RFA 後の再発を予防できれば、肝細胞癌の予後向上に大きく寄与することは間違いない。本研究で RIT の肝細胞癌の再発予防効果が確認できれば、第Ⅲ相臨床試験の実施をすすめるとともに、がんワクチン療法などとの併用によりさらなる治療効果の増強を図り、進行癌治療への応用の可能性についても検討していきたい。

V. おわりに

今回、新しい細胞療法である RetroNectin 誘導 T リンパ球療法（RIT）による肝細胞癌 RFA 後の再発予防試験を計画し、平成 22 年 7 月より登録を開始している。現時点では、試験実施開始より間もないため登録症例も十分でなく中間解析は行っていないが、これまでのところ安全性の面での問題は起こっていない。今後、症例集積に努め、肝細胞癌再発予防のための新たな治療法として確立できるよう、RIT の可能性を探っていきたい。

最後に、この臨床研究にご理解頂き、ご支援頂い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) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatology*. **32**: 228–232, 2000.
- 2) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med*. **334**: 1561–1567, 1996.
- 3) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. **356**: 802–807, 2000.
- 4) Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, et al: HCC Italian Task Force. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*. **44**: 1543–1554, 2006.
- 5) Gattinoni L, Klebanoff CA, Palmer DC, et al: Acquisition of full effector function in vitro

paradoxically impairs the in vivo antitumor efficacy of adoptively transferred CD8+T cells. *J Clin Invest.* **115** : 1616 – 1626, 2005.

- 6) Yu SS, Nukaya I, Enoki T, et al : In vivo persistence of genetically modified T cells generated ex vivo using the fibronectin CH 296 stimulation method. *Cancer Gene Ther.* **15** : 508 – 516, 2008.
- 7) Garrett E, Garin MI, Miller AR, et al : Enhanced retroviral gene transfer into CML and normal bone marrow, and CML and mobilized peripheral blood CD34+cells using the recombinant fibronectin fragment CH-296. *Br J Haematol.* **107** : 401 – 408, 1999.
- 8) 出野美津子, 榎竜嗣, 加藤郁之進 : レトロネクチン (RetroNectin[●]) と抗 CD3 抗体を組み合わせた新しい T 細胞大量培養技術—T 細胞拡大培養とナイーブ T 細胞集団の形成—. *Biotherapy* **22** : 297 – 302, 2008.

膵癌術後予後向上を目指した 新規補助化学療法的确立

庄 雅之, 野見 武男, 赤堀 宇広, 童 仁, 山戸 一郎,
北東 大督, 川口 千尋, 金廣 裕道, 中島 祥介*

要旨 膵癌治療において肝転移の制御は予後向上には必須である。膵癌補助化学療法として、5FU 大量肝動注 (WHF: 1000mg/m²; 5時間動注) および Gemcitabine (GEM: 1000mg/m²; 30分静注) 週1回併用治療 (WHF+GEM) による Phase II 臨床試験を進行中である。31例に施行し、1年生存率は100%。対照群63例の無再発生存期間は180日であった。また肝転移再発を31例 (49%) に認め、肝再発までの期間は169日であった。一方、WHF+GEM 療法群では、無再発生存期間は449日であった。また肝転移は4例 (13%) のみ認められた。治療中に肝膿瘍を発症した症例は1例のみであった。膵癌に対する5FU 肝動注およびGEM 併用療法の高い治療効果と有用性が示唆された。本治療は外来通院加療が十分に可能であり、QOLを損ねることなく、効果の高い膵癌治療を可能とするものと思われた。

はじめに

膵癌は最も治療困難な悪性疾患の一つである。国内での死亡数は、今なお漸増しており、現在年間2万6千人、癌死の第5位とされている。外科的切除が治癒を期待し得る唯一の治療法であるが、切除率は約20%にすぎない。また切除可能であっても、通常型膵癌に対する外科切除の成績は極めて不良であり、5年術後生存率が約10%にすぎない¹⁻³⁾。一方、最近の化学療法の進歩はめざましく、徐々にではあるが予後の向上もみられている。現在、塩酸ゲムシタビン (以下 GEM) が切除不能膵癌に対する標準治療薬として国内外において広く使用されている⁴⁾⁵⁾。最近、術後補助化学療法としての GEM の有効性も報告されてはいるが、その改善効果は十分ではなく、さらなる治療法の検討、開発が必要である⁶⁾。

膵癌術後においては、肝転移、腹膜転移、局所再発が主な再発形式であるが、中でも肝転移は重要な予後規定因子である。そのため、予後の改善、特に術後早期の成績向上のためには、肝転移制御は必須であると考えられる。当院では、放射線科との緊密な連携の下に、5-FU 大量肝動注 (Weekly high dose 5-FU: 以下 WHF) と GEM 静注併用による術後補助化学療法を計

* 奈良県立医科大学消化器・総合外科

画し、実施している。

対 象

通常型膵癌と病理診断が確定した31例を対象とした。平均年齢63.5 (33-80) 歳。男性19例、女性12例。術式は膵頭十二指腸切除術20例。膵体尾部切除術9例。膵全摘2例。進行度は、UICC-Stage IB2, IIA10例, IIB16例, IV 3例であった。

方 法

I. 肝動注リザーバーシステム

肝動注リザーバーシステムは、術後体調が十分に回復した時点で、放射線科医によって、interventional radiology (IVR) 技術を用いて設置された。治療効果が最大限となること、および有害事象の予防を目的として、コイリング等による血流改変が行われた。すなわち可及的に肝動脈血流の1本化が行われ、胃に分布する血流等が遮断された。セルサイトポートは、下腹部皮下に留置された。

II. 補助化学療法

外来通院にて実施した。来院後に血液検査の確認を行った後、まず放射線科外来にて5時間注入用ポンプDosi-Fuserに5-FU (1000mg/m²) を充填。セルサイトポートに接続し、5-FU動注を開始した。動注開始後に、外来化学療法室にてGEM (1000mg/m²) の静注を行った。GEM終了後に帰宅。あらかじめ自己抜針指導を行い、帰宅後に動注ポンプは抜去され、化学療法終了とした。3投1休を1コースとして、3コース(計9回)まではWHFおよびGEMを併用した。その後の3コース(計9回)はGEMのみ投与した。

III. 肝動注関連合併症の予防

肝動注特有の合併症である肝膿瘍発症予防のために、1コース終了毎に、リザーバーよりの血管造影とCTを同時に行い、血管異常、血流分布、カテーテル位置等を確認した。末梢性肝動脈狭窄をきたした症例については、4週間の休薬期間をおき、再評価の上で治療を再開した。

IV. 動脈血流改変

血流改変を9例に行った。コイリングを行った内訳は、胃十二指腸動脈4、右肝動脈2、副左胃動脈2、右胃動脈2、後上膵十二指腸2、背側膵1、脾動脈1例であった。

V. 有害事象

全身有害事象は比較的軽微であり、外来通院による治療が十分に可能であった。肝動注に伴う合併症として、無症状の末梢性肝動脈狭窄を10例に認め、うち8例は継続したが、2例に休薬を要した。この2例も4週間の休薬後に血管造影再検査にて改善を確認し、化学療法を再開し得た。また治療中の肝膿瘍発生は1例のみで、経皮ドレナージにより保存的に軽快した。

VI. 肝転移抑制効果

術後当院でのCT等の画像診断で再発形式を追跡し得た本治療非施行通常型膵癌切除症例63

例を対照群として比較検討した。対照群では、31例（49%）に肝転移再発を認め、肝再発までの期間は術後169日であった。一方、本治療実施31例においては、現在までに4例（13%）に肝転移を認めるのみで、肝再発までの期間は術後437日であった。

Ⅶ. 予後改善効果

対照群の無再発生存期間が180日であったのに対し、本治療実施例においては、449日と有意に改善がみられている。さらに全生存率においても対照群の1年生存率が60%であったのに対し、治療群では100%であった。

考 察

膵癌治療において、肝転移の制御は予後向上のためには必要不可欠である。これまでも多くの試みがなされてきたが、未だ治療法は確立していない。膵癌は診断時に、すでに肝転移をはじめ遠隔転移が存在したり、原発巣の動脈浸潤等の局所高度進行により、切除不能とされることが多い。そのような切除不能症例において、最近動注化学療法が一部の施設で行われ、その有効性が報告されている⁷⁻¹⁰⁾。当施設の放射線科においても、IVRの高度な技術により、切除不能膵癌に対する治療が、積極的に行われてきた⁷⁾⁸⁾。

一方、最近の膵癌に対する化学療法の進歩はめざましく、以前には経験し得なかったような治療効果が時にみられることもある。現在、国内外においてGEMが標準治療薬として広く使用され、膵癌診療ガイドラインでも遠隔転移を有する膵癌に対する一次化学療法として推奨されている⁴⁾⁵⁾。また日本国内ではS-1が保険適応となり、新たな展開がみられつつある¹¹⁾¹²⁾。術後補助化学療法においても、欧州及び国内の多施設共同試験により、GEMの有用性が最近報告された⁶⁾¹³⁾。しかし、その生存率に対する予後向上は約10%程度に留まっており、さらなる改善が必要であることは明らかである。

当院では、前述のIVRに関する経験と最近のGEMに関する知見をもとに、GEM併用5-FU大量肝動注による治療戦略を考案し、第Ⅱ相臨床試験として実施し、現在その検証を行っている。術後補助化学療法実施においては、患者のQOLを損なう事なく、安全に行い得ることが最も肝要である。本治療法においては、全身的な有害事象は、GEM単独で行った場合とほぼ同等と考えられる。重篤な事象は経験しておらず、ほぼ全て外来通院加療が可能であった。肝動注に関連した合併症で、最も危惧されるは肝膿瘍の発生である。その予防のために、肝膿瘍の原因となり得ると考えられる肝動脈狭窄を早期に発見、診断することに努めている。実際には、肝動注を3回実施する毎にリザーバーよりの血管造影とCTを同時に行い、血管の状態と血流分布を確認した。その結果、10例（32%）に末梢性肝動脈狭窄を指摘し得た。これら大部分の症例では、無症状で、血液検査にも異常はなかった。また治療中の肝膿瘍を1例経験したが、ドレナージにより保存的に軽快した。興味深いことに、これら11例のうち10例が膵頭十二指腸切除術あるいは膵全摘術症例（22例中10例、45.5%）であり、1例のみが体尾部切除術症例（9例中1例、11.1%）であった。明確な機序は不明であるが、前者は胆管空腸吻合を行っており、常に逆行性胆管炎のリスクがあり、感染および炎症をきたし易い状況にあると考えら

れる。従って、膵頭十二指腸切除術あるいは膵全摘症例での肝動注施行にあたっては、特に注意が必要であると思われる。

再発形式を十分に検討し得た対照群63例では、約半数の患者が術後7-8ヵ月で、肝転移をきたした。おそらく切除時すでに、画像ではとらえられない潜在性の微小肝転移があったものと推察される。現在までの解析では、本治療の成績は良好で、特に術後肝転移再発抑制効果は優れていた。この理由としては、これまで報告されている基礎研究の結果からも、GEMを併用することで、肝動注後の肝内5-FU濃度が有意に高められたことが予想される⁽¹⁴⁾。5-FUも1000 mg/m²と高用量を用いており、この併用効果において、潜在性微小肝転移が制御しえたものと考えられる。無再発生存期間および全生存期間も有意に延長しており、特に術後1年生存率は100%を達成している。また、膵癌術後肝単独再発に関しても、本治療による完解例を経験しており、膵癌肝転移に対する制御効果は、既存治療よりも期待できる可能性がある。また、前述の全身の有害事象が少ないことを鑑みると、おそらく肝動注による5-FUは、肝臓での代謝が十分になされ、肝外での血中濃度は肝内と比べると低値であることが推測される。

今後、本臨床試験の結果を十分に解析し、最終的な有用性と問題点を明らかとして、さらなるより良い膵癌治療の確立を目指していく予定である。

おわりに

膵癌に対する5-FU大量肝動注およびGEM併用術後補助化学療法の高い治療効果と有用性が示唆された。リザーバシステムは、外来実施を可能とし、術後患者のQOLを損ねることなく、効果の高い膵癌治療を可能とし得るものと思われた。

文 献

1. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloppel G, Dhaene K and Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* **228**: 508-517, 1998.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoie KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA and Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* **236**: 355-366; discussion366-358, 2002.
3. Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R and Maetani S: A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic can-

- cer. *Surgery* **136** : 1003 – 1011, 2004.
4. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD and Von Hoff DD : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* **15** : 2403 – 2413, 1997.
 5. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG and Benson AB, 3rd : Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma : Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* **20** : 3270 – 3275, 2002.
 6. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B and Riess H : Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* **297** : 267 – 277, 2007.
 7. Tanaka T, Sakaguchi H, Anai H, Yamamoto K, Morimoto K, Tamamoto T and Kichikawa K : Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer : results from a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* **189** : 421 – 428, 2007.
 8. Tanaka T, Sakaguchi H, Sho M, Yamamoto K, Nishiofuku H, Nakajima Y and Kichikawa K : A novel interventional radiology technique for arterial infusion chemotherapy against advanced pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* **192** : W168 – 177, 2009.
 9. Homma H, Doi T, Mezawa S, Takada K, Kukitsu T, Oku T, Akiyama T, Kusakabe T, Miyaniishi K and Niitsu Y : A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* **89** : 303 – 313, 2000.
 10. Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, Tanaka H, Chikamoto A, Nakahara O, Hiraoka T, Ikeda O, Kudo K, Imuta M and Yamashita Y : 5-fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* **30** : 223 – 226, 2005.
 11. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Ishiguro Y, Morizane C, Matsubara J, Furuse J, Ishii H, Nagase M and Nakachi K : A phase I study of combination chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for advanced pancreatic cancer. *Oncology* **69** : 421 – 427, 2005.
 12. Nakamura K, Yamaguchi T, Ishihara T, Sudo K, Kato H and Saisho H : Phase II trial of oral S-1 combined with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* **94** : 1575 – 1579, 2006.
 13. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hattori T, Tanaka M, Shimada M and Kanemitsu K : A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study

- Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* **101** : 908–915, 2009.
14. Correale P, Cerretani D, Marsili S, Pozzessere D, Petrioli R, Messinese S, Sabatino M, Roviello F, Pinto E, Francini G and Giorgi G : Gemcitabine increases systemic 5-fluorouracil exposure in advanced cancer patients. *Eur J Cancer* **39** : 1547–1551, 2003.

再発卵巣癌・腹膜癌に対する gemcitabine-irinotecan 併用療法による tumor dormancy therapy の有用性 —臨床第 I / II 相試験、中間報告—

楯 真一*、碓井 宏和*、平敷 好一郎**、加藤 一喜**、木原 真紀**、植原 貴史*、
錦見 恭子**、山本 憲子**、三橋 暁*、生水 真紀夫*、高橋 豊***

要旨

【目的】 再発を繰り返した卵巣癌・腹膜癌の治療法の確立を目的として gemcitabine-irinotecan (GEM/CPT-11 ; CPTG) 併用療法による tumor dormancy therapy の有用性と安全性に関する中間解析を行った。

【対象と方法】 症例の選択基準は、組織学的に上皮性悪性卵巣腫瘍 (腹膜癌含む) の確定診断が得られ、少なくとも 2 レジメン薬剤投与した患者とした。投与方法は GEM/CPT-11 は 3 週間を 1 コースとして、day 1, 8 で投与し血液毒性に応じて GEM 投与量を増減させ、progression disease が確認されるまで投与を継続とした。

【結果】 既往の化学療法のレジメンの中央値は 3 レジメンであった。本併用療法の投与量の中央値は CPT-11 50 mg/m², GEM 750mg/m²であった。Disease control rate (CR+PR+SD%) は66.7% (95%CI : 42.8%–90.5%) で、全例の Progression free survival の中央値は4.9ヶ月であった。Grade3/4 以上の有害事象は、白血球減少7.9%、好中球減少9.5%、貧血6.3%、血小板減少0.8%であった。

【結語】 本併用療法は non-platinum/taxane レジメンであり、併用療法にも関わらず毒性が軽微のため継続した投与が可能で tumor dormancy therapy に適したレジメンといえる。

はじめに

卵巣がんは、比較的抗がん剤がよく奏功する癌腫である。しかし多くの進行癌症例はたとえ寛解を得られても、その多くは再発・再燃してくる。特にプラチナ抵抗性と考えられている無病生存期間が 6 ヶ月以内の再発卵巣がんに対する化学療法の目的は生存期間の延長と症状の緩和にある。現在、これらの再発卵巣癌に対して使用している薬剤にはドキソルビシン塩酸塩、パクリタキセル、ゲムシタビン、トポテカン、塩酸イリノテカン、エトポシドなどがあげられるが、どの薬剤が特に勝っていたという報告は認められず clinical trials の対象と考えられている。

* 千葉大学大学院医学研究院 生殖機能病態学

** 千葉大学 婦人科

*** 国際医療福祉大学 化学療法研究所附属病院 化学療法部

一方で、高橋らは Tumor dormancy therapy つまりがん休眠療法という概念を提唱している¹⁾。彼らは生存期間の延長に腫瘍の縮小は不可欠ではなく、腫瘍の増殖の抑制のみでも生存期間の延長が得られると考え、腫瘍の増殖よりもむしろ増殖の抑制から生存期間の延長を目指す治療戦略を提唱した。そこで、われわれは stable disease を有効と考える Progression free survival ; PFS の延長を目的としたプラチナ抵抗性再発卵巣癌に対する化学療法の確立が必要と考えた。高橋らの提唱する長期間継続投与が可能で、有害事象の出現における個人差を考慮した個別化最大継続可能量 individualized maximum repeatable dose をテーラード薬剤量とした臨床試験を計画した。

本臨床試験は、2008年10月より登録開始し、千葉大学関連病院の協力のもとすでに2010年4月までに19症例を登録することができた。再発卵巣癌・腹膜癌に対して gemcitabine-irinotecan (GEM/CPT-11 ; CPTG) 併用療法による tumor dormancy therapy の有用性の中間解析を行った。

対象と方法

1. 対象

本臨床試験に対する同意が得られた19例（2008年10月から2010年4月まで）を対象として中間解析をおこなった。なお、本研究は本大学の倫理委員会の承認を得ておこなわれた。

症例の選択基準は、以下の条件を満たすものとした。1. 組織学的に上皮性悪性卵巣腫瘍(腹膜癌含む)の確定診断が得られ、少なくとも2レジメン薬剤投与した再発症例で、これ以上選択できるレジメンが存在しない症例、2. 年齢20歳以上75歳以下の症例、3. 少なくとも1つの測定可能病変を有する症例、4. 一般全身状態0-2 (ECOG Performance Status) で3ヶ月以上予後の期待できる症例、5. 患者本人から文書にて同意の得られた症例とした。

除外規定として、1. 本試験使用薬剤に対して重篤な過敏症あるいは薬物アレルギーの既往を有する症例、2. 臨床的に腸閉塞、亜腸閉塞の症例とした。

2. 試験方法

1) 投与方法と投与スケジュール

CPTGは3週間を1コースとして day 1, 8で投与し、血液毒性に応じて次回のGEM投与量を増減させる高橋らの方法にしたがって休眠療法を行い、PDが確認されるまで投与を継続とした。投与はCPT-11 50mg/m²を90分で点滴静注し、引き続きGEMの指定された投与量を30分で点滴静注することとした。投与量は、他癌腫での日本人での推奨用量の1/2を level 0と設定した。表1に各レベルの投与量を示す。

表1 投与量とレベル

Level	Iritotecan (mg/m ²)	Gemcitabine (mg/m ²)
- 2	50 (day 1, 8)	100 (day 1, 8)
- 1	50 (day 1, 8)	250 (day 1, 8)
0	50 (day 1, 8)	500 (day 1, 8)
1	50 (day 1, 8)	750 (day 1, 8)
2	70 (day 1, 8)	1000 (day 1, 8)
3	100 (day 1, 8)	1000 (day 1, 8)

2) テーラード薬剤量 (individualized maximum repeatable dose ; iMRD)

初回は level 0にて投与をおこない、血液毒性 grade3以上、非血液毒性 grade2 (下痢については grade1) 以上で、次回投与のレベルダウンとした。一方すべての毒性が grade1以下の場合は、次回投与はレベルアップとした。

3) 血液毒性遅延による投与の変更基準

A. 第2コース以降および各コース内の化学療法開始基準

- a. 好中球数 1000mm³以上 (day8の各コース内は500mm³以上)
- b. 血小板数 75000/mm³以上

B. 第2コース以降および各コース内の化学療法開始基準を満たさない場合

- a. 予定投与日に上記開始基準を満たさない場合は、投与中止、最大1週間延期してもよい。
- b. 延期1週間 (day22-29) 以内に上記開始基準を満たした場合は、次回投与をレベルダウンとする。

4) 投与中止基準

以下の場合、試験責任医師の判断で試験を中止する。1. 腫瘍の明らかな増悪 (PD) または新病変の出現を認めた場合、2. 各コース開始時の投与開始基準に抵触し、前コースにおける試験薬最終投与日 (day 1) から6週間を超えても回復せず、治療が再開できない場合、3. 患者または家族から試験中止の申し出があった場合は投与を中止することとした。

5) 評価項目

主要評価項目として、無増悪生存期間 (Progression free survival ; PFS)、副次的評価項目として、抗腫瘍効果 (disease control rate ; DCR)、テーラード薬剤量、有害事象 (発現率およびその重症度) とした。PFSはKaplan-Meier法により解析した。

6) 目標症例数と設定根拠

期待無増悪生存期間を5ヶ月、閾値無増悪生存期間を3ヶ月と仮定し、有意水準5% (片側)、検出力80%、登録期間2年、追跡期間1年と設定し必要症例数を計算すると23例となり、脱落を考慮して25例に設定した。

成 績

1. 患者背景 (表 2)

中間解析の対象となった患者は、19例で、年齢の中央値は63歳 (45~75歳)、卵巣癌が16例 (84.2%)、腹膜癌が3例 (15.8%) であった。PS は全例 0 から 1 であった。組織型別では漿液性腺癌が16例 (84.2%) と多かった。既往の化学療法のレジメンは2レジメンが8例 (42.1%)、3レジメンが9例 (47.4%)、4レジメン以上が2例 (10.5%) でレジメンの中央値は3レジメンであった。

表 2 患者背景

患者数	Patients (n=19)	
	No.	%
Primary site		
ovary	16	84.2%
peritoneum	3	15.8%
Performance status		
0	14	73.7%
1	5	26.3%
2	0	0.0%
Histology		
serous	16	84.2%
mucinous	0	0.0%
clear	2	10.5%
endometrioid	1	5.3%
others	0	0.0%
Previous chemotherapy regimen		
2	8	42.1%
3	9	47.4%
>4	2	10.5%

2. CPTG 投与回数とテーラード薬剤量 (表 3)

本併用療法がおこなわれたコース数は、5-10サイクルが3例、11サイクル以上が6例であり、投与回数の中央値は7サイクルであった。また、iMRD は Level 0 が6例、Level 1 が11例、Level 2 が1例であり、Level の中央値は Level 1 であった。

表3 CPTG 投与回数と投与量

cycle	0 - 2	4
	3 - 4	4
	5 - 10	3
	11 -	6
dose	Level 0	6
	Level 1	11
	Level 2	1

3. Disease control rate (DCR), Progression free survival

2010年5月の時点で15例の最良効果判定が可能であった。Complete response 1例 (6.7%), partial response 3例 (20.0%), stable disease 6例 (40.0%), progressive disease 5例 (33.3%) であり、DCR (CR+PR+SD%) は、66.7% (95%CI: 42.8% - 90.5%) であった。主要評価項目である全例の PFS の中央値は4.9ヶ月であった。PD 症例の中央値は1.3ヶ月であったのに対して、Disease control された症例の中央値は10.7ヶ月と良好であった ($p < 0.01$)。

4. 有害事象 (主に血液毒性, 表4)

15例で2010年5月までに合計126サイクル投与がおこなわれた。Grade3/4以上の有害事象は、白血球減少7.9%、好中球減少9.5%、貧血6.3%、血小板減少0.8%であった。その他の重篤な非血液毒性は1例が1コース投与時、皮疹が出現し投与中止となった。全サイクルを通じて間質性肺炎や grade3/4以上の下痢は認められなかった

表4 血液毒性 (n=126 cycles)

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
白血球減少	23.8%	28.6%	39.7%	7.9%	0.0%
好中球減少	30.2%	35.7%	24.6%	9.5%	0.0%
貧血	7.9%	53.2%	32.5%	6.3%	0.0%
血小板減少	73.8%	24.6%	0.8%	0.8%	0.0%

考 按

GEM と CPT-11 は高い抗腫瘍活性と広範な抗腫瘍スペクトルを示し、かつ卵巣がんで使用される既存の抗腫瘍剤と交叉耐性を示さないことが知られている。欧米における再発卵巣がんに対する GEM 単剤の奏率は、11% - 22% と報告されている²⁾。本邦における初期第Ⅱ相試験では、奏率は卵巣癌では5.3% (1/19) と報告された³⁾。この結果を受け、GEM は卵巣癌に対して active agents とは言えないと考えられていたが、平成22年8月に厚生労働省の中央社会保険医療協議会にて「医療上の必要性が高い」と判断され、保険適用する方針となった。一方、CPT-11 の本邦における後期第Ⅱ相臨床試験では、卵巣がんに対して23.6%の奏率が

あり、再発卵巣がんに対しても23.1%の奏功率が報告されている⁴⁾。欧米ではCPTG 併用療法は、他の癌腫である膀胱癌では第Ⅲ相試験の報告が⁵⁾⁶⁾、肺癌の領域では第Ⅱ相試験の報告⁷⁾が散見されるが、婦人科癌での報告は認められない。本邦では第Ⅰ相試験未治療の進行性非小細胞肺癌患者に対してCPTG 療法をおこない、用量規定因子と最大耐用量の決定を目的とした⁸⁾。CPT-11とそれに続きGEMを第1日目と第8日目に投与し、3週間ごとにおこなわれた。16名が登録され、日本人での推奨用量はCPT-11100mg/m²とGEM1000mg/m²と決定された⁸⁾。

プラチナ耐性再発卵巣がんにおける治療の目的のひとつは延命であると考えられる。再発後の生存期間に対する妥当な surrogate marker として disease control rate ; DCR と 6ヶ月の時点での PFS 率があげられている⁹⁾。DCR とは直接効果判定基準で縮小と考えられる CR, PR の他に、SD も含めて clinical benefits として提唱された概念である。プラチナ耐性再発卵巣がんにおける臨床試験における主要評価項目として PFS を取り上げることは妥当であり、PFS や DCR を維持するための iMRD によるテーラードされた薬剤投与量による臨床試験の必要があるとわれわれは考えた。今回の我々の研究では、テーラード薬剤量は本邦では第Ⅰ相試験未治療の進行性非小細胞肺癌患者の第Ⅰ相試験⁸⁾を参考にして、その投与量の1/2量として Level 0 を GEM500mg/m², CPT-1150mg/m²と設定し開始量とした。多くの症例は、Level 1である GEM 750mg/m², CPT-1150mg/m²で血液毒性が軽微な故に投与した継続が可能となり、DCR は、66.7%と良好な成績を得ることができた。GEM の dose intensity の効果について有効性は認められておらず、最大で1250mg/m²の weekly 投与がおこなわれた報告での PFS の中央値は3.6ヶ月であった¹⁰⁾。Salvage setting における化学療法では dose intensity が benefits をもたらすとは言えないと考えられる。

現在、日本では PLD50mg/m²投与群に対する PLD40mg/m²の非劣性を証明する目的でリポソーム化ドキシソルピシン (PLD) の臨床試験がおこなわれている (JGOG3018)。プロトコールの根拠となる論文は、Mutch らの GEM と PLD のランダム化第3相試験であり、その試験における PLD 群の PFS3.1ヶ月を参考に JGOG3018 は症例数を設定している。この参考となった臨床試験における GEM の PFS は3.6ヶ月であり、PLD と比較して PFS および OS では有意差が認められなかった¹¹⁾。われわれの今回の中間報告では PFS は4.9ヶ月と比較的長い PFS を得ることが確認された。GEM と CPT-11は、in vitro での相乗効果が報告されており、CPTG における PFS の延長に寄与した可能性が示唆された¹²⁾。

今回の臨床試験における薬剤投与量の設定を、高橋らの提唱する iMRD に従ったテーラード薬剤量とした。つまり、従来のように最大耐用量に基づく固定化したものではなく、個々の患者の毒性に合わせた投与量を設定した。本研究における再発卵巣癌患者は全例既往レジメンが2レジメン以上でそれぞれのレジメンの回数も異なっているので、各患者の骨髓造血能には大きな幅があるものと思われる。故に、iMRD によるテーラードされた薬剤投与量は、これらの対象患者には適切であると思われる。

おわりに

本併用療法でのDCRは66.7%と高く、disease controlの得られた症例においてPFSの延長が確認された。本レジメンはnon-platinum/taxaneレジメンであり、併用療法にも関わらず毒性が軽微のため継続した投与療法が可能で、tumor dormancy therapyに適したレジメンといえる。今回の中間報告では、CPTGのPFSは4.9ヶ月と、比較的長いPFSを得ることが確認された。PFSの延長に併用療法における相乗効果が寄与した可能性がある。

謝 辞

本臨床試験のゲムシタピンの薬剤費の一部は、「財団法人 がん集学的治療研究財団」の助成金にておこなわれた。

本臨床試験のために、患者さんを千葉大学に紹介してくださった先生方に感謝します。千葉県がんセンター：大崎達也先生，鈴鹿清美先生，田中尚武先生，国立病院機構千葉医療センター：岡嶋裕子先生，大川玲子先生，君津中央病院：寺岡香里先生，神山正明先生，千葉市立海浜病院：松本玲子先生，松戸市立病院：海野洋一先生，成田赤十字病院：上杉健哲先生

文 献

- 1) 高橋 豊, Tumor Dormancy Therapy の実際, 前田書店, 金沢, 2005.
- 2) Ozols RF. The role of gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* **27**: 40-47, 2000.
- 3) 福岡正博, 野田起一郎, 長谷川和男・他: 塩酸 Gemcitabine (LY188011) の初期第II相試験, 癌と化学療法**23**: 1813-1823, 1996.
- 4) 竹内正七, 他. 子宮頸癌および卵巣癌に対する CPT-11の後期第II相臨床試験. 癌と化学療法**18**: 1681-1689, 1991.
- 5) Lima CMR, Green MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* **22**: 3776-3783, 2004.
- 6) Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al: A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *B J Cancer* **95**: 587-592, 2006.
- 7) Ohyanagi F, Horiike A, Okano Y, et al: Phase II trial of gemcitabine and irinotecan in previously treated patients with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **61**:

- 503 – 508, 2008.
- 8) Takatani H, Soda H, Nakamura Y, et al : Phase I study of irinotecan and gemcitabine in previously untreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* **37** : 353 – 357, 2007.
 - 9) Rose PG, Tian C, Bookman MA. : Assessment of tumor response as a surrogate endpoint of survival in recurrent/platinum-resistant ovarian carcinoma : A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **117** : 324 – 329, 2010.
 - 10) Minckwiz GM, Bauknecht T, Visseren-Grul CM, et al : Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol* **10** : 853 – 855, 1999.
 - 11) Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al : Randomized phase III trial of gemcitabine compared to pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* **25** : 2811 – 2818, 2007.
 - 12) Bahadori HR, Rocha lima CMS, Green MR, et al : Synergistic effect of gemcitabine and irinotecan (CPT-11) on breast and small cell lung cancer cell lines. *Anticancer res* **19** : 5423 – 5428, 1999.

切除不能膵癌に対する塩酸ゲムシタビンと Vascular Endothelial Growth Factor Receptor2 (VEGFR2) 由来エピトープペプチドを併用した免疫化学療法確立

谷 眞至*

要旨 Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) は腫瘍血管新生と腫瘍増殖において重要で、VEGFR2 由来エピトープペプチド (VEGFR2-169) は癌患者末梢血よりペプチド特異的細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) が誘導可能である。われわれは切除不能進行膵癌に対する VEGFR2-169と塩酸ゲムシタビン併用第1相臨床試験を行い、推奨投与量決定のため VEGFR2-169は0.5mg, 1.0mg, 2.0mg/bodyと dose escalation した。全例で Dose limiting toxicity は出現せず安全に施行できた。VEGFR2-169 特異的 CTL は18例中11例 (61%) で誘導可能であった。生存期間中央値は前治療未実施の15例で8.7ヶ月であった。本プロトコールは安全に施行でき、塩酸ゲムシタビン併用にもかかわらず、高率に特異的 CTL が誘導できた。免疫学的観点からは2.0mg/body が推奨投与量と考えられた。進行膵癌に対する VEGFR2-169 と塩酸ゲムシタビンの併用による臨床的有用性を検証するため、ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を開始している。

はじめに

日本膵臓学会膵癌登録報告2007¹⁾の解析結果によると、切除不能膵癌の予後は、通常型膵癌において5年生存率がわずか0.3%と極めて予後不良といえる。切除不能進行膵癌に対しては、化学療法が行われており、第一選択薬は塩酸ゲムシタビンである。進行膵癌に対するフルオロウラシル (5-FU) 単剤と塩酸ゲムシタビン単剤の第Ⅲ相臨床試験では、塩酸ゲムシタビンを受けた患者群のほうが、症状緩和効果が高く (塩酸ゲムシタビン群23.8%, 5-FU 群4.8%, $p = 0.0022$), 生存期間も優れていた (生存期間中央値: 塩酸ゲムシタビン群5.65ヶ月, 5-FU 群4.41ヶ月, $P = 0.0025$)²⁾。しかしながら、塩酸ゲムシタビン単剤の効果には限界があることも事実であり、新規治療法の開発が急務であると考えられる。そこでわれわれは細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) による抗腫瘍効果を基盤としたペプチドワクチンによるがんワクチン療法に注目し、切除不能進行再発膵癌に対する腫瘍新生血管を標的としたエピトープペプチドと塩酸ゲムシタビン併用による第1相臨床試験を行った。この第1相臨床試験を総括するとともに、

*和歌山県立医科大学 第2外科

今後のがんワクチン療法の展望について述べる。

I. がんワクチン療法の問題点とその対策

標的となる腫瘍細胞に特異的に発現している内因性抗原である腫瘍関連抗原は樹状細胞に取り込まれ、プロテアソームによるプロセシング作用を受けてペプチド断片となる。このペプチドは抗原プロセシング関連トランスポーター (TAP) により小胞体内に運ばれ、主要組織適合抗原 (MHC, ヒトでは HLA) クラス 1 分子の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインに結合し、ゴルジ体を介して細胞表面へ表出する。表出した MHC (HLA) - ペプチド複合体によりペプチドが CD8 陽性 T 細胞に提示され、CD8 陽性 T 細胞を活性化することにより抗原特異的な CTL が誘導される。ペプチドワクチン療法では腫瘍特異的 CTL を誘導しうるペプチドを同定し、それを癌患者に投与することで、DC に取り込まれ、上述の作用機序により腫瘍特異的 CTL が誘導される。

CTL による細胞傷害活性を基盤とした癌免疫療法はその作用機序が化学療法とは全く異なることから、有害事象の軽減や有効性が期待されるわけであるが、膀胱癌を含めた固形癌において、期待されたような臨床効果が得られていないのが現状である³⁾。

その原因としてわれわれは以下の 3 つの免疫逃避機構を重視した。第 1 は腫瘍抗原の変異である。癌細胞は遺伝子変異を起こしやすく腫瘍関連抗原の発現も不安定なため、CTL によって認識されない癌細胞が存在する。第 2 は HLA class I の発現低下である。CTL が癌細胞を認識する際には、癌細胞に表出した HLA class I - ペプチド複合体を認識するわけであるが、癌細胞において HLA class I の発現低下が生じるために、CTL が癌細胞を認識できない。第 3 は癌の微小環境における免疫抑制因子の存在である。癌細胞や周囲の間質細胞から産生される TGF- β などのサイトカインや制御性 T 細胞の存在により、癌の微小環境において CTL による抗腫瘍免疫が抑制される。われわれはこれらの問題点を回避するため、癌細胞自身のみを標的とせず、膀胱癌を含めた癌の継続的な増殖や転移に必須で⁴⁾、かつ HLA が安定して発現している腫瘍新生血管を標的とした。また、塩酸ゲムシタビンが抗腫瘍免疫の妨げとはならないといった報告^{5) 6)}があり、ペプチドワクチンとの併用が可能だと考え、「切除不能進行再発膀胱癌に対する腫瘍新生血管を標的とした HLA-A*2402 拘束性エピトープペプチドと塩酸ゲムシタビン併用による第 1 相臨床試験」を実施した (ClinicalTrials. Gov ID : NCT00622622)。

II. VEGFR2 と VEGFR2-169 ペプチド

癌細胞はさまざまな血管新生促進因子を発現・分泌しているが、中心的な役割を果たすとされる VEGF (vascular endothelial growth factor)-A は VEGFR 1 (VEGF receptor 1) および VEGFR2 の 2 つのレセプター型チロシンキナーゼと結合するが、EGFR1 の自己リン酸化の程度は弱く、VEGFR2 が VEGF-A による血管内皮細胞の増殖血管透過性の充進などの主要なシグナル伝達を担うレセプターである (図 1)³⁾。したがって、腫瘍新生血管内皮細胞に発現している VEGFR2 のシグナル伝達を遮断することで、血管新生の阻害および癌細胞の増殖・転移を阻害することが期待され、VEGFR2 が腫瘍免疫療法の標的となりうる。われわれが用いた VEGFR2 由来エピトープペプチド (VEGFR2-169) は、VEGFR2 を特異的に認識し、腫瘍新生血管内皮細胞を特異的に傷害する CTL を誘導しうる数種類の HLA-A*2402 拘束性エピトープ

ペプチドのうち、最も強いCTL誘導能をもつ VEGFR2-169 (VEGFR-2 蛋白の169番目のアミノ酸から9つのアミノ酸で構成されるペプチド) である⁹⁾。本ペプチドによって、癌患者末梢血単核球から特異的 CTL が誘導できることが証明されている。

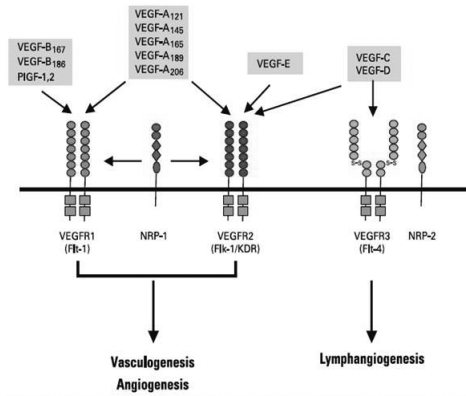


図1 腫瘍血管新生関連分子 (引用文献8より改変)

Ⅲ. 和歌山県立医科大学で行った第1相臨床試験

切除不能再発膀胱癌患者 HLA-A*2402 を有する21名を登録した (表1)。21名中3名は原疾患の急激な増悪や社会的理由により drop out し、評価対象は18名であった。第1相臨床試験であり、主要評価項目は安全性とした。副次的評価項目は免疫反応 (注射部位反応, CTL 反応解析, 制御性 T 細胞の解析), 臨床的反應 (抗腫瘍効果, 生存期間中央値), 推奨投与量の決定とした。治療プロトコルは VEGFR2-169 を 0.5mg, 1.0mg, 2.0mg/body と dose escalation し、各コホート6名とした。塩酸ゲムシタビンは 1,000mg/m² で固定した。ワクチンは毎週1回投与で休薬なし、塩酸ゲムシタビンはワクチンと同日に3週投与1週休薬とし、4週間を1コースとして可能なら2コース以上投与継続した。ペプチドは不完全フロイントアジュバントと混合し、エマルジョン化して鼠径部に皮下投与した。

表1 患者背景

Age,y		(%)
	30-50	1 (5)
	51-60	3 (14)
	61-70	12 (57)
	71-80	5 (24)
Sex		
	Men	17 (81)
	Women	4 (19)
Stage		
	IVa	7 (33)
	IVb	14 (67)
Unresectable factor		
	Liver	10 (47)
	Peritonium	1 (5)
	Lung	1 (5)
	Artery	9 (43)
pretreatment		
	chemotherapy	3 (14)
	radiation	0 (0)
	surgery	0 (0)
PS		
	0~1	21 (100)
	2~4	0 (0)

本試験で生じた有害事象（表2）はワクチンの注射部位反応を除けば全て塩酸ゲムシタピン単独の有害事象として既知のものであった。CTCAE v3.0のGrade3の血液学的毒性が出現したが、Grade4以上は認めず、非血液学的毒性もGrade2以下でDose limiting toxicity (DLT)は認めなかった。十二指腸からの腫瘍出血を1例認めたが、これは腭頭部癌が十二指腸に浸潤していたため、腫瘍増悪により生じた出血であり、本試験との関連性は否定的であった。

表2 副作用

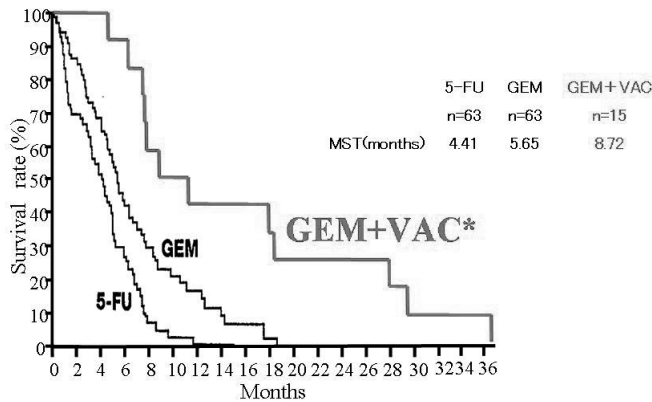
Toxicity	Peptide						Total patients (n = 18) (%)
	0.5 mg (n = 6)		1.0 mg (n = 6)		2.0 mg (n = 6)		
	Grade		Grade		Grade		
	1-2	3	1-2	3	1-2	3	
Blood/bone marrow							
Anemia	5	0	4	1	2	2	14 (78)
Leukopenia	5	0	5	0	4	2	16 (89)
Neutropenia	2	2	2	3	1	5	15 (83)
Thrombocytopenia	4	0	4	0	3	2	13 (72)
Neutropenic fever	0	0	0	0	0	0	0 (0)
Hepatic							
Elevated AST	3	1	3	1	1	1	10 (56)
Elevated ALT	2	1	0	1	2	1	7 (39)
Elevated bilirubin	1	0	0	0	1	0	2 (11)
Constitutional symptoms							
Fatigue	1	0	1	0	1	0	3 (17)
Fever	1	0	2	0	1	0	4 (22)
Gastrointestinal							
Nausea/vomiting	0	0	2	0	3	0	5 (28)
Anorexia	1	0	2	0	0	0	3 (17)
Constipation	2	0	1	0	0	0	3 (17)
Diarrhea	1	0	2	0	1	0	4 (22)
Dermatology/skin							
Rash	0	0	1	0	0	0	1 (6)
Pruritus	1	0	0	0	0	0	1 (6)
Reaction at the injection site	5	0	4	0	6	0	15 (83)
Alopecia	0	0	0	0	1	0	1 (6)
Other							
Headache	0	0	0	0	1	0	1 (6)
Hemorrhage	0	0	0	0	0	1	1 (6)

免疫学的解析では VEGFR2-169 特異的 CTL が全体の11例で誘導可能であった（表3）。CTL 反応の得られた症例ではワクチン投与前後で、末梢血中の制御性 T 細胞比率の減少を認めた。注射部位反応は15例（83%）に認めた。注射部位反応が陰性であった3例はいずれも PD であり、注射部位反応と臨床効果に相関関係を認めた。第 I 相臨床試験であり、臨床効果について述べるのは時期尚早ではあるが、SD 以上の Disease control rate は12例（67%）であった。2.0 mg/body 投与群で1例 PR が得られた。評価対象の18例のうち前治療未実施例15例の生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて解析したところ、生存期間中央値は8.72ヶ月であった（図2）。

表3 CTL 反応

dose	CTL response	
	CTL response	Reaction at injection site
Level 0.5mg	3/6 (50%)	3/6 (50%)
Level 1.0mg	4/6 (67%)	4/6 (67%)
Level 2.0mg	4/6 (67%)	6/6 (100%)

図2 生存曲線 Ref2 : Burris HA et al. J. Clin Oncol. 15 : 2403-2413, 1997.



推奨投与量の決定は、いずれの投与群でも DLT は認めず、有害事象から決定には至らず、免疫学的反応の観点から CTL 反応と注射部位反応が最も高率に認められた2.0mg/body を推奨投与量とした。現在、全国25施設の参加を得て、第Ⅱ/Ⅲ相臨床治験が進行中である。

考 按

本試験では DLT は認めず、本プロトコールは安全に施行できると考えられた。血管新生を阻害する作用があるペプチドワクチンであるため、出血や血栓塞栓の副作用が危惧されたが、消化管出血を1例認めたものの、膵頭部癌の十二指腸浸潤例であり腫瘍の増悪に伴う出血であったことから本試験との因果関係は否定的であった。免疫学的反応においては、塩酸ゲムシタビン併用にもかかわらず、61%と高率に特異的 CTL が誘導可能であった。また、CTL 誘導例では投与前後で制御性 T 細胞比率が減少しており、塩酸ゲムシタビンの免疫反応の増強効果の一つと考えられた。注射部位反応は15例 (83%) に認めた。注射部位反応陰性の症例では全例 PD であったことから、注射部位反応と臨床効果に相関関係が認められた。一方で、CTL 反応と臨床効果や生存期間には本試験では相関関係を認めなかった。本試験は18例と小規模であり、より大規模な試験でのさらなる検証が必要であると考えられた。

おわりに

本プロトコールは特異的免疫反応を高率に誘導し、塩酸ゲムシタビン単独に比べて生存期間の延長も示唆されることから、2009年1月より HLA-A*2402 陽性切除不能膵癌患者を対象として、多施設共同ランダム化プラセボ対照2重盲検の第Ⅱ/Ⅲ相治験 (PEGASUS-PC Study) を開始しており、膵癌患者の予後改善効果は最終結果を待たなければならないが、この治験は本邦初のがんワクチン療法の pivotal study であり、承認されれば世界初のペプチドワクチン薬となることから、1日も早い症例集積が望まれる。

引用文献

- 1) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明・他:膵癌登録報告2007ダイジェスト。膵臓23:105-123, 2008.
- 2) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. **15**: 2403-2413, 1997.
- 3) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP: Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* **10**: 909-915, 2004.
- 4) Itakura J, Ishiwata T, Friess H, et al: Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res* **3**: 1309-1316, 1997.
- 5) Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al: Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* **11**: 6713-6721, 2005.
- 6) Plate JM, Plate AE, Shott S, et al: Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother* **54**: 915-925, 2005.
- 7) Miyazawa M, Ohsawa R, Tsunoda T, et al Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Sci* 101: 433-439, 2010
- 8) Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* **23**: 1011-1027, 2005.
- 9) Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al: Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Cancer Res* **65**: 4939-4946, 2005.

薬剤耐性再発卵巣癌に対する ゲノム薬理学的診断に基づいた個別化医療の開発 —患者に優しい多剤併用療法を目指して—

津田 浩史*

要旨 プラチナ耐性再発卵巣癌に対しては、単剤による治療が推奨されているが、その効果は不十分で全生存期間は約10ヵ月と悲惨な状況である。本研究ではイリノテカン (CPT-11) とリポソーム化ドキソルビシン (PLD) の多剤併用療法の開発を目指して、両薬剤の第 I 相試験を計画した。前段階として慶應義塾大学病院で治療したプラチナ耐性再発卵巣癌に対する CPT-11 と PLD の効果および毒性を後方視的に検証したところ、両薬剤の奏効率は26.7%、30.0%と良好であった。毒性の比較では、CPT-11 は消化器症状が強いのにに対し、PLD では血液毒性および皮膚・粘膜の毒性が強く、毒性の重複は認めなかった。また基礎的な解析より、両薬剤の併用では相乗効果が得られることが報告されており、両薬剤の併用は promising であると考えられる。現在、両薬剤の投与量を決定するために、第 I 相臨床試験を遂行している。

I .はじめに

プラチナ耐性再発卵巣癌の予後は極めて不良であり、より効果の高い治療法の確立が望まれる。プラチナ耐性再発卵巣癌では多剤併用療法の効果は乏しく毒性が増強されるため、2007年卵巣癌治療ガイドラインでは単剤による治療が推奨されている (図1)。そして欧米ではドキシル (PLD) が第一選択薬として使用されてきたが、保険適応の関係から本邦ではイリノテカン (CPT-11) が使われてきた。しかしながら、これまで報告された多剤併用療法の臨床試験では、PLD も CPT-11 を含んだレジメンはない。これまで卵巣癌細胞株を用いた検討で、Topo I 阻害剤を先行投与することで Topo II 活性が上昇し、Topo II 阻害剤を併用する事で相乗効果が得られることが報告されている¹⁾。我々はこの知見をもとに、プラチナ製剤耐性である再発卵巣癌に対して、CPT-11 (Topo I 阻害剤) / ドキソルビシン (DOX: Topo II 阻害剤) 併用療法の第 II 相試験を実施し、奏効率30.6%と良好な成績を報告した²⁾。PLD は DOX を PEG 化リポソームに封入した drug delivery を活用した製剤で、選択的に腫瘍組織に集積することで抗腫瘍効果が高まり、逆に血漿中に遊離型 DOX 濃度を抑えることで骨髓抑制・脱毛・心毒性

*慶應義塾大学医学部産婦人科

等の有害反応が軽減される、いわば患者に優しい抗瘍剤である。これらの知見より PLD と CPT-11 の併用療法は、理論上は合理的であると考えられる。また CPT-11 の代謝は UGT1A1 遺伝子多型に関与していて、特に UGT1A1*6 と 28* の 2 つの遺伝子多型について、いずれもホモ接合体 (UGT1A16*/6*, UGT1A128*/28*) またはいずれもヘテロ接合体 (UGT1A16*/28*) としてもつ患者は、UGT1A1 のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38 の代謝が遅延することにより、重篤な副作用がでることが報告されている³⁾⁴⁾。そこで本研究では、UGT1A1 wild type のプラチナ耐性再発卵巣癌症例を対象に、CPT-11 と PLD の多剤併用療法の開発を目的に、以下の 2 段階の検討を行った。

初回化学療法から再発までの期間 (DFI)

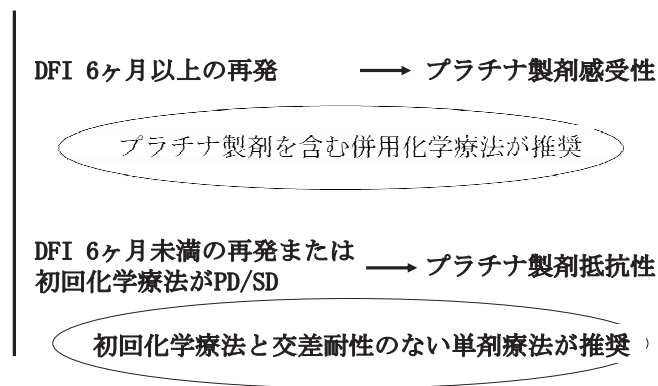


図1 再発卵巣癌の化学療法 2007年卵巣癌治療ガイドライン

第一段階：PLD は2009年春に保険承認されたばかりであるため国内での使用経験は乏しく、その報告の大半は欧米のもので、また PLD の国内第Ⅱ相試験ではプラチナ感受性症例が多く今回の対象とは異なるため⁵⁾、まず PLD の本邦婦人における効果および毒性を後方視的に CPT-11 と比較検証した。

第二段階：第一段階のデータに基づいて CPT-11 と PLD の第Ⅰ相試験を施行する。

Ⅱ. 対象と方法

1. 第一段階

- 1) 対象：慶應義塾大学病院で治療したプラチナ耐性再発卵巣癌25例 (CPT-11：15例、PLD：10例)。プラチナ耐性とは、前化学療法終了後より6ヵ月以内の再発例とする。
- 2) 投与方法：CPT-11 100mg/m² day1, 8, 15, 4週毎、PLD50mg/m² 4週毎。
- 3) 解析事項：両群の奏効率および毒性を比較検証する。

2. 第二段階

- 1) 対象：プラチナ耐性再発卵巣癌。選択基準および除外基準を表1に示す。即ち前治療とし

て白金製剤を含む化学療法が施行されていて、前治療レジメン数は2レジメンまでとした。また第I相試験では、UGT1A1*6または*28の遺伝子多型について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28)またはいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)として持つ症例は除外した。

表1 患者選択基準

<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 組織学的に上皮性卵巣癌であることが確認されている。(組織型は不問) 臨床および画像上、病変(測定可能、測定不能は問わない)を有する 白金製剤を含む化学療法既施行患者 4. 20才以上、80才未満 PS:0-1 (ECOG) 6. 少なくとも3ヶ月以上の予後を見込む 前化学療法数2レジメン以内 主要臓器の機能に高度な障害がない <ol style="list-style-type: none"> 3000≦WBC<12,000/mm³ Plt. ≧10/mm³ Hb≧10g/dl AST, ALT<施設正常上限2.5倍 T-Bil. ≦正常上限 s-Cre≦施設正常上限1.5倍 normal ECG 下痢を認めない 文書による同意が得られている
<p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 同時性の重篤病を有する 重篤な合併症(a. 感染症, 下痢, 腸閉塞, 間質性肺炎 b. 多量の胸水・腹水, c. コントロール困難なDM d. 心機能異常, 肝不全, 腎不全など) 90日以内の心筋梗塞並びに狭心症発作のある患者 中枢神経系への転移を有する 前治療としてイリノテカン・アントラサイクリン系薬剤の治療を受けた患者 妊婦・授乳婦、妊娠の可能性がある UGT1A1*6または*28の遺伝子多型について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28)またはいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)として持つ症例

2) Primary endpoint：最大耐容量

Secondary endpoint：有害事象の発生率および奏効率

3) 投与方法：投与スケジュールを図2に示す。即ちCPT-11をday1, 8, 15にPLDをday3に点滴静注した。

投与量はPLDを40mg/m²に固定して、CPT-11を表2の計画で増量した。なお各レベル3例ずつ登録し、レベル3でMTDに達しない場合でも、それ以上の増量は計画しなかった。なお用量規制毒性(DLT)の定義を表3に、各投与日の開始基準を表4に、2サイクル以降の各薬剤の減量基準を表5に示す。

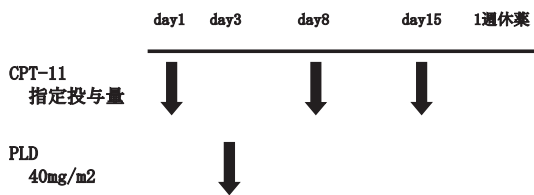


図2 投与スケジュール

表2 増量計画

Level	CPT-11 (mg/m ²)
-1	40
1	50
2	60
3	70

- ①3例コホートの増量計画で増量する
- ②Level13以上の増量はしない

表3 用量規制毒性の定義 (Dose Limiting Toxicity : DLT)

・ 5日間持続するGrade 4の好中球減少 (500/mm ³ 未満)
・ 発熱性好中球減少 (38.5℃以上の発熱を伴うGrade 3-4の好中球減少)
・ Grade 4以上の血小板減少 (25,000/mm ³ 未満)
・ Grade 3以上の非血液毒性 (脱毛、アナフィラキシー様症状は除く)
・ 有害事象により3週間以内に開始できなかった場合

表4 投与開始基準

2サイクル目以降のday1の投与開始基準

項目	満たすべき規準	
骨髄機能	白血球数	3,000/mm ³ 以上
	好中球数	1,500/mm ³ 以上
	血小板数	100,000/mm ³ 以上
消化器機能	下痢	Grade 0-1、水様便なし
皮膚・粘膜	手足症候群	Grade 1以下
	口内炎	Grade 1以下
その他	非血液学的毒性 (悪心及び脱毛は除く)	Grade2以下

day 3の投与開始基準

項目	満たすべき規準
手足症候群	Grade 1以下
口内炎	Grade 1以下

day8, 15の投与開始基準

項目	満たすべき規準	
骨髄機能	好中球数	1,000/mm ³ 以上
	血小板数	100,000/mm ³ 以上
消化器機能	下痢	Grade 0-1、水様便なし
その他	非血液学的毒性 (悪心及び脱毛は除く)	Grade2以下

表5 2サイクル目以降の投与量減量規準

前サイクル投与期間中に発現した有害事象	CPT-11の減量規準	PLDの減量規準
手足皮膚反応	Grade 3～	減量不要
口内炎	Grade 3～	減量不要
5日間以上継続するGrade4の好中球減少 (500/mm ³ 未満) が発現した場合。	-10mg/m ²	-10mg/m ²
38.0℃以上 (腋下の体温とする。口腔内の場合、38.5℃以上とする) の発熱を伴うGrade3又はGrade4の好中球減少が発現した場合。	-10mg/m ²	-10mg/m ²
血小板減少	Grade 4	-10mg/m ²
ビリルビン値	1.2～3.0mg/dL	-10mg/m ²
	3.0mg/dL以上	中止
下痢	Grade2以上 または水様便	減量不要
その他の薬物有害事象 (疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、低カリウム血症、低ナトリウム血症、投与時/投与後の過敏様反応リンパ球減少等は除く)	Grade 3～	-10mg/m ²
試験責任医師 (又は分担医師) が減量を必要と判断した場合。	-10mg/m ²	-10mg/m ²

4) 評価方法：効果判定はRECIST ver1.0 に、毒性は有害事象共通用語基準 v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event v4.0 (CTCAE v.4.0)) に従った。

5) 目標症例数および症例集積期間

①目標症例数：最大18例

②症例集積期間：1年

③追跡期間：化学療法最終投与後1カ月

- 6) 症例数鵜設定の根拠：各 Level で3～最大6例が登録される可能性があり、本試験では Level-1～3まで設定されているため、最大18例の症例が登録される可能性がある。参加施設は2施設であるが、対象症例は各施設年間10～20例と予想される。適格規準に合致し、且つ試験への参加の同意が得られる可能性が50%であると想定した場合、第I相試験における最大18例は1年で集積可能と考えられる。

Ⅲ. 成績

1. 第一段階

- 1) 対象の臨床的背景：年齢の中央値は63才(37-77才)、組織型は(serous:15, endometrioid:2, mucinous:2, clear cell:3, other:3)で、前治療からの期間は0-3カ月は15例、4-6カ月は10例で、既往平均レジメン数はCPT-11群(n=15)とPLD群(n=10)で差は認めなかった。
- 2) 治療効果：CPT-11とPLD群の奏効率はそれぞれ26.7%(CR:2, PR:2), 30.0%(CR:0, PR:3)で、両薬剤間で有意差は認めなかった。
- 3) 有害事象：両薬剤の血液毒性および非血液毒性を比較した。血液毒性ではCPT-11群で軽微であった。非血液毒性では、悪心、下痢の発現はCPT-11群で高かったが、手足症候群、粘膜炎はPLD群で高かった。CPT-11群の1例で重篤な下痢を認めたが、本症例はUGT1A128*/28*を有していた。なお腎機能および肝機能障害の頻度は、いずれの薬剤でも低かった。即ち、CPT-11では消化器毒性が、PLDでは血液毒性および皮膚粘膜障害が強く、両薬剤で毒性の重複は認めなかった。

2. 第二段階の進捗状況

慶應義塾大学および聖マリアンナ医科大学で、倫理委員会に承認された。現在、レベル1遂行中である。

Ⅳ. 考察

上皮性卵巣癌は有効な検診方法はなく、50%の症例がⅢ/Ⅳ期で発見されるため、大半の症例が再発をきたす。再発時には抗癌剤が適応となるが、その効果は初回化学療法終了日から再発日までの期間と相関する。6カ月以上経過してからの再発例では、プラチナ製剤に感受性であり初回と同様の化学療法(多くはTC療法)で延命効果があることが証明されているが、6カ月以内の症例ではプラチナ製剤に耐性であり、抗癌剤に延命効果あるか否かも明らかでない。現在では2007年卵巣癌治療ガイドラインでは、プラチナ耐性症例に対しては、単剤による治療が推奨され、保険適応の関係から欧米ではPLDが、本邦ではCPT-11が頻用され、標準治療の位置づけである。また多剤併用療法と単剤療法の比較試験が報告されているが、多剤併

用療法では毒性は強くなる傾向はあったが効果は認めなかった⁶⁾⁷⁾。しかし報告された臨床試験には CPT-11 や PLD を含んだレジメンはなく、両薬剤の併用は promising であると考えられ、両薬剤の併用療法の確立を目的に本研究を実施した。先にも述べたように PLD は2009年春に保険承認されたばかりで、本邦の再発卵巣癌に対する使用経験は乏しく十分なデータは認めない。そこで我々は第一段階として後方視的に、プラチナ耐性再発卵巣癌に対して CPT-11 と PLD の毒性と効果を検証した。奏効率はそれぞれ26.7%、30.0%であり、この群に対する単剤の奏効率は約20%程度であることを考えると良好であった。松本らはこの群に対する CPT-11 の奏効率を28.6%と報告しており、我々の報告と一致する⁸⁾。また毒性は CPT-11 で消化器毒性が強いのに対し、PLD では血液毒性と皮膚・粘膜毒性が強く、毒性の重複は認めなかった。一般に多剤併用療法を開発する際に、両薬剤が①作用機序が異なる、②それぞれ単剤でも効果がある、③異なる副作用、といった条件が重要であるが、我々の解析よりは、両薬剤は条件を満たしており、期待が持てる組み合わせと考えられる。

次に CPT-11 と PLD の第 I 相試験を計画した。本研究の目的は両薬剤の用量決定であるため、UGT1A1 が wild type の症例のみを対象とした。既に述べたようにプラチナ耐性再発卵巣癌に対し、CPT-11 (TopoI 阻害剤) / DOX (TopoII 阻害剤) 併用療法の第 II 相試験を実施したが、それぞれ50mg/m² day1, 8, 15, 40mg/m² で良好な成績が得られた。PLD は DOX より血液毒性が低く、また40mg/m² に減量することで効果を維持しつつ手足症候群を抑制できることより⁹⁾、PLD は40mg/m² で固定した。現在、レベル 1 であるが重篤な有害事象は認めていない。

プラチナ製剤およびタキサン系抗癌剤の臨床への導入により、生存期間は16ヵ月から45ヵ月に延長し、飛躍的な治療成績の向上が達成された。しかしながら両薬剤に耐性の再発症例の生存期間は10ヵ月と悲惨な状況である。この対象群に対して、有効な治療法を開発することは急務であり、本研究の結論が得られた後には、第 II 相試験を計画する予定である。

V. おわりに

本研究に援助いただきました、財団法人がん集学的治療財団および関係者の方々に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) Kim R, Hirabayashi N, Nishiyama M, et al: Experimental studies on biochemical modulation targeting topoisomerase I and II in human tumor xenografts in nude mice. *Int J Cancer* **50**: 760, 1992.
- 2) Nishimura S, Tsuda H, Hashiguchi Y, et al: Phase II study of irinotecan plus doxorubicin for early recurrent (<12months) or platinum-refractory epithelial ovarian cancer. Interim analysis. *Int J Gynecol Cancer* **17**: 159–163, 2007.
- 3) Ando Y, Saka H, Ando M, et al: Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and ir-

- irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res* **60** : 6921 – 6, 2000.
- 4) Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al : UGT1A1*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia : Dose Matters. *J Natl Cancer Inst* **99** : 1290 – 5, 2007.
 - 5) Katsumata N, Fujiwara Y, Kamura T, et al : Phase 2 clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with Mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum-based chemotherapy : A phase II study of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* **38** : 775 – 785, 2008.
 - 6) Buda A, Floriani I, Rossi R, Colombo N, et al : Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy : an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* **90** : 2112 – 2117, 2004.
 - 7) Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, et al : A randomized multicenter phase III trial of topotecan monotherapy versus topotecan+etoposide versus topotecan+gemcitabine for second-line treatment of recurrent ovarian cancer. *J Clin Onco* **126** : 3176 – 3182, 2008.
 - 8) Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al : The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum-and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* **100** : 412 – 416, 2006.
 - 9) Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al : Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* **26** : 890 – 896, 2008.

切除不能進行再発胃癌に対する 新たな免疫化学療法の開発

藤原 義之*

要旨 切除不能進行再発胃癌に対する現時点の推奨される治療法は、2010年10月に改訂された胃癌治療ガイドラインに記載があるとおりのS-1+シスプラチンによる抗癌剤治療である。しかし、その治療成績は、生存期間中央値で13ヶ月と、不十分であることはいうまでもない。我々は、S-1+シスプラチン療法に腫瘍新生血管をターゲットとしたペプチドワクチン治療を併用する新たな治療法を開発をめざし、第I,II相臨床試験を施行した。具体的には、Vascular endothelial growth factor receptors (VEGF-R1, R2) の2種類のペプチドをHLA-A2402の患者には、併用し、それ以外は、S-1+シスプラチン療法のみを施行した。予定登録数30症例を登録し、安全性および有効性の検討を行った。安全性に関しては、ワクチン併用による重篤な有害事象の出現は認めなかった。有効性に関しては、今後の検討となるが、ペプチドワクチンによる特異的免疫反応が、抗癌剤併用でも確認されており期待が持てる。

I. はじめに

切除不能進行再発胃癌に対する標準治療は、我国で施行された「手術不能又は再発胃癌に対するTS-1単独療法/TS-1+cisplatin (CDDP) 併用療法による比較試験：SPIRITS trial」の結果により、TS-1+CDDP併用療法である¹⁾。本年10月に改訂された胃癌治療ガイドラインにも、「胃癌に対する初回治療として現時点で推奨されるのはS-1+CDDPである」という記載が追加されている²⁾。しかし、抗癌剤治療は、耐性の出現、有害事象による継続困難等の問題があり、この推奨治療でさえ、無増悪生存期間中央値6ヶ月、全生存期間中央値13ヶ月であり、新規治療法が開発が急務である。

近年、分子標的治療薬が次々と開発されており、胃癌に対しても、抗癌剤と併用することで予後改善が報告されている。ToGA trialでは、HER2陽性胃癌に対し、5-FU系抗癌剤+CDDP療法にHER2抗体であるtrastuzumab (Herceptin) を併用することで予後が改善することを証明し、胃癌において初めて分子標的治療の有用性を示した³⁾。AVAGAST trialでは、5-FU系抗

*大阪大学大学院 外科学講座 消化器外科学

癌剤である capecitabine+CDDP に抗 VEGF 抗体である bevacizumab を併用することで、残念ながら生存期間の延長効果は示せなかったが³、無増悪生存期間の延長効果を示した⁴⁾。我々は、標準治療である S-1+CDDP 療法に腫瘍新生血管に特異的に発現する VEGF receptor 1 と receptor2 を標的とするペプチドワクチン療法を併用する臨床試験（第 I, II 相試験）を施行し、進行再発胃癌に対する新規治療法の開発を試みたのでここに途中経過を報告する。

II. 対象と方法

対象は切除不能進行胃癌あるいは、再発胃癌とした。適格基準および除外基準を表 1 に示す。適格基準は SPIRITS trial に準じた。

表 1 適格基準と除外基準

I. 適格基準

- 1) 組織診によって胃癌である。
- 2) Stage IV の非切除症例あるいは再発胃癌。
- 3) ECOG の Performance status が 0 ~ 1。
- 4) 年齢 20 歳以上 74 歳以下。
- 5) 主要臓器の機能が保持されている。
- 6) 試験開始日より 3 ヶ月以上生存すると予想される。
- 7) RECIST による計測可能病変の有無は問わないが、腫瘍臨床効果の判定が可能である。
- 8) 前治療から 4 週間以上が経過している。
- 9) 原疾患に対する TS-1 による治療歴がない。
- 10) 経口摂取が可能。
- 11) 患者本人の同意を文書で得られること。

II. 除外基準

- 1) 重篤な合併症を有する症例（コントロール困難な糖尿病、肝障害、心疾患、出血等）
- 2) 妊婦（本臨床研究開始後は妊娠可能な女性は避妊する）。
- 3) 授乳中の女性（本臨床研究開始後は授乳を中止する）。
- 4) 妊娠の意思のある患者（試験期間中は男女共に適切な避妊をする）。
- 5) 制御困難な活動性感染症がある。
- 6) 試験中に以下の薬剤を投与する必要がある患者。腎ステロイド剤の全身投与又は免疫抑制剤の全身投与
- 7) 制御されていない重複癌を有する。
- 8) 治癒に至っていない外傷性病変を有する。
- 9) 腸管麻痺あるいは間質性肺炎が疑われる。
- 10) 医師、責任医師が不適切と認める。

本試験の目的は、主要目的：安全性、Time to Progression (TTP)、副次的目的：免疫学的評価、抗腫瘍効果、治療完遂率、生存期間中央値とした。

試験の概略を図1、図2に示す。患者登録を行い、VEGFR1, R2 ペプチドワクチンは、HLA-A2402 拘束性であるので、HLA-A がマッチする場合は、S-1+CDDP 療法に加え、週1回ペプチドワクチンを GMP grade の Incomplete Freund's Adjuvant, MONTANIDE (SEPPIC 社, France) 1 ml と混和し皮下あるいは皮下注を施行した。HLA 型のミスマッチ例は、S-1+CDDP 療法のみ施行し同様に経過観察を行った。ペプチドワクチン接種に関しては、S-1+CDDP 療法が終了後も患者の希望があれば継続した。

試験デザイン

HLA-A*2402拘束性ペプチドを使用するため、
投与はHLAが一致した症例に限定する

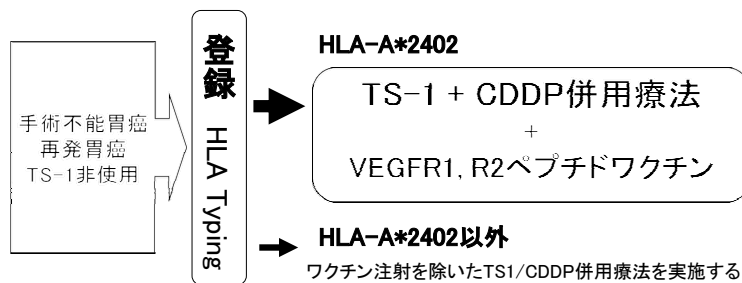


図1 試験デザイン

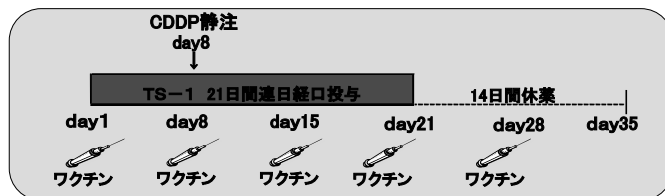
治療プロトコール

5週間:1クール

TS1 80~120mg/日 day1-21 &14日間 休薬

CDDP 60mg/kg day8

VEGFR1, 2 ペプチドワクチン 各1mg 1回/週 皮下注射(臍径部)



投与期間: 本試験より離脱するまで *

* ワクチンに関しては患者の希望があれば、離脱後も継続可能とする

図2 治療プロトコール

Ⅲ. 結 果

2007年11月から2010年3月までに目標である30症例を登録した。現時点で平均観察期間は1年10か月である。表2に患者背景を示す。男女比は、25対5、切除不能進行か再発かは、23対7であった。HLA-A2402でペプチドワクチンを併用した症例は22例、HLA型が合わず抗癌剤治療のみを施行した症例が8例であった。表3に、2サイクル終了までの有害事象を示す。ワクチンを併用しても特に重篤な有害事象の増加はなく、注射局所反応として2例に皮膚潰瘍を認めたが、治療中断することはなく継続可能であった。表4に全症例の治療成績を示す。全奏効率は50%で、平均 cycle 数は6.4サイクル（1～18）であった。表5に、ワクチン併用の有無別に治療成績を示した。2サイクル後の奏効率は、ワクチン併用群で55%、非併用で38%であった。2サイクル後の病勢コントロール率は、ワクチン群で100%、非ワクチン群で63%であった。ワクチン投与22例中12例の患者血清を用い、ペプチド特異的な細胞障害性Tリンパ球の誘導を調べたところ、7例（58%）に強い反応性を示すCD8陽性Tリンパ球の誘導を確認できた（図3）。予後に関しては、現在経過観察中であるが、ワクチン併用群でTTP中央値9.6か月、生存期間中央値14.2か月であった。

表2 患者背景

登録数		30
年齢（中央値）		61+ - 10.5
性	男 / 女	25 / 5
切除不能 / 再発		23 / 7
組織型	分化 / 未分化	11 / 19
HLA型	A-2402 / それ以外	22 / 8

表3 安全性評価（2サイクル終了時点）

	ワクチン 群	非ワクチン 群	SPIRITS
症例数	22	8	148
骨髄系（G3,4）			
白血球減少	3（14%）	0	12%
好中球減少	5（23%）	0	40%
赤血球減少	4（18%）	4（50%）	26%
血小板減少	2（9%）	2（25%）	5%
非骨髄（G2,3）			
T-BIL上昇	1（5%）	0	
Cr上昇	0	0	
ALB低下	8（36%）	5（63%）	
嘔気嘔吐	1（5%）	3（38%）	
下痢	2（9%）	0	
口内炎	1（5%）	0	
発熱	3（14%）	2（25%）	
皮膚潰瘍	2（9%）		

表4 治療成績1

登録数		30
2サイクル完遂率		28(93%)
奏効率	PR/SD/PD	15/12/3
		50%
病勢コントロール率		27(90%)
平均サイクル数		6.4(1~18)

表5 治療成績2

	ワクチン群	非ワクチン群
登録数	22	8
2サイクル完遂率	21(95%)	7(88%)
奏効率(2サイクル後)		
PR/SD/PD	12/10/0	3/2/3
	12(55%)	3(38%)
病勢コントロール率		
2サイクル後	22(100%)	5(63%)
4サイクル後	18(82%)	5(63%)
6サイクル後	14(64%)	4(50%)

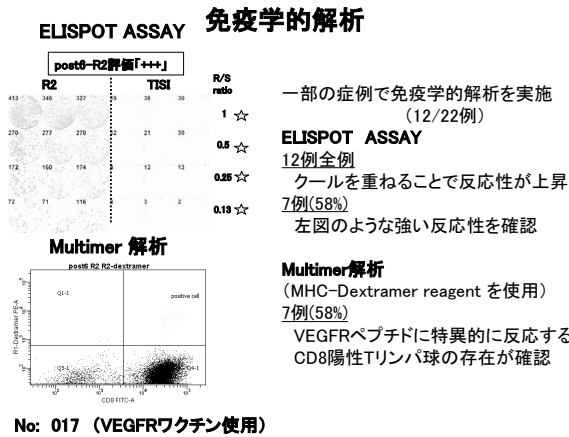


図3 免疫学的解析

IV. 考 察

近年、細胞傷害性T細胞 (CTL) によって認識・傷害される腫瘍抗原が発見され、その後、腫瘍特異的抗原が次々と同定され、これを標的とする特異的免疫療法であるエピトープペプチドを用いたがんワクチン療法の臨床試験が進行中である。本研究は、ワクチン療法によるCTLの標的細胞を腫瘍細胞自身ではなく腫瘍新生血管とし、腫瘍新生血管由来分子 (VEGF-R1, -R2) を標的としたワクチン療法を、胃癌の標準的化学療法に併用する臨床試験である。

VEGFR1 及び VEGFR2 は、乳癌、大腸癌、腎癌、悪性黒色腫、肺癌など多くの固形腫瘍の腫瘍新生血管内皮細胞に高発現しており、それぞれ、腫瘍新生血管の構築、及び、腫瘍血管内皮細胞の増殖と遊走に関与している⁵⁾⁶⁾。また VEGFR2 の発現が、癌細胞の増殖と強く関連していることも明らかになっている⁷⁾⁸⁾。

ヒトにおける基礎的解析の結果、VEGFR1 および VEGFR2 を認識し傷害する CTL クローンが存在することを証明し、強力な CTL を誘導できる HLA-A*2402 拘束性のエピトープペプチドが同定され、癌患者末梢血からも CTL を誘導できたことにより、CTL 前駆体細胞が癌患者においても存在することが明らかになった⁹⁾⁻¹¹⁾。以上より、本ペプチドを投与し、患者に VEGFR1 および VEGFR2 特異的 CTL を誘導することで、腫瘍血管新生を阻害することによる抗腫瘍効果を得る可能性がある。

今回、抗癌剤と併用することの安全性は、検証できた。さらに、抗癌剤との併用においても特異的免疫反応の誘導が確認されたことは、重要な情報である。治療効果については、さらなる臨床試験が必要であり今後の研究が待たれる。

V. おわりに

本研究では、進行再発胃癌に対し、現時点の推奨治療である S-1+CDDP 療法に血管新生制御を目的としたペプチドワクチン療法を併用することの安全性と有効性を検証した。ワクチン治療を併用することの安全性が確認され、ワクチン特異的な免疫反応の誘導も確認することができた。今後大規模試験により有効性の検討が望まれる。

文 献

- 1) 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.* **9** (3) : 215–221, 2008.
- 2) 日本胃癌学会：胃癌治療ガイドライン，医師用2010年10月改訂（第3版），金原出版株式会社.
- 3) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al., Trastumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER 2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* **376** (9742) : 687–697, 2010.
- 4) Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al., AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer. *2010 ASCO Annual Meeting*.
- 4) Kranz A, Mattfeld T and Waltenberger J: Molecular mediators of tumor angiogenesis: Enhanced expression and activation of vascular endothelial growth factor receptor KDR in primary breast cancer. *Int J Cancer* **84** : 293–298, 1999.
- 5) Nakopoulou L, Stefanaki K, Panayotopoulou E, et al: Expression of the vascular endothelial growth factor receptor-2/flk-1 in breast carcinomas: Correlation with proliferation. *Hum Pathol* **33** : 863–870, 2002.

- 6) Reden L, Linderholm B, Nielsen HN, et al.: Tumor specific VEGF-A and VEGFR2/KDR protein are co-expressed in breast cancer. *Breast Cancer Res. & Treat.* **82**: 147–154, 2003.
- 7) Yiwen, Li. et al. Active immunization against the vascular endothelial growth factor receptor flk 1 inhibits tumor angiogenesis and metastasis. *J. Exp. Med.* **195**: 1575–1584, 2002.
- 8) Niethammer, A.G. et al. A DNA vaccine against VEGF receptor 2 prevents effective angiogenesis and inhibits tumor growth. *Nature Med.* **8**: 1369–1375, 2002.
- 9) Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S, et al: Inhibition of tumor growth by anti-angiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. *Clin Cancer Res.*, **12** (16): 5841–5849, 2006.
- 10) Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al: Vaccination using human vascular endothelial growth factor receptor 2 epitope peptides can induce potent and therapeutic immunoresponses *in vitro and in vivo*. *Cancer Res.* **65**: 4939–4946, 2005.
- 11) Wada S, Tsunoda T, et al: Vascular endothelial growth factor receptor 2 as a promising target of cellular immunity in humans, *95th AACR, 2004*.

アジアに於ける抗がん剤を用いた Global Inter-group Study の現況と展望に関する研究 —第9回アジア臨床腫瘍学会での取り組み—

山口 和也*

要旨 がん対策基本法の制定により、地域がん診療拠点病院の認定や、がんプロ養成講座での人材育成が行われ、がん治療の均てん化が図られた。臨床試験分野でも医師・患者の意識改革がすすみ、本邦でも大規模臨床試験における期間内の症例集積が可能になってきている。また、global study の考えから、多国間共同の臨床試験が行われているが、遺伝子多型による民族差が存在し、有害事象や治療効果に差が生じる可能性が指摘されている。すなわち、抗がん剤の臨床試験に於いては、日韓、日中で臨床試験が行われているようにアジアでの展開を積極的に行っていく必要がある。

今回、アジアに於ける抗がん剤を用いた Global Inter-group Study の現況と展望に関する研究と題して、第9回アジア臨床腫瘍学会での取り組みを行ってききましたので、その概要を報告する。

はじめに

市販後の抗がん剤を用いた自主的臨床試験の第Ⅲ相試験が、多施設共同研究として施行され久しいが、本邦における症例集積能力の弱さから、新薬治験と同様、海外依存型に移行し、国内空洞化現象が誘起されつつある可能性が危惧されている。幸い、がん対策基本法の制定により、地域がん診療拠点病院が認定されてコア病院が充実し、厚生労働省と文部科学省を中心としたがんプロ養成講座で人材育成が進み、がん治療の均てん化が図られた。その結果、臨床試験分野でも医師・患者の意識改革がすすみ、本邦でも大規模臨床試験が、期間内に症例集積できる様になった。

一方、global study の考えから、多国間共同の臨床試験が行われているが、欧米人と東洋人の間で、遺伝子多型による民族差が存在し、有害事象や治療効果に差が生じる可能性が指摘されている。すなわち、抗がん剤の臨床試験に於いては、日韓、日中で臨床試験が行われているようにアジアでの展開を積極的に行っていく必要がある。

*岐阜大学医学部腫瘍外科

方 法

この時期、2010年8月25日からの3日間で第9回アジア臨床腫瘍学会が日本で開催され、当教室が、その事務局として担当・世話する機会に恵まれた。「アジアに於ける抗がん剤を用いた Global Inter-group Study の現況と展望」と題したシンポジウム、アジア各国からのがん医療の特徴についての紹介、アジアで特徴のある胃癌に対する治療の現況と展望のシンポジウムなどを企画することが可能となった。

本アジア臨床腫瘍学会は、アジアの主要国間で隔年開催されているが、日本では約20年振りの開催になる。この貴重な機会を利用したがん集学的治療研究財団と学会事務局との共催企画において、Global Inter-group Study へのアジア諸国の意識を高める効果が得られることを期待した。

成 績

I. 第9回アジア臨床腫瘍学会の成績

まず、今回のアジア臨床腫瘍学会の全体的な成績について報告する。参加国別演題数については、最も多い日本の475演題に次いで、韓国が85演題、台湾が34演題、中国が27演題で、インド、インドネシア、シンガポールなどアジア諸国から広く参加しており、USA や UK、ドイツ、フランスなどのヨーロッパからの演題もあった（表1）。企画演題では、レクチャー、シンポジウム、ワークショップ、一般口演、ポスターなどで計126企画があり、675人の演者、240人の座長に参加していただきました（表2）。

表1 参加国別演題数

Japan	475	Hong Kong	5
Korea	85	Philippines	5
Taiwan	34	United Kingdom	2
China	27	Pakistan	2
India	12	Thailand	1
Indonesia	12	France	1
Viet Nam	11	Iran	1
USA	12	Germany	1
Singapore	8	Australia	1
Nepal	8	Malaysia	1

Total 704 subjects from 20 countries

表2 企画演題・演者・座長の数

Number of session	Speaker	Chairmen	Total	
President lecture	2	2	2	4
Key Note Lecture	4	4	4	8
Educational Lecture	8	12	8	20
On time symposium	2	14	4	18
Satellite symposium	2	10	5	15
Symposium	11	54	27	81
Workshop	13	60	33	93
VIDEO Symposium	3	15	8	23
Mini-symposium	16	88	32	120
Min-video symposium	4	20	8	28
Oral	22	127	44	181
Poster	25	248	50	298
Luncheon Seminar	14	21	15	36
Total	126	675	240	925

Final abstracts for oral and poster : 483 subjects

演題のカテゴリーとして臓器別癌腫と治療方法について発表内容をみると、外科治療、化学療法、分子生物学、分子標的薬治療、放射線療法が多く、臓器別では、胃に関する演題が93と多く、アジアの特徴と思われた。次いで大腸が65、乳腺が48でありました（表3、4）。臓器を国別にみても、日本は消化管、乳腺、肝胆膵、肺、泌尿器科、婦人科など全体に多く発表されており、とくに胃・大腸・乳腺の演題が多かった。次いで韓国の胃が多く、アジアの特徴のひとつであると思われた（表5）。以上、アジアの癌の特徴をまとめると、臓器別頻度では胃、大腸、乳腺であり、治療法では外科的治療、化学療法、分子生物学が多かった。臓器別頻度と国別特徴では、日本・韓国の胃・大腸・乳腺、ベトナムの頭頸部、中国の血液疾患・肺、インドネシアの婦人科疾患であった（表6）。

表3 アジアにおける臓器別癌腫の興味と治療方法の概要（1）

Category	Bone& soft	Breast	Central Ner	Colo rectal	Esophageal	Gastric	Gynecol	Head& Neck
Epidemiology						2	2	
Chemotherapy	3	14	1	18		27	1	1
Immunotherapy		1		1	1	1		
Molecular Biology	1	6	3	7	1	11	2	
Molecular Targeting	1	2	1	5		1	1	1
Others	3	8	2	7	2	15	5	
Palliative Therapy		1				6		1
Pathology		4		1	1	2	4	
Prevention		2		2				1
Radiotherapy		3	2	1			3	4
Surgery	2	7	2	23	3	28	3	4
Total	10	48	11	65	8	93	22	11

(analysis from submitted abstracts for oral or poster presentation)

表4 アジアにおける臓器別癌腫の興味と治療方法の概要(2)

Category	Hemat	Hepatobil	Lung	Pancreas	Urogenital	Unknown	Others	Total
Epidemiology			1		1	1		7
Chemotherapy	8	5	8	4	3			93
Immunotherapy				3				7
Molecular Biology		5	6	2	2	2		48
Molecular Targeting	3		5	1	3		1	25
Others	3	5	6	5	2	2	9	71
Palliative Therapy			1	1				10
Pathology	1	1	1	1				16
Prevention					1			6
Radiotherapy		1	3		2	1		20
Surgery	1	12	1	6	1		2	95
Total	16	29	32	23	15	6	12	401

(analysis from submitted abstracts for oral or poster presentation)

表5 アジアにおける国別の臓器癌頻度(興味)の概要

	Bone &	Breast	Cervical	Colorectal	Esophageal	Gastric	Gynecol	Head & neck	Hematol	Hepatobil	Lung	Panc	Urogenital	Others	total
Australia															
China	1	3				4			6		1		1	1	17
India	2	2												1	5
Indonesia		1	2	1			5							2	11
Iran								1						1	2
Japan	4	35	5	52	7	66	11	3	6	23	22	21	11	9	275
Korea	3	3	2	5	1	19	4	1	1	3	7		2	4	55
Malaysia														1	1
Nepal		1		1		2	1				1	1	1		8
Pakistan									2						2
Philippines				1							1				2
Singapore		2												1	3
Taiwan		1	2	5		1		1	1			1			12
Viet Nam							1	6						4	11
Total	10	48	11	65	8	92	22	11	16	27	32	23	15	24	404

表6 アジアの癌：臓器別分布の特徴と研究分野の傾向

- 1) 臓器別頻度
gastric cancer > colorectal cancer >
breast cancer > non small cell lung cancer > hepato-biliary cancer > pancreatic cancer >
- 2) 主な治療法
surgery > chemotherapy > molecular biology >
molecular targeting > radiotherapy >
- 3) 臓器別頻度と国別特徴
Japan and Korea : Stomach, colorectal, breast
Viet Nam : Head and neck (Oral cavity)
China: Hematological malignancy, lung
Indonesia: Gynecological malignancy

II. 企画演題

8月26日午前に、本題である『The present status and the future perspectives of Inter-group Study』のセッションがSymposium 4として開催された。まずKey Note Lecture「Future directions of clinical trials in Asia」が行われた後、以下に示す5つの演題が発表された。これらはすべて日韓のInter Group Studyであり、進行胃癌を対象としたものであった。

- 1) S-1 and Taxotere for advanced gastric cancer randomized Phase III trial : JACCRO GC-03 (START)
- 2) Development of clinical trial to gastric cancer surgery
- 3) SOS study : S-1 optimal schedule 3 weekly vs. 5 weekly
- 4) The goal of Inter-group Study in Asia : West Japan Oncology Group
- 5) Collaboration between data centers of Korean and Japan in the intergroup trial JCOG 0705 /KGCA01

1) は進行再発胃癌に対するS-1vs.S-1+Taxotereの第Ⅲ相ランダム化比較試験であり、日韓で計628例の登録がすでに終了し、2011年のASCO-GIで中間解析が発表される予定である。3) 4) はS-1+CDDP療法の3 weekly vs. 5 weeklyの臨床試験で日韓のInter-group Studyを紹介したものである。2) 5) はいわゆるREGATTA trialといわれるもので、1つの非治癒因子をもつ高度進行胃癌に対する切除術+術後化学療法VS化学療法のための第Ⅲ相臨床試験である。

これらの発表では、日韓で積極的にInter-group Studyが進められているという現況報告のほかに、今後の展望についてその重要性が力説されていた。すなわち、胃癌に関する疫学的背景や治療手段・治療成績が非常に酷似している2国間でのInter-group Studyは、得られた結果を高いレベルで世界に発信できると確信するもので、その裾野をアジア諸国に拡げることが肝要であるという討論が繰り返された。

また、On time Symposium 1として『The present and future of cancer managements in Asian countries』のセッションでは、日本、中国、シンガポール、インド、韓国、フィリピン、台湾のがん医療の現況と展望が語られ、胃癌に限らず他の癌腫においてもアジアの特徴をいかした臨床研究の計画を進める重要性がうたわれた。

考 案

第9回アジア臨床腫瘍学会での取り組みについて、まず特筆すべきことは、がん集学的治療研究財団という国内の臨床試験グループと学会事務局との共催企画でこのSymposiumが実現したことである。今後Inter-group Studyを推し進めていく点では、極めて斬新な発想で、意義深いものになると推察され、今後のこの方面の研究に計り知れない利益をもたらすものと確信している。アジアに於ける多国間臨床試験は、正にその延長線上にあり、新規臨床試験の時は、既に熟したと推察している。2012年に韓国のソウルで開催される第10回アジア臨床腫瘍学会にその成果を期待したい。

おわりに

アジアにおける Global Inter-group Study の結果が、世界の標準治療として発信され、アジアのがん医療を受ける患者さんに福音がもたらされる日も近いと思われる。

研究経過報告書執筆要項

- (1) 下記の基準で論文（日本語）を作成して下さい。

要 旨	400字 × 1枚
本 文	400字 × 10枚
写真・図表	10枚以内（写真はモノクロ）
引用文献	10位

- (2) 原稿はパソコンをご使用の上、専門用語以外は当用漢字、現代かなづかい（平かな）を用い、平易明瞭に句読点は正確にお書き下さい。1枚に20字×20行とし、行間をできるだけあけてプリントアウトして下さい。また、CD-ROM、DVD-ROM等（テキスト形式保存）を使用機種、ソフト名を明記の上一緒にお送り下さい。
- (3) 薬品の商品名（欧文）は大文字、学名、一般名は小文字で記載下さい。
- (4) 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位でm, cm, mm, cm², ml, l, dl, kg, g, mgなどとして下さい。
- (5) 写真は手札型以上の大きさと鮮明であること、文字や矢印を記号する場合はトレーシングペーパーをかけた上に明記して下さい。
- (6) 原稿は原則として返却いたしません。写真、図などで返却を要するものにはその旨明記して下さい。
- (7) 文献は本文中に引用されたもののみをあげて下さい。本文中の引用箇所には肩番号を付して下さい。
- (8) 文献の書き方は次のように統一して下さい。
引用文献、著者名は3人まで記し、それ以上は「他」「et al」として下さい。
外国文献の記載形式はIndex Medicus所載に準じて下さい。
雑誌の場合→引用番号) 著者名：論文題名、雑誌名、巻数、頁数（西暦年号）
単行本の場合→引用番号) 著者名：論文題名、書名（編者名）、版、頁、発行所名、発行地、（西暦年号）
例 1) 田口鐵男, 古江 尚, 塚越 茂, 他：胃癌の化学療法. 癌と化学療法 7 (12) : 109 - 114, 1980.
2) 幕内雅敏, 長谷川博, 山崎 晋：肝細胞癌の早期診断法. ウィルス肝炎から肝細胞癌へ（服部 信編）, 第2版, 309-328, 癌と化学療法社, 東京, 1982.
3) Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, et al : Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by Actinomycetes. *J. Antibiotics* 29 : 97 - 99, 1976.
- (9) 文頭は、はじめにではじまり、おわりにで結ぶ。
- (10) 論文は要旨－はじめに－（対象－方法－成績）－考按－おわりに－文献－表－図の説明－図の順に原稿を構成して下さい。図および表には文中に出る順番に番号を付して下さい。
- (11) 項目は次のような記号を用います。
I. …… 1. …… 1) …… a
- (12) 原稿には表紙を付し、表題、著者名、所属、機関名、原稿枚数、図表点数を明記して下さい。

一般研究助成者一覧(発刊年度)

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

- 1985 小玉 正智 (滋賀医科大学)
(5 卷) 佐々木琢磨 (国立がんセンター)
田中 正夫 (国立名古屋病院血液病センター)
中村 徹 (福井医科大学)
原 耕平 (長崎大学医学部)
藤田 昌英 (大阪大学微生物病研究所)
松谷 雅生 (東京都立駒込病院)
吉田 孝人 (浜松医科大学)
- 1986 内野 治人 (京都大学医学部)
(6 卷) 岡部 哲郎 (東京大学医学部)
狩野 恭一 (東京大学医科学研究所)
久保田哲朗 (慶應義塾大学医学部)
坂井 保信 (東京都立駒込病院)
曾根 三郎 (徳島大学医学部)
田中 敬正 (関西医科大学)
橋本 省三 (慶應義塾大学医学部)
浜岡 利之 (大阪大学医学部附属癌研究施設)
- 1987 市橋 秀仁 (藤田学園保健衛生大学医学部)
(7 卷) 奥村 康 (順天堂大学医学部)
勝沼 信彦 (徳島大学酵素科学研究センター)
金沢 浩二 (新潟大学医学部)
佐藤 周子 (愛知県がんセンター)
高本 滋 (東京都立駒込病院)
中村 仁信 (大阪大学微生物病研究所)
松本 圭史 (大阪大学医学部)
山口 豊 (千葉大学医学部肺癌研究施設)
- 1988 秋山 伸一 (鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設)
(8 卷) 阿部 達生 (京都府立医科大学)
上田 政和 (慶應義塾大学医学部)
小川 恭弘 (高知医科大学)
神奈木玲児 (京都大学医学部)
今 充 (弘前大学医学部)
笹月 健彦 (九州大学生体防御医学研究所)
徳永 徹 (国立予防衛生研究所)
馬場 正三 (浜松医科大学)
- 小林 利次 (産業医科大学)
仙道富士郎 (山形大学医学部)
鳥巢 要道 (九州大学医学部)
新本 稔 (広島大学原爆放射能医学研究所)
原田 実根 (金沢大学医学部)
穂積 本男 (埼玉県立がんセンター研究所)
御厨 修一 (国立病院医療センター)
- 大野 竜三 (名古屋大学医学部)
片野 建之 (癌研・癌化学療法センター)
木村 元喜 (九州大学生体防御医学研究所)
熊本 悦明 (札幌医科大学)
珠玖 洋 (長崎大学医学部)
田中 信男 (東京大学応用微生物研究所)
西田 輝夫 (近畿大学医学部)
羽生富士夫 (東京女子医科大学消化器病センター)
前田 迪郎 (鳥取大学医学部)
大森 弘之 (岡山大学医学部)
小黑 昌夫 (千葉県がんセンター)
加藤 四郎 (大阪大学微生物病研究所)
坂本 純一 (愛知県がんセンター)
鈴木 磨郎 (東北大学抗酸菌病研究所)
峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所)
正岡 徹 (大阪府立成人病センター)
宮崎 保 (北海道大学医学部)
吉田 奎介 (新潟大学医学部)
浅野 茂隆 (東京大学医科学研究所)
今岡 真義 (大阪府立成人病センター)
江藤 澄哉 (産業医科大学)
鎌田 七男 (広島大学原爆放射能医学研究所)
小山 研二 (秋田大学医学部)
斎藤 正男 (東京大学医学部)
谷川 允彦 (福井医科大学)
冨永 健 (東京都立駒込病院)
平野 正美 (藤田学園保健衛生大学医学部)

- 1989 阿曾 佳郎 (東京大学医学部)
(9卷) 今井 浩三 (札幌医科大学)
上田 龍三 (愛知県がんセンター研究所)
岡田 秀親 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所)
掛川 暉夫 (久留米大学医学部)
金子 明博 (国立がんセンター病院)
澤木 修二 (横浜市立大学医学部)
中村 治 (東京都立駒込病院)
町田喜久雄 (埼玉医科大学総合医療センター)
- 1990 荒井 保明 (愛知県がんセンター)
(10卷) 入野 昭三 (香川医科大学)
小倉 剛 (徳島大学医学部)
木谷 照夫 (大阪大学微生物病研究所)
島津 久明 (鹿児島大学医学部)
土橋 一慶 (帝京大学医学部)
新津洋司郎 (札幌医科大学)
垣生 園子 (東海大学医学部)
藤本 孟男 (愛知医科大学)
水谷 修紀 (国立小児医療研究センター)
- 1991 秋吉 毅 (九州大学生体防御医学研究所)
(11卷) 小川 秋實 (信州大学医学部)
小越 章平 (高知医科大学)
木村幸三郎 (東京医科大学)
佐治 重豊 (岐阜大学医学部)
田中 良明 (東京都立駒込病院)
藤永 蕙 (札幌医科大学附属がん研究所)
麦島 秀雄 (日本大学医学部)
山口 俊晴 (京都府立医科大学)
- 1992 赤沢 修吾 (埼玉県立がんセンター)
(12卷) 貝原 信明 (鳥取大学医学部)
河村 栄二 (北里研究所病院)
木本 安彦 (大阪大学微生物病研究所附属病院)
琴浦 良彦 (京都大学医学部)
澤武 紀雄 (金沢大学がん研究所)
柴田 昭 (新潟大学医学部)
- 石川 哮 (熊本大学医学部)
岩永 剛 (大阪府立成人病センター)
太田 康幸 (愛媛大学医学部)
小川 道雄 (大阪大学医学部)
加藤 知行 (愛知県がんセンター)
齊藤 博 (埼玉医科大学総合医療センター)
高上 洋一 (徳島大学医学部)
藤本 重義 (高知医科大学)
松野 正紀 (東北大学医学部)
宮本 幸男 (群馬大学医学部)
遠藤 光夫 (東京医科歯科大学医学部附属病院)
菅 典道 (京都大学医学部附属病院)
池田 昌弘 (順天堂大学医学部)
田中 隆一 (新潟大学脳研究所)
中島 泉 (名古屋大学医学部)
西村 泰治 (九州大学生体防御医学研究所)
原 信之 (国立病院九州がんセンター)
前原 喜彦 (九州大学医学部)
- 安藤 俊夫 (愛知県がんセンター研究所)
小熊 信夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)
加藤 洋 (癌研・癌研究所)
河野 公俊 (大分医科大学)
鈴木 徹 (山口大学医学部)
平井 久丸 (東京大学医学部)
真崎 規江 (大阪府立成人病センター)
山内 晶司 (名古屋大学医学部)
由良 二郎 (名古屋市立大学医学部)
秋根 康之 (国立がんセンター中央病院)
兼松 隆之 (長崎大学医学部)
菊池 潔 (助慶應がんセンター)
葛巻 暹 (北海道大学医学部附属癌研究施設)
斎藤 貴生 (大分医科大学)
設楽 信行 (東京都立駒込病院)
土井 修 (大阪府立成人病センター)

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

- 1996 三角 順一 (大分医科大学医学部)
(16卷) 山脇 成人 (広島大学医学部)
- 1997 西條 長宏 (国立がんセンター研究所)
(17卷) 瀬戸 加大 (愛知県がんセンター研究所)
丹後 俊郎 (国立公衆衛生院疫学部)
中川原 章 (千葉県がんセンター)
堀井 明 (東北大学大学院医学系研究科)
- 1998 小山 博史 (国立がんセンター中央病院)
(18卷) 高後 裕 (旭川医科大学)
巽 典之 (大阪市立大学医学部)
名川 弘一 (東京大学医学部)
萩原 正敏 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
不破 信和 (愛知県がんセンター)
村井 勝 (慶應義塾大学医学部)
矢守 隆夫 (癌研・癌化学療法センター)
- 1999 井上 俊彦 (大阪大学大学院)
(19卷) 大瀧 慈 (広島大学原爆放射能医学研究所)
河上 裕 (慶應義塾大学医学部先端医学研究所)
高山 哲治 (札幌医科大学)
土田 正則 (新潟大学医学部)
万代 昌紀 (京都大学医学部)
森脇 久隆 (岐阜大学医学部)
渡邊 武 (九州大学生体防御医学研究所)
- 2000 井上 正樹 (金沢大学医学部)
(20卷) 河野 文夫 (国立熊本病院)
久保 敦司 (慶應義塾大学医学部)
佐藤 博 (金沢大学がん研究所)
中野 修治 (九州大学大学院)
福本 学 (東北大学加齢医学研究所)
山口 佳之 (広島大学原爆放射能医学研究所)
吉田 知之 (東京医科大学)
- 2001 秋山 太 (癌研・癌研究所)
(21卷) 片野 光男 (九州大学大学院)
澤津橋基広 (佐賀医科大学)
田原 秀晃 (東京大学医科学研究所)
- 宮崎 澄雄 (佐賀医科大学医学部)
吉村 昭彦 (久留米大学生命科学研究所)
神保 孝一 (札幌医科大学)
田中 雅夫 (九州大学医学部)
手島 昭樹 (大阪大学医学部)
野田 哲生 (癌研・癌研究所)
松山 裕 (東京大学大学院医学系研究科)
烏野 隆博 (大阪府立成人病センター)
佐藤 昇志 (札幌医科大学医学部)
中島 秀彰 (国立病院九州がんセンター)
登 勉 (三重大学医学部)
畠 清彦 (自治医科大学)
前谷 俊三 (天理よろず相談所医学研究所)
安元 公正 (産業医科大学医学部)
- 大上 研二 (東海大学医学部)
加賀谷有行 (広島大学医学部)
真貝 洋一 (京都大学ウイルス研究所)
田中 淳司 (北海道大学医学部)
野田 政樹 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
向田 直史 (金沢大学がん研究所)
吉貴 達寛 (滋賀医科大学)
- 奥野 清隆 (近畿大学医学部)
神奈木真理 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)
小西 文雄 (自治医科大学大宮医療センター)
田中 紘一 (京都大学大学院)
樋野 興夫 (癌研・癌研究所)
松村 明 (筑波大学臨床医学系)
吉川 秀樹 (大阪大学大学院)
- 東 俊文 (慶應義塾大学医学部)
小林 国彦 (埼玉県立がんセンター)
高橋 宗春 (東京大学医学部附属病院)
玉木 長良 (北海道大学大学院)

- 2001 辻 晃仁 (高知県立中央病院)
(21卷) 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卷) 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卷) 神田 善伸 (東京大学医学部)
河野 浩二 (山梨大学医学部)
植原 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)
- 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巻）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）

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）

がん治療のあゆみ 第30巻

平成23年 3月25日 印刷
平成23年 3月31日 発行

非 売 品

発行人 財団法人
がん集学的治療研究財団
佐 治 重 豊

お問い合わせは下記にお願いいたします。
〒136-0071 東京都江東区亀戸1-28-6
タニビル3F
電話 (03)5627-7593

印刷所 (株)糸川印刷

本書の内容の一部あるいは全部を無断で、複写機器等いかなる方法によっても複写・複製することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版者の権利の侵害になりますので、予め小社の許諾を求めて下さい。