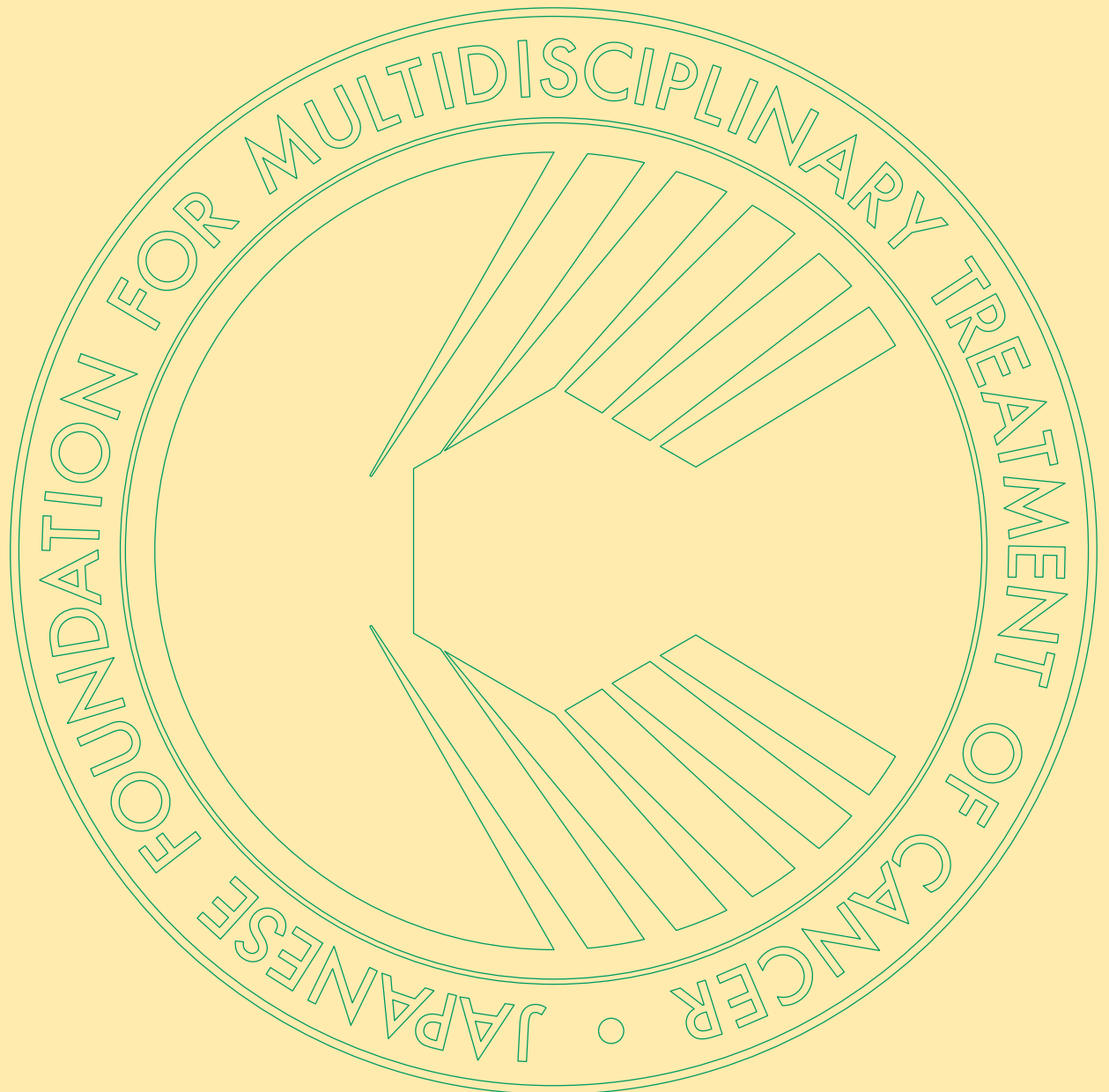


Advances in Cancer Treatment

がん治療のあゆみ

2015/第35回一般研究助成



35

公益財団法人 がん集学的治療研究財団

これでは「Connecting the Dots」ができない!!

理事長 佐 治 重 豊

ディオバンと言う一処方薬での臨床試験不正事件から、通常考えられない抗がん剤領域の市販後研究者主導型臨床試験までが、倫理と利益相反の関連で規制強化されてしまった。その結果、市販後自主的臨床試験と蚊帳の外と考えていた当財団の目玉事業である「一般研究助成事業」までが、継続困難な事態をかえている。理由は、製薬企業からの寄付金の大幅削減による自主的研究の禁止と臨床試験関連事業に対する規制強化で、本来 Translational Research (TR) 部門である一般研究助成事業でも、臨床試験に直結する事業として理解され、規制しようとする、当局側の判断（誤解？）が波紋を広げている。

我々が集学的治療研究財団でも、寄付金事業収入が1/10以下に激減し、従来は美徳と高く評価されてきた寄付金による多剤併用自主的臨床試験（寄付金による運用のため、各企業間での利益誘導が排除可能で公平性が堅持されてきた）までが規制され、その結果、自主的研究は経済面で実施・継続困難となってしまった。

かの有名な Steve Jobs 氏が、2005年に Stanford University で行った Commencement Address で、「Stay hungry」と「Stay foolish」と発言し、全世界から注目を集めた。しかし、彼が一番強調したかったのは、実は「Connecting the Dots」であったと思われる。即ち、人類の幸福をもたらす全ての事業（研究）の根源は、個々の成果を点「Dots」として繋ぐことで、これがDNAの向上（家風・社風、人格形成）につながり、人類の幸福（自身のパソコン開発）を誘起できるとの論理展開である。

ところで、当財団の基本姿勢は、患者さんに優しく、治療成績に直結できる安全で効率的な「がん薬物療法」を展開することであり、この開発へのTR部門を一般研究助成事業として展開することは、正に「医療活動での美徳」であり正道で、これを継年的に続けることで研究内容が充実し、その結果「Dots」が繋がり、臨床の現場でがん患者さんに貢献できる事業に発展できる筈であった。

事実、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予定症例数を超えて集積でき、多国間臨床試験（IDEA）にも参画でき、グローバルな観点からも欧米諸国から高い評価が得られる臨床試験グループにまで発展してきた。また、成果の多くは海外雑誌に投稿・採用され、漸く第1期黄金期状態に到達できたと職員一同自負し、満足感を味わい、安堵できる予感がみなぎっていた。特に、付随研究部門では、①大腸癌を対象にしたGWAS法を用いた網羅的遺伝子解析（約1400例）、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（約1300例）、③Stage II大腸癌を対象にした再発危険因子としてのCEA mRNA検索（約2800例）等々が順調に進み、学際面でもトップクラスに近い臨床試験グループとの予感を味わうことができる機運が漸くみなぎってきた。

特に、患者検体を用いた遺伝子解析は、次世代のThe Cancer Genome Atlas大型がんゲノムプロジェクト（TCGA）に直結する最先端部門で、当財団では既に2010年頃から網羅的遺伝子解析を開始しており、薬剤有害事象をゲノムタイプで評価する発想など、TCGAに繋がる最先端部分を目指した取り組みを開始してきた。

ところが時代の意地悪か、一般研究助成事業までもが、ディオバン不正事件の発覚から危機状態となり、従前10名の若手研究者に、各100万円（本来は増額予定であったが？）を贈呈してきたが、昨年の平成27年度には8名に減らし、来年度は更に減少・減額、或いは事業中止の可能性さえ危惧される状態に落ちい

っている。今や、各大学での委任経理金等も激額されており、研究費不足の中、せめて当財団だけは基本財産を崩してでも、事業継続すべきと考えているが、果たして理事会等で賛同が得られるか心配である。

日本は、既に創薬開発部門で10年の遅れを指摘されてきたが、今回の倫理規制強化で市販後自主的臨床試験部門とその基礎部門の開発を目指した一般研究部門までもが規制されれば、臨床現場で活躍している若手医師や安全で効率的ながん薬物療法の発展を熱望している患者さんの希望にも答えられず、世界でも稀な後進国になる可能性が危惧されるので、国の早急な対策が講じられることを切望している。

さて、本日お届けしました「がん治療のあゆみ」35号は、平成26年度受賞者の研究成果の報告をまとめた冊子であります。当初10研究課題が採用されましたが、1題は残念ながら研究期間中に目的の症例数が得られなかった（研究対象癌腫が希小がんのため？）との理由で却下され、本冊子では9題の研究成果を執筆・投稿頂いた。即ち、臓器別では肝胆膵癌が3題、胃癌、大腸癌が各2題、肺癌と前立腺癌が各1題と多彩で、治療法も放射線治療、放射線化学療法と放射線治療部門のグローバル化がみられ、ペプチドワクチンやリハビリテーション関連や栄養介入等大変興味ある新しい内容も加わり、執筆頂いた一般研究助成各位に敬意を表し、得られた業績のさらなる展開に大きな期待を抱いている。

最後に、毎年一般研究助成金受賞式の式典には財団理事、小川道雄選考委員長はじめ各選考委員の先生方等々にご隣席賜り、来賓からご祝辞を賜っている。平成27年度は、厚生労働省健康局長の福島靖正先生と公益財団法人日本対がん協会会長の垣添忠生先生から心温まるご祝辞を頂いた。超ご多忙の両先生には心から感謝を申し上げ、当財団の発展のため、今後とも益々のご支援とご協力、ご指導、ご鞭撻を賜りますよう、切にお願い申し上げます。

平成28年3月31日

選考経過報告

一般研究選考委員会

委員長 小川道雄

選考経過を簡単にご報告申し上げます。

従来から助成対象者を50歳未満、研究を臨床研究のみとし、臨床試験として5年以内実施可能であること、さらに、平成23年度より「患者に優しい癌薬物療法」を優先して採択することとなっております。また昨年度から受領者はその後5年間は再応募できない、という制度を定めました。

応募件数は、本年度は40件でした。応募締め切りは8月31日、その後応募書類のコピーを事務局より全ての選考委員に送付し、事前評価をしていただきました。その事前評価では、絶対評価のほかに評価が偏らないよう評価配分を定めた相対評価で採点をお願いしております。その選考結果を事務局で集計し、去る10月14日に第40回一般研究選考委員会を開催しました。選考委員が上位から一題ずつ議論を充分に行つて、厳正に評価を行いました。この選考委員会議事録は、公平性及び透明性を考慮し、経緯や理由を記録し、保存しております。

その結果、8件の助成金受領者を決めました。助成金を受領される方は中間報告となるかもしれませんが、1年後の本式典にて研究結果を発表していただきます。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御座います。また、優れた研究は札幌冬季がんセミナーに推薦することになっております。

助成金を受領される先生方をお願いします。

研究論文を発表される際には「がん集学的治療研究財団助成金」の補助を得た旨を明記して頂くようお願いいたします。財団からの助成金総額は、今回までで6億3,900万円であります。癌の治療研究に役立っているものと推察しておりますが、本財団は公益法人ですので、acknowledgementを付した論文を刊行いただくことは、重要な意味を持っております。今後応募される後輩のためにも、acknowledgementを付した論文刊行をお願いします。また個人的な考えですが、助成金受領後5年以内に論文を刊行された受領者の施設からの応募については、総合得点にさらに一定の点数を上乗せすることも考えております。実は上位15位くらいは同点若しくは1、2点程度の差しか無く、非常に1題ごとの討論に時間がかかります。さらには5年後に、たとえ10分間でも発表可能な先生には研究の成果を発表いただければと思っております。この2点についてはまだ決まっておりますが、いずれ財団にご相談したいと思っております。

最後になりましたが、助成される8名の先生方、今回は本当におめでとうございます。またこの素晴らしい先生方をご推薦いただきました推薦者の学長、医学部及び関連学部の学部長、研究科長、病院長、研究所長などの方々に、厚くお礼申し上げます。

以上で経過報告を終わります。

がん治療のあゆみ 目次

これでは「Connecting the Dots」ができない!!理事長 佐 治 重 豊

選考経過報告一般研究選考委員会・委員長 小 川 道 雄

●前立腺癌に対する少分割強度変調放射線治療の第Ⅱ相試験石 山 博 條 1

北里大学医学部
放射線科学(放射線腫瘍学)

●胆道癌術前化学放射線療法としての TS-1+CDDP+放射線療法の
第Ⅰ/Ⅱ相試験(多施設共同臨床試験)板 野 理 5

慶應義塾大学医学部
一般・消化器外科

●腹膜転移を有する膵癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併
用療法の治療効果を検証するための第Ⅱ相多施設共同臨床試験里 井 壯 平11

関西医科大学
外科学講座

●根治切除可能な4型・大型3型胃癌に対する術前TS-1+CDDP
併用化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験白 石 治15

近畿大学医学部
外科

●HER2陽性切除不能進行再発胃癌に対するS-1+Oxaliplatin+
Trastuzumab(SOX+Tmab)併用療法の第Ⅱ相臨床試験高 張 大 亮21

公益財団法人がん研究会有明病院
消化器内科

●高齢者進行肺がん患者の予後を改善するための新しいリハビリテー
ション・栄養介入法の開発内 藤 立 暁27

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科

●進行膵臓癌に対するゲムシタビン併用WT1ペプチドワクチン化学免
疫療法の臨床開発西 田 純 幸32

大阪大学医学部附属病院
呼吸器・免疫アレルギー内科学

●大腸癌肝転移に対するConversion therapy後の再発予測に関する
バイオマーカー研究：化学療法後残存腫瘍内におけるMIB-1 index
の有用性に関する検討林 洋 光39

熊本大学大学院生命科学系研究科
消化器外科学

●高齢者,低身体・生理機能者に対する大腸癌化学療法の安全性に
関与する因子の解析水 島 恒 和46

大阪大学大学院医学系研究科
炎症性腸疾患治療学寄附講座

前立腺癌に対する少分割強度変調放射線治療の第Ⅱ相試験

石山 博條*

要旨 前立腺癌は近年急速に増加している癌腫であり、2015年には男性の罹患率第1位になると予想されている。高齢者に発生するため比較的身体に負担のかからない放射線治療を選択する患者が増えている一方で、本邦ではそれに対応するための人員・装置が不足しているのが現状である。本研究であつかう少分割強度放射線治療はこれまでの標準的外部照射より短時間で治療が完了し、かつ効果も同等かあるいは上回ることが期待されている方法である。欧米では既に広く行われつつあるが、日本では数施設で試験的に行われているのみで日本人患者のデータが皆無である。そこで日本人前立腺癌患者に対する少分割強度変調放射線治療の安全性と有効性を評価する目的で第Ⅱ相試験を計画した。先行する第Ⅰ相試験により一回9 Gy×4回が推奨線量として決定されたので、継続して第Ⅱ相試験により安全性と有効性の評価を行う予定である。

はじめに

前立腺癌は近年わが国で急激に増加している癌腫であり、特に高齢者が多く罹患する。男性の全国推定年齢調整罹患率（2011年、基準人口は昭和60年のモデル人口、10万人対）での前立腺癌は66.8と、胃癌、大腸癌に次いで3番目に高く、男性癌全部位の14.9%を占める。2015年には年間98,400人が罹患し男性癌の1番目になると予測されている。また死亡数も上昇し、2015年には年間12,200人と男性癌の6番目になると予想されている。

治療法として手術・放射線治療といった局所療法と全身療法であるホルモン療法・化学療法が、個々の症例に合わせて単独あるいは併用して用いられている。前立腺癌は高齢者に発生することが多く、身体への負担が少ない放射線治療の果たす役割が年々増加してきている。

前立腺癌に対する放射線療法はコンピュータ技術の長足の進歩とあいまって、革新的変遷をとげてきた。手術と同様局所療法であるため、最良の適応は局所限局癌であり前立腺全摘除術と同等の成績が得られる。近年では治療成績のみならず、コスト、合併症・副作用、毒性、生活の質も考慮した上で一次治療法を選択する傾向にあり、放射線療法は手術と根治療法を二分する方法となっている。

現在、本邦で使用されている放射線治療には三次元照射（3D-CRT）、強度変調放射線治療（IMRT）、陽子線治療および重粒子線治療などの外部照射、ヨウ素125による密封小線源永久挿入治療法およびイリジウム192による高線量率組織内照射などの小線源治療がある。標準的な外部照射は70～80Gyを35～40分割で照射するもので約2ヶ月の治療期間が必要となる。一方で小線源治療は数日で終了することができるものの脊椎麻酔下で前立腺内にアプリータを刺入する必要があり外部照射にくらべて侵襲が強い。

本研究であつかう少分割強度変調放射線治療は、通常的外部照射と組織内照射双方の利点を合わせて有しており、組織内照射に比べて侵襲が少なく、通常的外部照射に比べて治療期間が短い点で優れた方法である。また前立腺癌は放射線生物学的な特徴が他の癌腫と異なり、一回に照射する線量が多いほど高い抗腫瘍効果が期待できるため通常外部照射にくらべて成績が向上する可能性がある。最近では米国やカナダの一部の施設から少分割放射線治療の成績が報告され始めており、経過観察期間は短いものの良好な治療成績が示されている^{1)～6)}。

*北里大学医学部 放射線科学（放射線腫瘍学）

先行する第Ⅰ相試験の結果概要

前立腺癌に対する少分割強度変調放射線治療を日本人患者に適應するにあたって安全性を確保する目的で第Ⅰ相試験を行った。一回8.0Gy, 8.5Gy および9.0Gy の三段階で有害事象を評価した。各線量を9例ずつ評価したがGrade 3以上の有害事象が出現することはなく一回9.0Gy×4回が推奨線量に決定した。腫瘍制御率に関しても良好で、経過観察期間中央値が2年と短いものの100%で腫瘍制御ができている状況である。

本臨床試験の計画

1. 目的

日本人前立腺癌患者に対する9Gy×4回の少分割強度変調放射線治療の有効性と安全性を評価する。Primary endpointを3年有害事象発生割合, secondary endpointを3年非生化学的再発率とする。

2. 対象

表1に本臨床試験の適格基準および除外基準を示す。放射線治療は高齢者や全身状態が比較的不良な患者でも基本的に施行可能であり、精神疾患やコントロール不良の重症糖尿病などの合併症が無い限り適應としている。

表1 適格基準および除外基準

適格基準

- 1) 前立腺生検にて組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) T3b (TNM分類7版) 以下である。
- 3) リンパ節転移がない。
- 4) 遠隔転移がない。
- 5) 20歳以上である。
- 6) PS (ECOG) が0または1である。
- 7) 骨盤部に対する放射線照射の既往がない。
- 8) 臓器機能が保たれている。
- 9) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

除外基準

- 1) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 2) ステロイド剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている。
- 3) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 4) 活動性の細菌および真菌感染症を有する。(38℃以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている)

3. 本試験の治療レジメン

先行する第Ⅰ相試験により、9Gy×4回が少分割強度変調放射線治療における推奨線量として決定された。したがって1日1回9Gy, 木・金・月・火曜日の4回, 総治療期間6日間を基本スケジュールとして使用する。患者位置合わせの精度を高める目的で前立腺内に金マーカーを経会陰的に底部に2つ, 尖部に1つ挿入することとする。

CT治療計画を用いて前立腺全体を臨床標的体積 (clinical target volume: CTV) とし, 上記CTVに照射中の生理的な臓器移動, 患者固定再現性の誤差を見込んで背側に3mm, その他の方向に5mmのマージンを加えたものを計画標的体積 (planning target volume: PTV) とする。標的基準体積は, PTV

体積の95%とし、標的基準体積に処方された線量を処方線量とする。PTVへの線量のバラツキが標的基準点線量の±5%以内に保つよう努力する。DVH (Dose Volume Histogram) を求めリスク臓器の線量制限 (表2) を超えないよう慎重に治療計画を行う。

内分泌療法に制限は設けない。担当泌尿器科医の判断により併用する。また何らかの理由によりプロトコル治療が途中で中止になった場合は通常分割照射を使用して不足分を補う。

表2 リスク臓器の線量制限

| | | |
|------|-------------|------|
| 直腸 | V31 | <25% |
| | V28 | <40% |
| | V24 | <55% |
| | V20 | <65% |
| 膀胱 | V28 | <30% |
| | V24 | <50% |
| 尿道 | 処方線量の120%未満 | |
| 大腿骨頭 | 28Gy 未満 | |
| 精巣 | なし | |
| 小腸 | 24Gy 未満 | |

4. 集積予定症例数と試験期間

過去に行われた少分割照射の成績によると晩期の Grade 2 以上の有害事象は排尿関連が15%程度、直腸関連が5%程度と報告されており、一般に直腸関連よりも排尿関連の有害事象が多い (表3)。これらのデータから本研究の有害事象発生割合の期待値は15%に設定した。また他の照射方法を使用した報告では30%程度の有害事象発生率も報告されており⁷⁾、閾値として30%までは許容されると考えた。片側 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.20$ とし有害事象発生率の期待値を15%、閾値を30%とすると、50例の症例が必要と算出された。脱落や逸脱症例を考慮して55例を目標登録数に設定した。北里大学病院では本試験の対象となる前立腺癌患者は少なくとも年間250例程度見込まれる。10%の患者に同意が得られると仮定して年間25例程度の登録が見込まれる。約2年の登録期間で症例集積が完了する予定である。

表3 代表的治療成績

| 著者名 | 線量 | 非生化学的再発率 | 晩期排尿関連有害事象 Grade 2 以上 | 晩期直腸有害事象 Grade 2 以上 |
|---------|------------|-----------|--------------------------|------------------------|
| Madsen | 33.5Gy/5回 | 4年, 90% | 20% | 8% |
| Freeman | 36.25Gy/5回 | 5年, 92.7% | 9.5% | 2.5% |
| Jabbari | 38Gy/4回 | 100% | 13% | 8% |
| King | 36.25Gy/5回 | 4年, 94% | 8% | 2% |

現在の進捗状況

本研究に先立つ第I相試験の集積ペースが芳しくなく推奨線量が9Gy×4回に決定したのが11月初旬であったため、第II相試験は開始して間もない状況である。現在、登録予定患者が3名となっている。

おわりに

前立腺癌に対する治療法は多岐にわたっており、通常の外部放射線治療だけではなく近年話題になって

いるロボット手術や重粒子線治療なども選択肢に含まれる。しかしながら急速に高齢化がすすむ本邦の現状を考えると、経済的な側面を無視した医療は今後立ち行かなくなることが予想される。ロボット手術や重粒子線治療は非常に高額な方法であることが知られており、男性の罹患率第1位の前立腺癌を対象とするには医療保険制度への負担が大きすぎる。

一方、本研究であつかう少分割強度変調放射線治療は上にも記したように通常の照射が35~40回(約2ヶ月)の治療期間を必要とするのにくらべて4回(約1週間)で終了することが可能であり、必要とする人員や時間が格段に少なくて済む。それでいて効果や有害事象は現在の標準治療と同等か、むしろ改善される可能性も期待できる方法である。本治療法は欧米では既に広くおこなわれつつある方法であるが、本邦では数施設が試験的に行うにとどまっている。本臨床研究によって日本人に対する少分割強度放射線治療の成績を示すことは将来の日本人前立腺癌患者にとって有効性が高くしかも経済的な医療を提供する一助になると確信している。

最後に、本臨床研究に多大なご支援をいただきました、がん集学的治療研究財団の皆様には深謝申し上げます。

文 献

- 1) Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, et al: Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67**(4): 1099–1105, 2007
- 2) Freeman DE, King CR. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes. *Radiat Oncol* **6**(1): 3, 2011
- 3) Jabbari S, Weinberg VK, Kaprealian T, et al: Stereotactic body radiotherapy as monotherapy or post-external beam radiotherapy boost for prostate cancer: technique, early toxicity, and PSA response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**(1): 228–234, 2012
- 4) King CR, Brooks JD, Gill H, et al: Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **82**(2): 877–882, 2012
- 5) Koh DH, Kim JB, Kim HW, et al: Clinical Outcomes of CyberKnife Radiotherapy in Prostate Cancer Patients: Short-term, Single-Center Experience. *Korean J Urol* **55**(3): 172–177, 2014
- 6) Macias VA, Perez-Romasanta LA: A clinical review on extreme hypofractionated stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer using nonrobotic linear accelerators. *Cancer Invest* **32**(5): 191–196, 2014
- 7) Rene N, Faria S, Cury F, et al: Hypofractionated radiotherapy for favorable risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **77**(3): 805–810, 2010

胆道癌術前化学放射線療法としての TS-1 + CDDP + 放射線療法の第 I / II 相試験 (多施設共同臨床試験)

板野 理*

要旨 胆道癌は高い悪性度を有し予後不良な疾患であるが、根治切除率の向上を目指した術前補助療法が注目されている。われわれは放射線増感作用を有する TS-1 と CDDP を併用した術前化学放射線のレジメンを考案した。本臨床試験では、切除可能胆道癌を対象に CDDP の最大耐用量と推奨用量について検討を行う。本研究の結果、胆道癌における術前化学放射線療法の有効性が検証され、胆道癌治療の進歩に貢献できることを期待したい。

はじめに

現在、胆道癌治療において切除術以外では根治を期待できる治療法はなく予後は極めて不良であり、全国胆道癌登録（1998～2004年）によると、乳頭部癌、胆嚢癌、胆管癌切除症例の5年生存率はそれぞれ52.8%、41.6%、33.1%と低値である¹⁾。切除が唯一の根治療法ではあるものの術後再発が高率であるため、補助療法を組み合わせた集学的治療の確立が求められているが、切除可能胆道癌においては国内外ともに大規模臨床試験はほとんど存在しないのが現状である。一般に、胆道癌では根治術に高い侵襲性を伴うため、術後早期から十分な補助療法の開始が困難な場合が多いことが大きな問題点であり、術前補助療法の有用性について着目されている。

化学放射線療法では放射線照射野以外の遠隔転移の抑制や制御に加えて局所再発制御が意図されるが、放射線の増感効果を持った薬剤が選択されることでその有効性が高まる可能性がある。中でも5-FUは放射線の増感剤として有効性が示され、多くの固形癌に対して併用療法が試みられているが、胆道癌においてはその治療効果は十分ではない。従来5-FUベース化学放射線療法の成績を上回るためには、より有効な抗癌剤の開発や投与方法の改善や照射法の工夫などが必要と考えられる。

ティーエスワン（TS-1）は、本邦で開発された新規経口フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤であり、胆道癌に有効な薬剤として2007年8月に承認されている。本剤は5-FUのプロドラッグであるテガフルルにギメラシル（5-FU分解系律速酵素の可逆的拮抗剤）およびオテラシルカリウム（5-FUリン酸化酵素の可逆的阻害剤）を配合することにより血中5-FU濃度を高めて抗腫瘍効果を増強するとともに、付随して増大する消化管毒性の軽減を狙った薬剤である。

胆道癌におけるTS-1併用化学放射線療法の検討を行った報告は少ないが、TS-1には5-FUよりも優れた抗腫瘍効果が期待されており、他癌種においてTS-1と放射線療法との併用療法の有効性が示されたことから²⁾、胆道癌においてもその効果が期待されている。さらに、TS-1に配合されているギメラシルには放射線の増感作用を示すことも報告されており、さらなる効果が期待される³⁾。また、切除不能胆道癌に対する化学療法としてのABC-02試験およびBT22試験の結果からシスプラチン（CDDP）併用群で良好な成績が得られており⁴⁾⁵⁾、これまでに報告された5-FUベース化学放射線療法の中でもCDDPを併用する報告が多く効果も有望である。

そこでわれわれは、切除可能胆道癌患者を対象に、より強力な治療戦略として、TS-1とCDDPに50.4

*慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科

Gy の放射線照射を併用した術前化学放射線療法の集学的治療レジメンを考案し、臨床第 I 相試験プロトコルを作成した。胆道癌における術前補助療法の臨床試験は世界的にも非常に少なく、かつ TS-1+CDDP 併用化学放射線療法のレジメンは新規性が高く、手術の根治性を高める可能性を含んでいることから、本試験は今後の胆道癌治療に新たな可能性をもたらす重要な臨床試験である。(UMIN-ID 000009028)

目 的

胆道癌に対する TS-1+CDDP+体外放射線照射による術前化学放射線療法の安全性を評価し、CDDP の最大耐用量 (Maximum tolerated dose; MTD) と推奨用量 (Recommended dose; RD) を決定する。

対 象

切除可能胆道癌 (肝門部胆管癌, 遠位胆管癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌) に罹患し、主要臓器機能が保たれた症例を対象とした。適格基準と除外基準を表 1, 2 に示す。

表 1 適格基準

-
- 1) 腺癌又は腺扁平上皮癌であることが確認されている胆道癌 (肝外胆管癌, 胆嚢癌, 乳頭部癌) 症例
 - * 原則的に組織学的に確認を行うが細胞診の場合はレベル 5 の症例, または画像上胆道癌と診断された症例も登録可能とする
 - 2) 胆道癌取り扱い規約第 5 版にて Stage II, III, IVa の切除可能胆道癌と診断された症例
 - * 「切除不能局所進行胆道癌に対する化学放射線療法としての TS-1+CDDP+放射線療法の第 I/II 相試験」と共同で実施するため「切除不能局所進行胆道癌と診断された症例」も可とする
 - 3) 胆道癌に対する前治療 (放射線療法, 化学療法など) が実施されていない症例
 - 4) 腹部 CT または MRI にて, 原発巣とリンパ節転移を 10cm×10cm の照射野に含めることが可能であると放射線治療医が判断している症例
 - 5) 登録前 28 日以内の CT, MRI, X 線検査等の客観的資料で評価可能病変が確認されている症例 (測定可能病変は必須としない)
 - 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の症例
 - 7) Performances Status (ECOG) が 0, 1 のいずれかである症例
 - 8) 経口摂取が可能である症例
 - 9) 登録前 7 日以内の臨床検査データにより, 下記条件を満たす症例
 - ①白血球数: 3,500/mm³ 以上
 - ②好中球数: 2,000/mm³ 以上
 - ③血小板数: 100,000/mm³ 以上
 - ④血色素量: 9.0g/dL 以上
 - ⑤アルブミン: 3.0g/dL 以上
 - ⑥総ビリルビン:
 - 減黄処置なしの場合 2.0mg/dL 以下
 - 減黄処置ありの場合 3.0mg/dL 以下
 - ⑦ GOT (AST):
 - 減黄処置なしの場合 100U/L 以下
 - 減黄処置ありの場合 150U/L 以下
 - ⑧ GPT (ALT):
 - 減黄処置なしの場合 100U/L 以下
 - 減黄処置ありの場合 150U/L 以下
 - ⑨ 血清クレアチニン: 施設基準上限値以下
 - ⑩ クレアチニンクリアランス: 60mL/min 以上*
 - * 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスを実測した場合は, その値を用いる。
 - 実測値がない場合は, 以下の Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。
 - 推定式 = 体重 (kg) × (140 - 年齢) / 72 × 血清クレアチニン値 (mg/dL)

女性の場合はさらに得られた値を0.85倍する。

- 10) 登録前28日（4週）以内の心電図で、臨床的に問題となる異常所見がない症例
- 11) 患者本人からの文書による同意が得られている症例

表2 除外基準

- 1) 水様性の下痢や慢性の下痢など便通コントロールが困難である症例
- 2) フェニトイン、ワルファリンカリウム、フルシトシンを使用している症例
- 3) 胸水、あるいは腹水が貯留している症例
- 4) 活動性の感染症を有する症例
- 5) 活動性の重複癌（同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌）を有する症例
- 6) 消化管の活動性潰瘍を有する症例
- 7) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、腸管麻痺、コントロール不良な糖尿病など）を有する症例
- 8) 重篤な精神障害がある症例
- 9) 重篤な薬物アレルギーがある症例
- 10) 妊婦・授乳中および妊娠の可能性または意思がある、または挙児を希望する症例
- 11) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する症例

方 法

本臨床第I相試験は切除不能局所進行胆管癌に対する化学放射線療法としてのTS-1+CDDP+放射線療法の第I相試験と共同で行う。(UMIN-ID 000007473)

化学放射線療法は42日間を1コースとし、投与レジメンを図1に示す。TS-1はday1~14, day29~42に80mg/m²/日の投与量を1日2回の経口投与を行う。CDDPはday1とday29に以下の用量で2時間以上かけて静脈内投与を行う：40mg/m²(Level 0)；50mg/m²(Level 1)；60mg/m²(Level 2)。S-1はday1~14, day29~42に1日2回の経口投与を行う。放射線は1日1回、週5日、1回1.8Gy、計28回（総線量 50.4Gy）の体外照射を行う。

CDDPの投与量はLevel 1から開始し、用量制限毒性(Dose-limiting toxicity; DLT)の発症割合をもってLevel 1の増減を行う。各レベルの症例数は3~6例とし、同一レベルで登録された3例の有害事象が判明した時点でレベルの移行を判断する。DLTが3例中に1例も認められなかった場合は、次レベルに移行する。DLTが3例中に1~2例認められた場合は3例追加する。DLTが合計6例中に2例まで認められた場合は、次レベルに移行する。DLTが3例中に3例あるいは6例中に3例以上認められた場合は、そのレベルをMTDと判断し、新たな登録を中止する。本試験におけるDLTの定義を表3に、増量スケジュールを表4に示す。

RDは原則としてMTDの1レベル下の用量とする。Level 2でMTDに達しなかった場合においては、増量を中止しLevel 2をRDとする。Level 1がMTDの条件を満たした場合には、Level 0での妥当性を検証する。

最終投与日から原則として2~4週間後に根治切除を施行する。切除適応がない場合は維持療法を施行する。維持療法や術後補助療法については規定しない。

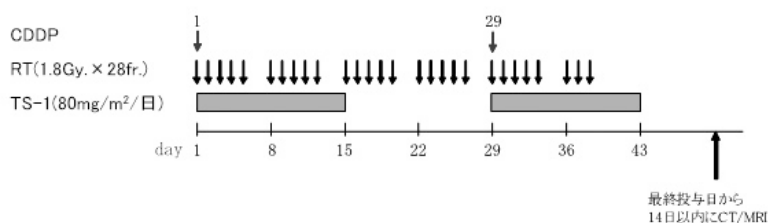


図1 投与レジメン

表3 DLTの定義

- 1) Grade 3の発熱性好中球減少
- 2) 4日以上に及ぶGrade 4の白血球減少または好中球減少
- 3) Grade 4の血小板減少
- 4) Grade 3以上の非血液学的毒性（薬剤との因果関係がない黄疸，肝機能障害は除く）
- 5) 有害事象により第29日目の化学療法の再開を1週間以上延期せざるを得なくなった場合
- 6) 併用化学放射線療法の有害事象による休止日の合計が15日を越えた場合

表4 増量スケジュール

| DLT発現例数/評価例数 | 措置 |
|--------------|-----------------|
| 0/3例 | 次のレベルに移行する |
| 1~2/3例 | さらに3例追加（合計6例）する |
| 3例/3例 | MTDと判断する |
| 1/6例 | 次のレベルに移行する |
| 2例/6例 | 次のレベルに移行する |
| 3例以上/6例 | MTDと判断する |

進捗状況

2015年6月時点で登録症例は12例となった。Level 1では3例中1例でDLTを認めたため、3例追加を行うもDLTを認めず、Level 2に移行した。Level 2では3例中1例でDLTを認め、3例追加による再評価を行うもDLTを認めなかった。以上より、Level 2ではMTDに到達せず、CDDPのRDは60mg/m²に決定し、第I相試験が終了した。有害事象について表5、6に示す。

表5 血液毒性

| Toxicity | Dose level | Grade | | | | Grade 3, 4 (%) | Any grades (%) |
|----------------------|------------|-------|-----|---|---|----------------|----------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| Hematological | | | | | | | |
| Leukocytopenia | 1 (n=6) | 0 | 2 | 1 | 1 | 33.3 | 66.6 |
| | 2 (n=6) | 0 | 2 | 2 | 0 | 33.3 | 66.6 |
| Neutropenia | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 16.7 | 50.0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anemia | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 33.3 | 33.3 |
| | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 16.7 | 16.7 |
| Thrombocytopenia | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 16.7 | 50.0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 16.7 |
| Febrile neutropenia | 1 | N/A | N/A | 1 | 0 | 16.7 | 16.7 |
| | 2 | N/A | N/A | 0 | 0 | 0 | 0 |

表6 非血液毒性

| Toxicity | Dose level | Grade | | | | Grade 3, 4 (%) | Any grades (%) |
|--------------------------|------------|-------|----|---|---|----------------|----------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| Non-hematological | | | | | | | |
| Anorexia | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| Nausea | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| Vomiting | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| Diarrhea | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 16.7 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Biliary tract infection | 1 | NA | NA | 2 | 0 | 33.3 | 33.3 |
| | 2 | NA | NA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bilirubin | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AST | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| ALT | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| Creatinine | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 16.7 |
| Mucositis, oral | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 16.7 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

考 按

高度の侵襲を伴う手術を必要とする高悪性度腫瘍である食道癌や膵癌においては術前補助療法の有用性が報告されており、胆道癌においても術前補助療法の治療効果が期待されている。本臨床試験では、遠隔転移制御と局所再発抑制を期待して化学放射線療法レジメンを考案した。特に胆道癌では切除断端の陰性化が極めて重要であり、予後に直結することが示されている⁶⁾。

胆道癌における TS-1 単剤での後期第 II 相試験では奏効率35.0% (14/40)、TTP3.7ヶ月であり、グレード3あるいは4の血液毒性および非血液毒性はともに発現頻度が低く、不可逆的な重度の毒性あるいは予期せぬ毒性は認められず⁷⁾、高い feasibility が期待される。また、韓国で実施された肝内胆管癌を含む切除不能胆道癌における TS-1+CDDP の第 II 相試験では奏効率30.0% (15/50)、TTP4.8ヶ月であり、同レジメンの有効性が示唆された⁸⁾。さらに、TS-1 と CDDP はいずれも放射線の増感作用を有することが報告されており^{3) 9)}、化学放射線療法においてはさらなる有効性が期待されることから、本レジメンに採用した。

本臨床第 I 相試験では Level 1 および Level 2 でそれぞれ 1 例ずつの DLT を認めた。Level 1 における Grade 3 以上の有害事象として、血液毒性では白血球減少(33.3%)、好中球減少(16.7%)、貧血(33.3%)、血小板減少 (16.7%)、発熱性好中球減少 (16.7%) を認め、非血液毒性では下痢 (16.7%)、胆道感染 (33.3%)、口内炎(16.7%)を認めた。Level 2 においては、血液毒性は白血球減少(33.3%)、貧血(16.7%)、血小板減少 (16.7%) を認めたが、非血液毒性は認めなかった。いずれの Level においても有害事象は十分に制御可能であった。また、CDDP の有害事象として広く知られる抗癌剤誘発性悪心・嘔吐や腎機能障害についても制御可能であった。以上より、CDDP の RD が60mg/m²と規定されても本レジメンは高い feasibility と安全性を有する可能性が高いと考えられる。

おわりに

切除可能胆道癌に対する TS-1 と CDDP の併用化学放射線療法における CDDP の MTD および RD が

決定し、その RD をもって多施設共同試験である第 II 相試験に移行する予定である。有効性についてはさらなる検証が必要であるが、本レジメンは切除可能胆道癌に対する術前補助療法として標準療法としての地位を獲得する可能性がある。

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) Miyakawa S, Ishihara S, Horiguchi A, et al: Biliary tract cancer treatment: 5,584 results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry from 1998 to 2004 in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **16**: 1–7, 2009.
- 2) Matsuda S, Takahashi T, Fukuda J, et al: Phase I study of neoadjuvant chemotherapy with S-1 plus biweekly cisplatin for advanced gastric cancer patients with lymph node metastasis: –KOGC 04–. *Radiat Oncol* **9**: 9, 2014.
- 3) Nakata E, Fukushima M, Takai Y, et al: S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep* **16**: 465–71, 2006.
- 4) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumors: a multicentre randomized phase II study–The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer* **101**: 621–627, 2009.
- 5) Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* **103**: 469–474, 2010.
- 6) Higuchi R, Ota T, Araida T, et al: Prognostic relevance of ductal margins in operative resection of bile duct cancer. *Surgery* **148**: 7–14, 2010.
- 7) Furuse J, Okusaka T, Boku N, et al: S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* **62**: 849–55, 2008.
- 8) Kim YJ, Im SA, Kim HG, et al: A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* **19**: 99–103, 2008.
- 9) Hsieh CH, Hou ML, Chiang MH, et al: Head and neck irradiation modulates pharmacokinetics of 5-fluorouracil and cisplatin. *J Transl Med* **11**: 231, 2013.

腹膜転移を有する膵癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の治療効果を検証するための第Ⅱ相多施設共同臨床試験

里井 壯平*

要旨 切除不能膵癌の中でも腹膜転移患者は、多彩な随伴症状により生活の質が低下する。これにより、化学療法の継続が困難となるため、生命予後が極めて不良となることが報告されている¹⁾²⁾。その薬物動態から腹膜転移に対する従来の化学療法剤の治療効果は制限されており、有効な治療法は未だ開発されていない。現在われわれは、初回治療予定で、他臓器遠隔転移のない腹膜転移膵癌患者に対して、S-1+Paclitaxel (PTX) 経静脈・腹腔内投与 (iv/ip) 併用療法の治療効果を検証する多施設共同第Ⅱ相試験を行っている。主要評価項目は1年生存率、副次的評価項目は抗腫瘍効果、症状緩和効果、安全性、全生存期間である。現在予定の33名がすでに登録され、追跡期間となっている。

はじめに

膵癌患者全体の5年生存率は5%以下であり、致死率の高い癌腫である。2011年度には膵癌の罹患者数ならびに死亡者数はおよそ33,000人にのぼり、増加の一途をたどっている³⁾。膵癌診断時に、およそ70%が画像上切除不能と診断され、その多くは1年以内の生命予後にすぎない。切除不能膵癌の中でも腹膜転移(腹膜播種、腹腔洗浄細胞診や腹水細胞診陽性)患者は、腹痛、腹部膨満、腹水貯留、腸閉塞など多彩な随伴症状を呈し、生活の質が低下して、化学療法の継続が困難となることが特徴である¹⁾。オランダのpopulation-based study²⁾やTakaharaら⁴⁾の研究によると、その生存期間中央値は6-7週間であり、Performance statusが予後に影響することが報告されている。

Ishigamiら⁵⁾は、胃癌の腹膜播種に対してS-1+PTX iv/ip療法に関するphase I/II studyを施行し、本治療法が有望であることを報告しており、現在医師主導型臨床試験を行っている。膵癌領域においては、Takaharaら⁴⁾が、二次治療以降の腹膜転移患者(他臓器遠隔転移有り)に対するS-1+PTX iv/ip療法の治療効果を確認するための第Ⅱ相試験を行い、癌性腹水への反応性や当該治療の良好なfeasibilityを報告しており、今後の進展が期待されている。

今回われわれは、初回治療予定で、審査腹腔鏡もしくは開腹術(バイパス術など)にて診断された他臓器遠隔転移のない腹膜転移膵癌患者に対して、S-1+PTX iv/ip療法の治療効果と安全性を検証するための多施設共同第Ⅱ相試験を計画・遂行した。

対象と方法

当該治療のinformed consentを書面で確認した後に、画像上切除不能局所進行膵癌で審査腹腔鏡検査にて腹膜転移が確認された際や、切除可能膵癌で開腹術時に腹膜播種が確認された際に、腹腔内カテーテル留置用ポート(バードポート-Ti腹腔用[®])を腹壁皮下に固定して、PTX腹腔内投与ルートを作成する。

対象の選択ならびに除外基準は表に示すように、浸潤性膵管癌の組織もしくは細胞学的診断が得られ、他臓器に遠隔転移が無いことをCT、PET、腹腔内観察により確認し得た初回治療予定の膵癌腹膜転移患者を対象とした。

* 関西医科大学 外科学講座

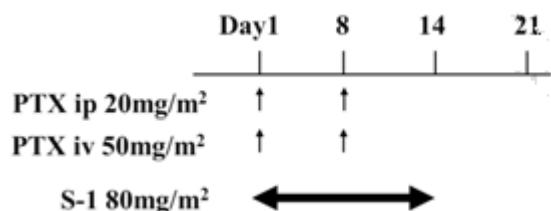
表 対象患者の選択ならびに除外基準

適格基準

- 1) 組織ならびに細胞学的に浸潤性膵管癌と診断される
- 2) 審査腹腔鏡検査にて腹膜播種や腹水もしくは洗浄細胞診陽性が診断される
- 3) 前化学療法を受けていない、もしくは期間が2ヶ月未満であり、治療開始後に明らかな腫瘍の進行や重篤な有害事象を認めていない
- 4) 初回治療患者
- 5) PS (ECOG 分類) が 0～1 の患者
- 6) 主要臓器 (骨髄・肝・腎・肺等) の機能が保持されている患者 (登録前14日以内)
 - ①白血球数: 3,500/mm³以上, 12,000/mm³未満
 - ②好中球数: 2,000/mm³以上
 - ③血色素量: 8.0g/dL 以上
 - ④血小板数: 100,000/mm³以上
 - ⑤総ビリルビン: 2.0mg/dL 以下※
 - ※閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は3.0mg/dL 以下
 - ⑥ AST および ALT 値: 150U/L 以下
 - ⑦クレアチニン: 施設基準値上限以下
- 7) 経口摂取が可能な症例
- 8) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている患者
- 9) 20歳以上80歳未満の成年者で本試験の同意を得るのに十分な判断力がある

除外基準

- 1) 卵巣以外の遠隔 (所属リンパ節以外のリンパ節, 肝, 肺, 胸膜, 脳, 髄膜, 骨など) 転移患者
- 2) 原発巣が切除可能である, 腹水や洗浄細胞診陽性患者
- 3) S-1 またはパクリタキセルの投与禁忌患者 (最新の添付文書参照)
- 4) 明らかな感染, 炎症を有する症例 (38.0℃以上の発熱を認める患者など)
- 5) 重篤な (入院加療を必要とする) 心疾患または, その既往歴を有する患者
- 6) 重篤な (入院加療を必要とする) 合併症 (腸管麻痺, 腸閉塞, 間質性肺炎または肺線維症, コントロールが困難な糖尿病, 腎不全, 肝硬変など) を有する患者
- 7) 多量の (症状緩和のためのドレナージを必要とする) 腹水貯留患者
- 8) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める患者
- 9) 下痢 (1日4回以上または水様便) のある患者
- 10) 抗精神薬で治療中または治療を要すると思われる精神障害を有する患者
- 11) 登録時に同時活動性の重複癌を有する患者
- 12) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性 (意思) のある女性
- 13) その他, 試験責任 (分担) 医師が本試験の対象として不適切と判断した患者
- 14) フルシトシン, フェニトイン, ワルファリンを使用している症例



治療開始後21日間を1コースとし、S-1は基準量 (80mg/m²) を14日間内服し、7日間休薬する。PTX は第1, 8日目に50mg/m² を経静脈投与, 20mg/m² を腹腔内投与する。

図 S-1+PTX iv/ip 併用療法の方法

図に示すように、治療開始後21日間を1コースとし、S-1は基準量(80mg/m²)を14日間で服し、7日間休薬する。PTXは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。1週間の休薬の後、投与開始、変更、休薬、中止基準を遵守してコースを継続する。

当該臨床研究は、関西医科大学倫理委員会ならびに参加施設の臨床研究審査委員会での承認を得て遂行している。

主要評価項目は1年生存率、副次的評価項目は抗腫瘍効果(造影CTによる奏効率、腹水・腹腔洗浄細胞診陰転化率で評価)、症状緩和効果(腹水出現率、腸閉塞出現率、切除率含む)、安全性、全生存期間とした。

当該研究のサンプルサイズは、後述のごとく算出した。遠隔転移を有する膵癌患者の1年生存率を25%、プロトコール治療のそれを45%と想定した場合、指数分布を仮定したモデルで片側 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, 登録期間2年、観察期間1年とする条件で必要症例数を求めると、24名となり、不適格・除外例を考慮して30名とした。当該研究は第II相試験として、広島大学消化器外科、北海道大学消化器外科分野II、鹿児島大学外科、久留米大学外科、駒込病院肝胆膵外科、帝京大学外科、東京医科大学消化器・小児外科学分野、東京大学化学療法科、東京大学消化器内科、東邦大学大橋病院外科、東北大学肝胆膵外科、名古屋大学消化器外科II、日本医科大学外科、関西医科大学外科との多施設共同試験を行っている。

成 績

2012年12月より登録を開始し、2015年1月まで33名の登録を完了した。年齢69(42-79)歳、女性19名、膵体尾部癌26例、原発巣の切除性評価は局所進行切除不能19名、切除可能境界11名、切除可能3名、腹膜播種22名であった。腫瘍径中央値38.5(22-105)mm、治療開始時CA19-9 308(1-25850)IU/Lであった。現在試験の追跡期間となっている。本研究結果は2016年度に報告予定である。

考 按

あらゆる癌腫において、腹膜播種や癌性腹水を有する患者は、その臨床的特徴として、腹水貯留、腹痛、食欲不振、栄養低下、全身状態不良を認め、化学療法の継続が困難なため予後は極めて不良である。膵癌においてはその生存期間中央値は6-7週間と報告されている²⁾⁴⁾。このような患者では、すでに画像上顕性腹水や多発腹膜結節を認めており、多くの場合、診断時にすでに悪液質にある。われわれは、以前より画像上局所進行膵癌患者94名に対して審査腹腔鏡検査¹⁾⁷⁾を導入し、その53%の患者で微小遠隔転移が診断されたことを報告した。全体の40%が腹膜転移単独(腹膜播種もしくは腹水や腹腔洗浄細胞診陽性)であった。微小遠隔転移部位別に生存曲線を比較したところ、腹膜転移患者は1年以内の腹水出現率が高く、化学療法の継続期間や二次化学療法の施行率が低く、治療開始後1年生存率は低率であったことを報告してきた。このような腹膜転移膵癌の治療成績を改善するために、腹膜播種胃癌において有望な治療効果を示したS-1+PTX iv/ip療法⁵⁾を導入した。腹腔内停留時間の長いPTXの腹腔内投与により、腹膜転移の病勢を制御すること、S-1+PTX経静脈投与による原発巣や潜在性転移を制御することを目的にS-1+PTX iv/ip併用療法に関する多施設共同第II相試験を行った。

現在まで当科で当該治療を行った19名の治療成績は、治療継続期間中央値は10ヶ月(0.8-21.8)、奏効率は47%、腹腔洗浄細胞診陰転化率89%であった。治療開始後1年以内の腹水出現率は26%にすぎず、6名にconversion surgeryが施行された。その生存期間中央値は18.6ヶ月と極めて良好であった⁸⁾。これらの成績は、Ishigamiら⁵⁾の腹膜播種胃癌に対するS-1+PTX iv/ip療法のphase II studyにおける、1年生存率78%、奏効率56%、腹水量減少62%、腹水細胞診陰転化86%、根治的胃切除率59%に類似する結果と考えられる。

腹膜転移膵癌は、画像上切除可能膵癌の5%⁹⁾、画像上局所進行膵癌の40%を占めており¹⁾、膵癌の年

間罹患者数を33,000人とすると³⁾、他臓器転移のない腹膜転移患者はおよそ4,300名に到達することとなり、無視し得ない患者数と考えられる。本新規治療により、腹膜転移膵癌患者に特徴的な随伴症状である治療抵抗性腹水出現率が低下し、治療継続期間が延長し、腫瘍縮小後に conversion surgery が行われることにより、生存期間の延長が期待される。

おわりに

初回治療予定で、他臓器遠隔転移のない腹膜転移膵癌患者に対して、S-1+PTX iv/ip 併用療法その他施設共同第 II 相試験を行っている。当該治療は、全身化学療法が効果的に腹膜に到達しないが故、適切な治療法がない膵癌腹膜転移膵癌患者の新規治療法の開発のために重要な研究となりうるであろう。今後、本研究結果に基づいて、先進医療申請を行い、現在保険適用外である膵癌患者への PTX 製剤の使用ならびに腹腔内投与の保険収載の道を探るために、さらに大規模臨床試験を行う予定である。

謝 辞

本研究に多大なるご支援を賜り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。

文 献

参考文献

- 1) Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, et al: A clinical role of staging laparoscopy in patients with radiographically defined locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 in press.
- 2) Thomassen I, Lemmens VE, Nienhuijs SW, et al: Incidence, prognosis, and possible treatment strategies of peritoneal carcinomatosis of pancreatic origin: a population-based study. *Pancreas* **42**: 72–5, 2013
- 3) 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編). Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al: Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **44**: 88–396, 2013
- 4) Takahara N, Isayama H, Nakai Y, et al: Pancreatic cancer with malignant ascites. *Pancreas* **44**: 380–385, 2015.
- 5) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al: Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* **21**: 67–70, 2010.
- 6) Takahara N, Isayama H, Nakai Y, et al: Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel with S-1 for Refractory Pancreatic Cancer with Malignant Ascites: an Interim Analysis *J Gastrointest Cancer* **45**: 307–311, 2014.
- 7) 里井壯平, 柳本泰明, 山本智久, 他: 潜在性腹膜転移を有する膵癌患者に対する S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 肝胆膵 **71**: 55–61, 2015.
- 8) 里井壯平, 柳本泰明, 山本智久, 他: 潜在性腹膜転移膵癌治療における conversion surgery の役割 臨床外科2015 in press.
- 9) Satoi S, Yamamoto H, Toyokawa H, et al: Selective Use of staging laparoscopy based on Carbohydrate Antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* **40**: 426–432, 2011.

根治切除可能な4型・大型3型胃癌に対する 術前 TS-1 + CDDP 併用化学放射線療法第 I / II 相試験

白石 治*

要旨 予後不良4型/大型3型胃癌に対し術前化学放射線療法 (CRT) を計画, 第 I / II 相試験を実施, 本論は第 I 相について報告する。審査腹腔鏡で T4a, CY0, P0 を確認した4型/大型3型胃癌の6例が対象。RTは2Gy/day x 20回 (計40Gy)。併用化学療法は TS-1 + CDDP である。Level 0: TS-1 60 mg/m², day 1-14 経口投与。Level 1: TS-1 80 mg/m², day 1-14, Level 2: TS-1 80 mg/m² を day 1-14, day 22-35。CDDP は 60 mg/m² を Level 0, 1: day 1, Level 2: day 1, day 22 に静脈内投与。Level 1 では用量規制毒性: DLT 出現せず, Level 2 で3例の DLT が出現したため, 推奨用量: RD を level 1 とした。全例に胃全摘術 D2 が施行, 1例に縫合不全を認めたが保存的に治癒した。現在, 第 II 相試験を継続中である。

はじめに

2008年, 胃癌は全世界で2番目に死亡が多い癌であり, 全世界で737,000人が胃癌で死亡している¹⁾。日本・韓国・中国を含む東アジアで世界の60%の胃癌が発生しており, その割合は男性で100,000人中28.1人, 女性で100,000人中13.0人である。胃癌は日本人が罹患しやすい癌であるが, 近年日本国内における胃癌による年齢調整死亡率は男女ともに低下傾向にある。本邦では診断・検診が発達しており, 医療技術の進歩が関与しているものと考えられている。

治療成績が向上している胃癌の中でも, 高度進行胃癌の予後は不良である。岡島らは胃癌の予後を肉眼的分類で検討し, 5年生存率は0型: 90.3%, 1型: 53.8%, 2型: 44.3%, 3型: 40.4%であるが, 4型は8.5%と極めて低く予後が最も不良であると報告している²⁾。また3型胃癌の予後は直径が大きくなるにつれて不良となり, 病理組織学的腫瘍径が4~8cmで5年生存率が37.0%, 8~12cmで20.3%, 12cmを超えると0%であった³⁾。同様に, Roviello らは再発率が4~8cmの場合は61%, 8cm以上の場合は82%と, 腫瘍サイズと再発との関係を報告している⁴⁾。

胃がんガイドライン第3版によると壁深達度 T2 以上の切除可能胃癌に対する標準的な治療方法は定型手術+術後 TS-1 による補助化学療法である。しかし上記のように4型胃癌や腫瘍径が8cm以上の大型3型胃癌の大部分が属する Stage が進んだ症例では, 定型手術+術後 TS-1 による補助化学療法によってもたらされる恩恵は限定される。以前より, 予後不良な4型胃癌や腫瘍径が8cm以上の大型3型胃癌の治療成績を向上させる取り組みが行われている。

胃癌の治癒は R0 手術 (病巣の完全切除) を達成しない限り不可能であるため, 我が国では大型3型胃癌や4型胃癌に対しても積極的に拡大手術が試みられてきた。Furukawa らは4型胃癌に対し, 胃を取り囲むすべての臓器を切除する左上腹部内臓全摘術や膈体尾部切除と脾臓を合併切除する Appleby 手術+大動脈周囲のリンパ節郭清を施行し, Stage IV の症例には拡大手術の有用性は認められないが, Stage III の症例の5年生存率が45%と Historical control と比較して有意に良好であったと, 4型胃癌に対する局所療法の有効性を報告している⁵⁾。しかし過大侵襲に加え膈体尾部脾を合併切除するため, 膈液瘻の発生が約30%に認められた。

* 近畿大学医学部 外科

また、近年このような再発の高危険群に対しては、術前に十分な化学療法を施行することで術後再発率の原因となる微小転移の術後の急激な増殖を防ぐ可能性が示唆されており⁶⁾、延命効果の観点からも有効と考えられている。また標準的治療である手術後の補助化学療法は、手術合併症が生じた場合などには施行できない場合がある。その点、術前の補助化学療法は compliance の点からも効果が期待できる。

切除不能進行再発胃癌に対する標準的なレジメンである TS-1 に CDDP を併用したレジメンの術前補助化学療法としての安全性を確認する試験が、根治切除可能な大型3型胃癌と4型胃癌を対象として施行された (JCOG 0210)。Fujitani らはプライマリーエンドポイントである治療完遂率は73%、MST1.44年、3年生存率は26%と報告している⁷⁾。またこの結果を受けて、「手術+術後補助療法群」と「TS-1+CDDP を用いた術前化学療法+手術+術後補助療法群」を比較する第Ⅲ相臨床試験が JCOG 0501 として実施されている。既に症例集積は終了しており、結果の発表が待たれる。

一方、米国では抗腫瘍効果とともに radiosensitizer としての効果を期待して、放射線療法に化学療法を組み合わせた臨床試験が報告されている。Ajani らは5FU/LV/CDDP→5FU+45Gy radiation 施行後に根治切除を行い、Clinical response 82%、Pathological CR 30.3%、Pathological PR 24.2%と高い有効性を報告している⁸⁾。つまり化学放射線療法は局所制御を目指した治療として高い有効性を示している。

日本で胃癌の化学療法に使用する薬剤として汎用されている TS-1 が含有するギメラシルに放射線増強作用が示されている⁹⁾。また CDDP にも放射線増強作用が知られている。才川らは切除不能進行胃癌に対して TS-1+low dose CDDP に放射線照射を併用することにより、非常に良好な治療成績が得られたことが報告している¹⁰⁾。また術前化学療法として S-1+CDDP を用いた臨床試験の病理学的完全奏功 (pCR) 率は JCOG 0210 試験では 2% (1/50)⁷⁾ であるのに対して、S-1+CDDP に放射線を加えた臨床試験の pCR 率は 13 (4/29)~14 (1/7)% である¹⁰⁾¹¹⁾。この様に胃癌に対する化学放射線療法の pCR rate は非常に高く、局所療法としての効果が期待される。つまり TS-1+CDDP+Radiation 併用療法を胃癌領域においても臨床で検討する意義はあると考えられる。

以上の背景より予後不良とされる4型/大型3型胃癌を対象として、化学放射線療法を施行する臨床試験を計画した。レジメンを平井らの術前 TS-1+CDDP 併用化学放射線療法スケジュールを用い、胃癌領域における術前化学放射線療法の安全性と有効性について検討することとした。

対 象

適格症例は以下のすべての条件を満たすものとしている。

- 1) 内視鏡生検にて、胃癌 (組織型分類の一般型のいずれか) が証明されている。
- 2) 肉眼型分類にて、3型または4型。なお、肉眼型分類が3型の場合、内視鏡もしくは CT で測定した腫瘍の最大径が 8 cm 以上である。
- 3) 登録前の画像検査や腹腔鏡検査にて腹膜転移がなく、かつ腹腔鏡検査時の腹膜洗浄細胞診でのがん細胞を認めない。
- 4) 根治切除 (R0) 可能と考えられる。
- 5) 登録前の画像診断で、食道浸潤が 1 cm 以下、十二指腸への浸潤を認めない。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満である。
- 7) Performance Status (ECOG) : 0, 1。
- 8) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃癌に対して一切の手術療法の既往が無い。
- 9) 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。
- 10) 主要臓器 (骨髄、心、肺、肝、腎など) に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の規準を満たしている

①白血球数 : 4,000/mm³ 以上かつ 12,000/mm³ 未満

- ②好中球数：2,000/mm³ 以上
 - ③血小板数：100,000/mm³ 以上
 - ④ヘモグロビン：9.0g/dL 以上
 - ⑤AST (GOT)・ALT (GPT)：100IU/L 以下
 - ⑥総ビリルビン：2.0mg/dL 以下
 - ⑦クレアチニンクリアランス：60mL/min 以上
- 11) 十分な経口摂取が可能である。
 - 12) 本試験登録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が得られている。
 - 13) 腹腔鏡検査時に上腹部に高度の癒着を認めない。

方 法

本試験は術前化学放射線治療+外科切除の臨床第I/II相試験として計画した。

1. 術前化学放射線療法

- 1) 化学放射線療法の治療期間は Level 0, 1 では28日間, Level 2 では35日間とする。
- 2) TS-1は、体表面積に合わせ規定された基準投与量を朝・夕食後の1日2回経口投与する。
- 3) Level 0 では day 1 より TS-1 60 mg/m² を14日間連続して経口投与後14日間休薬する。
- 4) Level 1 では day 1 より TS-1 80 mg/m² を14日間連続して経口投与後14日間休薬する。
- 5) Level 2 では TS-1 80 mg/m² を day 1 より14日間連続して経口投与後1週間休薬, その後 day 22 から14日間連続して経口投与する。
- 6) CDDP は60mg/m² を Level 0, 1 では day 1, Level 2 では day 1, day 22に静脈内投与する。
- 7) 放射線照射は2.0Gy/day, 20回 (4週) の分割照射とし、総線量40Gy とする。照射は、5日間連続照射し2日間休止するスケジュールで計4週間繰り返す (図1)。
- 8) 最大耐用量 maximum tolerated dose (MTD) は化学放射線療法開始から Level 0, 1 では28日間, Level 2では35日間での有害事象により判断する。
- 9) 化学放射線療法中に用量規制毒性：Dose Limiting Toxicity (DLT, 定義は後述) が発現した場合には化学放射線療法を中止する。
- 10) 主要評価項目を組織学的著効率としていることから、奏効が得られた場合の4週以降の confirmation は必須ではない。

2. 外科的切除術

手術は定形手術 (開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除) とする。放射線療法終了後より4週間を目処に術前評価を行う。手術は放射線療法終了後より42日を目安 (56日以内は許容) に施行するものとする。それまでに手術が行えない場合には、プロトコル治療中止とし、以後の治療は医師の判断に委ねる。

3. 術後補助化学療法

胃切除術により R0 切除が得られた場合、および、R1 切除でも CY1 以外には遺残がない場合には、出来る限り胃切除後6週間以内 (手術日を0日として術後42日まで) に TS-1 の経口投与を開始する。TS-1 の28日間連続投与と14日間の休薬期間を目安に、術後約1年間 (8コース：48週) 投与する。

4. 第I相試験

- 1) Level 1 より試験を開始し、MTD が推定されるまで1 Level ずつ増量を行う。
- 2) 同一投与量 Level において3例を登録する。3例中1例も DLT が発現しなければ、次の用量レベル

に3例を登録する。3例中1例だけに DLT が発現した場合には同一用量レベルにあと3例を登録する。最初の3例中2例以上で DLT が発現した場合、その用量は MTD を上回ったと判断して増量はそこで中止する。

3) DLT の定義は以下の通りとする。

- Grade 4 の白血球減少もしくは好中球減少、血小板減少が認められた場合
- 38℃以上の発熱もしくは感染を伴う好中球減少が認められた場合
- Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合（食欲不振、倦怠感を除く）
- TS-1 の実投与日数/計画投与日数が 2/3 未満であった場合（Level 0, 1 では実投与日が10日未満、Level 2 では19日未満）
- 放射線治療後56日以内に定められた手術適応規準を満たさない場合

4) 推奨用量 recommended dose (RD) は原則として MTD の 1 Level 下の用量とするが、各 Level での副作用などを総合的に判断して RD を決定することとする。

5) Level 1 にて 2/6 (33%) 以上の症例に DLT が認められた場合には、Level 0 の用量にて実施する。

6) Level 2 においても MTD に達しない場合は、Level 2 を RD・推奨投与スケジュールとして、それ以上の増量を行わない。

5. 第II相試験

第 I 相試験で決定した RD を用いて臨床試験を行う。主要評価項目を組織学的著効率（Grade 3）とした。予定登録症例数は30例（第 I 相試験にて RD に登録された患者を含む）とした。

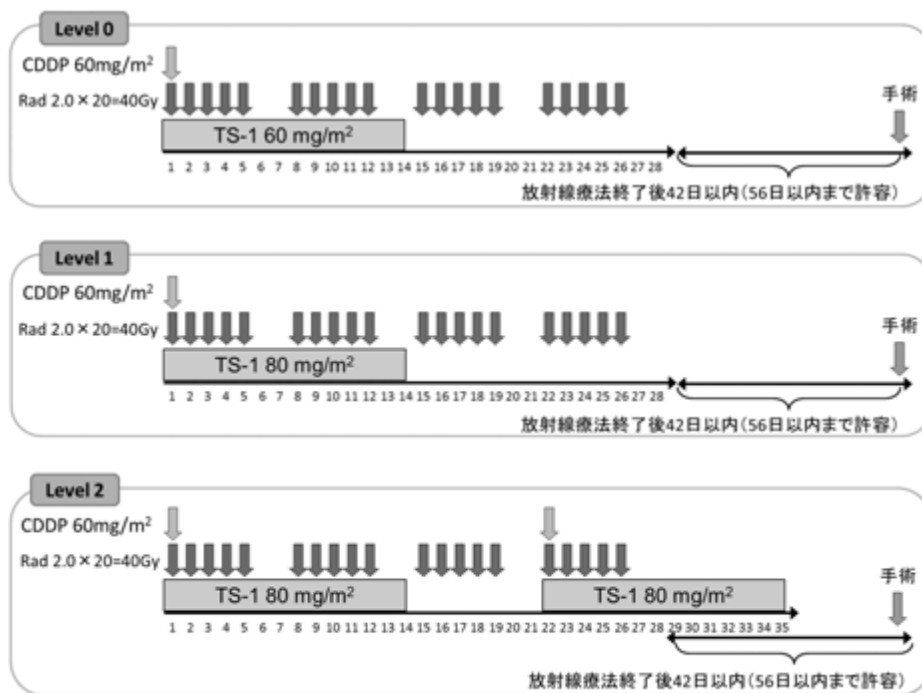


図1 治療レジメン

成 績

既に終了した第 I 相試験の結果を報告する。

第 I 相試験に 6 例の症例が登録された。登録症例の characteristics を表 1 に示す。

表1 第I相試験に登録された症例の characteristics (治療前)

| | | | |
|---------------------------|---------------|-------|--------------|
| 性別 | | | |
| | 男性 | | 3例 |
| | 女性 | | 3例 |
| 年齢 | 中央値 (最大 - 最小) | | 66.5 (48-71) |
| 生活自立度: performance status | | | 0:6例 |
| 原発巣占拠部位 | | | |
| | 上部 | | 0例 |
| | 中部 | | 6例 |
| | 下部 | | 0例 |
| 肉眼型 | | | |
| | 大型3型 | | 2例 |
| | 4型 | | 4例 |
| 組織型 | | | |
| | tub | | 2例 |
| | por | | 4例 |
| 胃癌取り扱い規約 (第14版) | | | |
| | 壁深達度 | T4a | 6例 |
| | リンパ節転移 | N0 | 2例 |
| | | N1 | 3例 |
| | | NX | 1例 |
| | 遠隔転移 | M0 | 6例 |
| Stage | | II B | 1例 |
| | | III A | 5例 |

増量計画, 最大耐用量ならびに推奨用量

Level 1 では DLT は出現しなかったが, Level 2 で 3 例の DLT が出現したため (表 2), RD を level 1 とした。

表2 用量規制毒性: Dose Limiting Toxicity の詳細

| 内容 | 症例数 | |
|---|--------------|--------------|
| | Level 1 (3例) | Level 2 (3例) |
| Grade 4 の白血球減少もしくは好中球減少, 血小板減少が認められた場合 | 0例 | 0例 |
| 38℃以上の発熱もしくは感染を伴う好中球減少が認められた場合 | 0例 | 0例 |
| Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合 (食欲不振, 倦怠感を除く) | 0例 | 1例 |
| TS-1 の実投与日数/計画投与日数が 2/3 未満であった場合 | 0例 | 2例 |
| 放射線治療後56日以内に定められた手術適応規準を満たさない場合 | 0例 | 1例 |

外科的切除

全 6 例に D2 リンパ節郭清を伴う胃全摘術が施行された。1 例に Clavien-Dindo 分類 grade 2 の縫合不全を認めたが保存的に治癒した。

考 案

第 I 相試験の結果 level 1 (TS-1 : day 1より TS-1 80mg/m²を14日間連続して経口投与後14日間休薬。CDDPは60mg/m²を day 1, Level 2では day 1に静脈内投与。放射線照射は 2.0Gy/day, 20回(4週)の分割照射:総線量40Gy)を RD と決定した。化学放射線治療後に施行した手術の合併症も軽度で、安全な試験治療継続が可能と考えられた。

おわりに

現在、第 II 相試験を継続中である。

文 献

- 1) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer* **45** : 228, 2009.
- 2) 岡島一雄: 胃癌患者の予後因子-多変量解析による検討-日本消化器外科学会雑誌 **30** : 700, 1997.
- 3) 笹子三津留, 丸山圭一: 胃癌における術前化学療法をどう評価するか-適応の選択と試験の設定について-. *消化器外科* **15** : 159, 1992.
- 4) Roviello F, Marrelli D, et al: Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* **90** : 1113, 2003.
- 5) Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, et al: Extended surgery-left upper abdominal exenteration plus Appleby's method-for type 4 gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* **4** : 209, 1997.
- 6) Fisher B, Saffer E, Rudock C, et al: Effect of local or systemic treatment prior to primary tumor removal on the production and response to a serum growth-stimulating factor in mice. *Cancer Res* **49** : 2002, 1989.
- 7) Fujitani K, Sasako M, Iwasaki Y, et al: A phase II study of preoperative chemotherapy (CX) with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancer: JCOG 0210. *J Clin Oncol* **25** : 4609, 2007.
- 8) Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al: Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* **22** : 2774, 2004.
- 9) Nakata E, Fukushima M, Takai Y, et al: S-1, an oral fluoropyrimidine, enhances radiation response of DLD-1/FU human colon cancer xenografts resistant to 5-FU. *Oncol Rep* **16** : 465, 2006.
- 10) Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al: Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **71** (1) : 173, 2008.
- 11) Takahashi T, Saikawa Y, Takaishi H, et al: Phase I study of neoadjuvant chemoradiotherapy consisting of S-1 and cisplatin for patients with resectable advanced gastric cancer (KOGC-01). *Anti-cancer Res* **31** : 3079, 2011.

HER2 陽性切除不能進行再発胃癌に対する S-1 + Oxaliplatin + Trastuzumab (SOX + Tmab) 併用療法の第Ⅱ相臨床試験

高張 大亮*

要旨 HER2 陽性胃癌症例を対象として、S-1+Oxaliplatin+Trastuzumab 併用療法を施行し、その安全性および有効性の評価を行う第Ⅱ相臨床試験を計画した。対象は、測定可能病変を有する20歳以上75歳未満、PSが0または1でHER2 過剰発現を認める切除不能または再発の胃腺癌症例。S-1は、80-120mg/dayをday1の夕からday15の朝まで1日2回経口投与する。Oxaliplatinは130mg/m²を、Trastuzumabは初回投与時に8mg/kgを、2回目以降は6mg/kgをいずれもday1に点滴静注する。21日を1コースとして、中止規準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。Primary endpointは奏効割合、予定登録症例数は75例とした。さらに付随研究によりHER2陽性胃癌の効果予測因子を検討予定である。2015年6月24日より開始、2015年11月30日現在、25例が登録されている。本試験はHER2陽性胃癌においてもプラチナ製剤はCisplatinからOxaliplatinへシフト可能か、Oxaliplatinの至適用量は100mg/m²/3週と130mg/m²/3週のいずれであるか、というふたつのクリニカルクエスチョンを検討するにあたり重要な意義を持っていると考える。

はじめに

HER2陽性の進行・再発胃癌患者を対象として比較検討を行った国際共同第Ⅲ相臨床試験（ToGA試験¹⁾の結果、Trastuzumab（トラスツズマブ、ハーセプチン[®]：以下Tmab）は胃癌において初めて延命効果の確認された分子標的治療薬であり、2011年3月に胃癌における適応を取得、この結果を受けて2014年に改訂された胃癌治療ガイドライン（2014年5月改訂第4版²⁾においては、HER2陽性胃癌においてはフッ化ピリミジン系抗癌剤（Capecitabineまたは静注5-FU）とCDDPにTmabを併用する治療が推奨されている。また、国内で併用化学療法にS-1+CDDP（3週毎レジメン）を用いた第Ⅱ相試験であるHERBIS-1試験³⁾、さらにS-1+CDDP（5週毎レジメン）にTmabを併用したWJOG7212G試験⁴⁾でも良好な結果が得られ、S-1+CDDPにTmabを併用する治療も同程度の治療効果が得られることが示された。

いずれのレジメンにも含まれるCDDPは胃癌化学療法におけるkey drugであるが、副作用として腎障害や悪心・嘔吐などがあり、ほとんどの場合補液のために短期入院を余儀なくされ、患者のQOLを損ねる原因となっている。このため同じプラチナ系で腎障害や消化器毒性の少なく入院が不要であるオキサリプラチン（L-OHP）への置き換えが検討されている。本邦において行われたG-SOX試験⁵⁾においては、先だって欧州で行われたREAL-2試験⁶⁾と同様にL-OHPのCDDPに対する非劣性が検証され、2015年3月にL-OHPの「治癒切除不能な進行・再発胃癌」の効能・効果及び用法・用量が承認された。これによりS-1+Oxaliplatin（SOX）療法はS-1+CDDP療法の代替となりうることとなったが、HER2陽性胃癌症例でのSOX療法の評価は未だなされていない。

*がん研究会有明病院 消化器内科

臨床試験の計画

1. 目的

HER2 陽性切除不能進行再発胃癌症例を対象として、SOX+Tmab 併用療法を施行し、その安全性および有効性の評価を行う。

Primary endpoint： 奏効割合（Response Rate：RR）

Secondary endpoints： 無増悪生存期間（Progression free survival：PFS），
全生存期間（Overall survival：OS），
安全性（有害事象の発症頻度・程度）

併せて、探索的検討として、Tmab の治療効果予測因子について検討する。

2. 対象症例

a. 適格基準

- 1) 組織学的に腺癌であることが確認されている切除不能または再発の胃癌症例。なお、食道接合部位から上下 2 cm 以内に腫瘍中心部がある食道胃接合部癌を許容する。
- 2) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、化学放射線療法、放射線療法、およびホルモン療法のいずれの既往もない。ただし、S-1 単剤による術後補助化学療法を受けた再発胃癌で術後補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 6 ヶ月を超えているものは可とする。プラチナ製剤併用例は不可。
- 3) RECIST version 1.1 に基づく少なくとも一つ以上の測定可能病変を有する。
- 4) 原発巣または転移巣において HER2 過剰発現（IHC 3+、または IHC 2+かつ ISH [FISH 法もしくは DISH 法] 陽性）が認められている症例。
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の症例。
- 6) ECOG Performance status（PS）が 0 または 1 の症例。
- 7) 症状を有する中枢神経系の転移を有さない。
- 8) 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能が保持されている症例。登録 14 日以内の検査値にて以下のすべてを満たす症例。
 - ①白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ②好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ③血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST $\leq 100\text{IU/l}$
 - ⑤ ALT $\leq 100\text{IU/l}$
 - ⑥ T.Bil $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - ⑦ Cr $\leq 1.2\text{mg/dl}$
 - ⑧クレアチニンクリアランス $\geq 60\text{ml/min}$※実測値あるいは Cockcroft-Gault の推定式
- 9) 登録前 28 日以内に心エコーもしくは MUGA スキャンを行い左室駆出率（LVEF：Left Ventricular Ejection Fraction）が 50% 以上である。
- 10) 登録前 28 日以内の 12 誘導心電図で、臨床的に問題となる異常所見がない症例。
- 11) 経口摂取可能。
- 12) 登録日より 3 ヶ月以上の生存が期待される症例。
- 13) 患者本人からの文書による同意が得られている症例。

b. 除外基準

- 1) S-1, L-OHP, Tmab の投与禁忌である症例（最新の添付文書参照）。
- 2) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 3) 活動性の感染症を有する症例（発熱38℃以上）。
- 4) HBs 抗原陽性の症例。
- 5) 以下のような心疾患を有する，あるいは状態にある症例。
 - うっ血性心不全の既往歴
 - ハイリスクなコントロール不能の不整脈
 - 抗狭心症薬を必要とする狭心症
 - 心筋梗塞の既往歴がある
 - 臨床上重大な心臓弁膜症
 - 心電図上，貫壁性梗塞の形跡が認められる
 - コントロール不十分な高血圧（例：収縮期血圧>180mmHg 又は拡張期血圧>100mmHg，ただし高血圧であるが，薬物療法によって十分に管理されている患者は適格とする）
- 6) 重篤な合併症のある症例（間質性肺炎又は肺線維症，心不全，腎不全，肝不全，コントロール不良の糖尿病など）。
- 7) 安静時呼吸困難（肺転移，循環器疾患等による）のある症例。
- 8) 胃癌もしくは消化管潰瘍からの活動性の出血のある症例。
- 9) 下痢（1日4回以上または水様便）のある症例。
- 10) 機能障害を伴う重度の感覚異常又は知覚不全のある症例。
- 11) 活動性重複がんを有する症例（無病期間が5年未満の重複がん有する。ただし，粘膜内癌の病変は活動性重複がんとはしない）。
- 12) フルシトシン，フェニトインまたはワルファリンカリウムの継続的な投与が必要な症例。
- 13) ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている症例。
- 14) 担当医が本試験の参加に不相当と考える症例。

3. 治療レジメン

治療レジメンを図1に示す。21日（3週）を1コースとして，プロトコール治療の中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

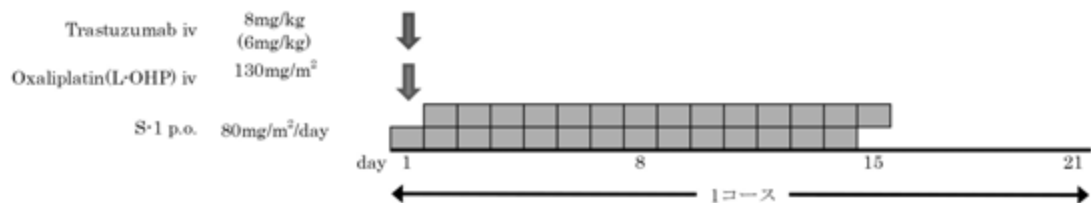


図1 治療レジメン

S-1は，体表面積に合わせて以下の表1に示すS-1の初回規準投与量で規定された投与量（80mg/day, 100mg/day, 120mg/day）を投与する。day 1の夕食後からday 15の朝食後まで1日2回（朝・夕食後）経口投与し，その後7日間休薬する。

表1 S-1の初回投与量

| 体表面積 | 1回用量 | 1日用量 |
|--|------|-------|
| 1. 25m ² 未満 | 40mg | 80mg |
| 1. 25m ² ~1. 5m ² 未満 | 50mg | 100mg |
| 1. 5m ² 以上 | 60mg | 120mg |

Tmabは初回投与時に8 mg/kg（体重）を、2回目以降は6 mg/kg（体重）を、L-OHPは130mg/m²をそれぞれday 1に点滴静脈注する。

適宜、制吐剤としてNK-1受容体拮抗剤、5HT3受容体拮抗剤、長期作用型副腎皮質ステロイド等を積極的に併用する。

4. 目標症例数と試験期間・参加施設

ToGA試験の結果から、Capecitabine + CDDP (XP) + Tmab 療法における日本人 subset の奏効割合は64.4%でその95%CI下限は49%であること、HERBIS-1試験におけるS-1 + CDDP（3週毎レジメン） + Tmab 併用療法およびWJOG7212G試験におけるS-1 + CDDP（5週毎レジメン） + Tmab 併用療法の奏効割合が68%（95%CI：54-80%）、63.6%（95%CI：48-78%）であることを踏まえ、SOX + Tmab 併用療法の閾値奏効割合を50%、期待奏効割合を65%であると仮定する。有意水準 $\alpha=0.1$ のもとで母比率の検定で評価するとき（片側対立仮説）、検出力 $1 - \beta$ が0.9以上になる必要最小被験者数は71例である。そのため、不適格例を考慮して目標症例数を75例とした。

試験期間は登録期間：2年間、追跡期間：2年間の計4年間とし、表2に示す国内10施設が参加する多施設共同試験である。

表2 参加施設

| 参加施設 |
|----------------------|
| がん研究会有明病院 消化器内科 |
| 大阪医科大学 化学療法センター |
| 千葉県がんセンター 臨床試験推進部 |
| 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 |
| 四国がんセンター 消化器内科 |
| 国立がん研究センター中央病院 消化器内科 |
| 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 |
| 静岡県立総合病院 腫瘍内科 |
| 聖マリアンナ医科大学 腫瘍内科 |
| 茨城県立中央病院 消化器内科 |

5. 現在の進捗状況

本試験は2015年6月24日より開始され、2015年11月30日現在、25例が登録されている。

6. 付随研究

付随研究に同意した症例において、HE染色、HER2染色をそれぞれ行い組織型別の治療効果、また切除標本においては腫瘍内のHER2 heterogeneityが治療効果に及ぼす影響をそれぞれ検討する。またHER3、PTENの発現を免疫染色にて評価し、血清HER2レベルを治療開始前に測定し治療効果との関係を評

価する。さらに腫瘍組織および全血からそれぞれ DNA を抽出し、PCR およびダイレクトシーケンスを行い PIK3CA exon9, 20 の体細胞変異および Fc γ 受容体の遺伝子多型と治療効果についてもそれぞれ検討する。

考 按

本臨床試験は L-OHP を含むレジメンに対する Tmab 併用の有効性、安全性を検討する初めての試験である。本試験において SOX+Tmab 併用療法が標準治療である XP+Tmab 療法と同程度の効果・安全性が得られることが示唆されれば、HER2 陰性症例同様、HER2 陽性症例においても Key Drug であるプラチナ製剤の CDDP から L-OHP へのシフトが選択可能となり、毎回の入院治療が不要になるなど実臨床に及ぼすインパクトは小さくない。

また、L-OHP の国内承認用量は REAL-2 試験の結果を受けて、130mg/m²/3 週であるが、G-SOX 試験においては 100mg/m²/3 週を開始用量として実施されたため、実際の臨床使用にあたっては、100mg/m²/3 週で開始することが日本胃癌学会より適正使用情報⁷⁾として推奨されており、SOX 療法における L-OHP の用量として 100mg/m²/3 週と 130mg/m²/3 週のいずれが適切かは結論が出ておらず、L-OHP 130mg/m²/3 週の評価は臨床試験で確認されるべきとされている。このため、本試験では L-OHP 130mg/m²/3 週を採用した。これにより SOX 療法における L-OHP の至適用量の議論が可能になるであろう。

さらに付随研究として組織型別の治療効果、腫瘍内の HER2 heterogeneity が治療効果に及ぼす影響、また HER3, PTEN の発現・血清 HER2 レベル・PIK3CA exon9, 20 の体細胞変異および Fc γ 受容体の遺伝子多型と治療効果についてもそれぞれ検討することとしており、治療効果を予測するバイオマーカー候補を探索する予定である。

おわりに

HER2 陽性胃癌症例は全体の 20% 以下と多くなく、臨床試験の遂行は単施設では困難で多施設共同で行うことが重要である。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いる。バイオマーカー研究も併せて行い、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。さらに本邦から胃癌化学療法の新たなエビデンスを創出できるよう今後とも鋭意努力を続けていきたい。

謝 辞

本研究の意義をご理解いただき研究助成をご支援いただきました公益財団法人 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) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **376**: 687–97, 2010.
- 2) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン 第 4 版 金原出版株式会社, 2014.
- 3) Kurokawa Y, Sugimoto N, Miwa H, et al: Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1). *Br J Cancer*. **110** (5): 1163–68, 2014.
- 4) Miura Y, Takano T, Sukawa Y, et al: A phase II trial of 5-weekly S-1 plus cisplatin (CDDP) combination with trastuzumab (Tmab) for HER2-positive advanced gastric or esophagogastric junction

- (EGJ) cancer: WJOG7212G (T-SPACE) study. *J Clin Oncol* **33**: 2015 (suppl 3; abstr 126).
- 5) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*: 2014 Oct 14. [Epub ahead of print]
 - 6) Cunningham D, Starling N, Rao S, et al: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan; **26** (1): 141-8.
 - 7) 日本胃癌学会: 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の適応でエルプラット点滴静注液をご使用いただく際の留意事項について, 2015. <http://www.jgca.jp/pdf/Oxaliplatin201503.pdf>

高齢者進行肺がん患者の予後を改善するための新しいリハビリテーション・栄養介入法の開発

内藤 立暁*, 岡山 太郎**, 青山 高***, 盛 啓太****

要旨 目的：高齢者肺がん患者における，栄養状態，身体機能の変化ならびにその転機への影響を明らかにし，適切な栄養・運動介入の方法を探索する事。方法：初回化学療法を受ける70才以上のⅢ-Ⅳ期進行非小細胞肺がん60例を対象とし，化学療法開始前のがん悪液質，サルコペニア，低栄養の頻度を調査し，治療開始後の体重，除脂肪体重，歩行能力，筋力の変化を6，12週後に調査した。またその日常生活動作，在院日数，医療費に及ぼす影響を評価した。結果：試験登録の時点で半数以上ががん悪液質，サルコペニア，低栄養を呈し，以後6週間以内に体重，除脂肪体重，歩行能力，筋力共に有意に減少した。がん悪液質の有無は入院日数ならびに医療費の増加に関連があった。結論：高齢者進行肺がん患者においては，早期より栄養障害，身体機能障害が出現し進行してゆくため，診断早期からの栄養・運動介入の必要性が示唆された。

はじめに

人口高齢化が進む我が国の全悪性腫瘍のうち肺がんの死亡率は最も高く，うち70才以上の高齢者が死亡の約8割を占める。一方で抗がん治療の進歩により高齢者肺がんの生存期間は大幅に延長しているため，今後「肺がんと共に生きる高齢者」が急増すると考えられる。我々はこれまで，高齢進行肺がん患者の臨床試験を通じ，がん診断の時点で既に約半数が「がん悪液質」という特殊な栄養障害を有し，約7割が骨格筋減少症（サルコペニア）を有する事を示した²⁾。そしてその事が，彼らの身体能力を落とし，容易に要介護状態となり，生活の質（QOL）を低下させる可能性があると考えられる。しかし，がん悪液質を有する進行がんの低栄養状態を通常の栄養介入で改善する事は困難とされている。また唯一のエビデンスである栄養カウンセリングについても介入方法が標準化されていない³⁾。同様に，がん悪液質と骨格筋減少を伴う進行がん患者に対する運動介入のエビデンスも極めて少なく，RCTで示された標準治療は存在しない⁴⁾。従って，進行がんに対する栄養療養と運動療法は需要が高いにもかかわらず未開発の研究分野である。

そこで我々は，計画中の「高齢進行非小細胞肺がんに対する早期栄養・運動介入の忍容性試験」の基礎となるデータを得るため，静岡県立静岡がんセンター IRB の承認を得て，「進行肺がんを有する高齢者における日常生活動作の観察研究」（UMIN000009768）を実施した。

対象と方法

本研究は当施設 IRB において許可を得て実施した前向き観察研究である。初回化学療法を施行予定の，PS0-2，年齢70才以上を選択規準とした。心疾患，骨関節疾患，神経疾患，症状を有する脳転移，精神病または精神症状を合併している症例は除外した。文書同意を得て症例登録し。2013年1月から2014年3月までに，根治的胸部放射線治療を受けた30例と全身化学療法を受けた30例の計60例が登録した。症例登録後，初回治療開始までの期間をベースライン（T1）とし，6週後（T2），12週後（T3）で図1の評価を行った。日常生活動作は Barthel index を用いた。がん悪液質は国際診断基準に基づき，以下の①又は②

*静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科

**同 リハビリテーション科

***同 栄養室

****同 臨床研究支援センター

に該当する症例とした⁵⁾。①過去6ヶ月以内に5%以上の体重減少、②BMI<20kg/m²かつ過去6ヶ月以内に2%以上の体重減少。骨格筋測定には、生体電気インピーダンス分析法 (TANITA BC-118, タニタ株式会社, 東京) とCT解析の2種類の方法を用いた。前者では補正四肢筋量を身長²で除した補正四肢骨格筋量指数 (ASM index) を算出し、日本人の健常若年者の ASM index の平均値-2SD 以下をサルコペニアと診断した⁶⁾。CTによる骨格筋の測定方法は、第3腰椎レベルの筋面積の合計を測定し身長²で除した骨格筋指数 (LSMI, cm²/m²) を測定した⁷⁾。画像解析には SYNAPSE VINCENT version 3 (FUJIFILM Medical System, Japan) を用いた。栄養評価は簡易栄養状態評価表 (Mini Nutritional Assessment: MNA[®]) を用いた。身体機能評価は、漸増 shuttle walking test の距離 (ISWD, m), 握力 (利き手, kg) を定期的に測定した。医療資源の利用については、試験登録からの累積在院日数, 累積医療費を解析した。パラメーターの比較における対応のある検定には Wilcoxon's signed-rank 検定を用いた。生存解析には Kaplan-Meier 法ならびに Log-rank 検定を用いた。統計ソフトウェアは JMP version 12.0 (SAS Institute, USA) を用いた。

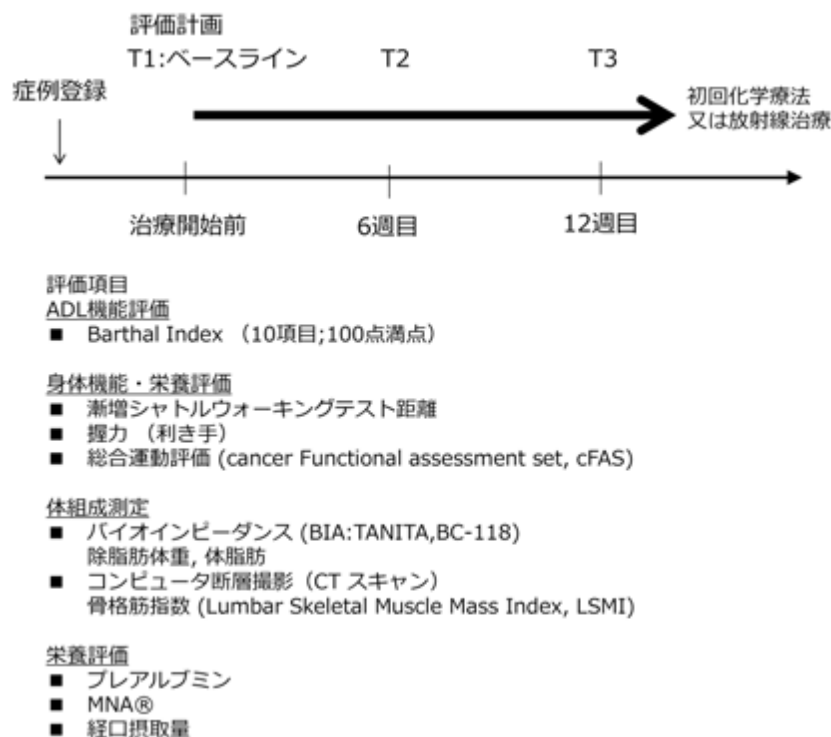


図1 栄養状態と身体機能の評価計画

成 績

本試験から得られた結果は、以下の栄養学的、運動学的、ならびに医療社会的成果に分類される。以下それぞれの結果を提示する。

栄養学的成果

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は76 (70-89) 才であり、がん悪液質は35名 (58.3%), サルコペニアは38名 (64.4%), 「低栄養」または「低栄養のおそれ」(MNA 評価) を34名 (56.7%) に認めた。がん悪液質の診断を受けた35名の MNA 評価項目のうち、スクリーニング項目 A (過去3ヶ月間の経口摂取状況) の回答で「食事量の減少なし」と答えた方は24例 (68.6%), アセスメント項目 O (栄養状態の自己評価) の回答で「自分は低栄養だと思う」と答えた方は10例 (28.6%) であった。また推定経口摂取

熱量は1460±582kcal/日であり、エネルギー充足率は114±45%であった。以上の結果から、高齢者進行肺がんでは高率にがん悪液質が認められたが、彼らの経口摂取量は主観的にも客観的にも大きく減少しておらず、多くの悪液質患者は栄養状態の悪化を認識していないことが明らかとなった。本研究の要旨は第18回日本病態栄養学会年次学術集会で投稿推薦を受け、学会機関誌に投稿済みである。

表1 患者背景

| | |
|--------------------------|--------------|
| N | 60 |
| 年齢(範囲) | 76 (70 - 89) |
| 性別(女性:男性) | 43:17 |
| ECOG-PS,0-1 (%) | 57 (95.0) |
| 臨床病期, III | 31 (51.7) |
| IV又は術後再発 | 29 (48.3) |
| 治療内容, 化学療法のみ | 30 (50.0) |
| 放射線±化学療法 | 30 (50.0) |
| がん悪液質 | 35 (58.3) |
| サルコペニア | 38 (64.4) |
| 低栄養 (MNAで「低栄養のおそれ」以上) | 34 (56.7) |
| 合併症, COPD | 33 (55.0) |
| 2型糖尿病 | 12 (20.0) |
| 心疾患 | 19 (31.7) |

運動学的成果

登録時の Barthel index 評価は全例100点（満点）であった。ベースラインならびに治療開始後の体組成データと身体機能を表2に示す。除脂肪体重、LSMI、ISWD、握力は同年代の地域高齢者と比して低値であり、全ての項目は化学療法又は放射線治療の開始から6週間以降統計学的に有意に減少した。12週間後（T3ポイント）までに、臨床的に意義のある変化（minimal clinically important difference）はISWD（40m以上）については27名（52.9%）に認められ、握力（6.0kg以上）については13名（13.0%）に認められた。

また「がん患者における健康寿命」を登録から要介護状態となる（Barthel Index 90点以下となる）までの生存期間（disability-free survival）と定義すると、がん悪液質の存在、ならびに歩行能力障害（ISWDが290m未満）はいずれも健康寿命を約1年間短縮する事を示した（図2）。本研究の要旨は Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2014, Miami, ならびに 2015, Copenhagen で発表し、Best poster award を受賞し、同学会機関誌に投稿済みである。

表2 身体機能評価

| | T1:ベースライン | T2 | T3 |
|--|-----------|------------|------------|
| 体重 (kg) | 53.9±9.5 | 52.9±9.4 * | 53.1±8.5 * |
| 除脂肪体重 (kg.) | 38.8±6.9 | 37.5±7.2 * | 37.6±6.6 * |
| 骨格筋指標 (cm ² /m ²) | 42.5±6.9 | 40.7±7.2 * | 41.2±7.1 * |
| 漸増シャトルウォーキングテスト歩行距離 (m) | 311±107 | 278±106 * | 271±107 * |
| 握力 (利き手, kg) | 29.2±7.7 | 28.2±7.2 * | 27.7±6.9 * |

* P<0.05 Wilcoxon's signed-rank 検定

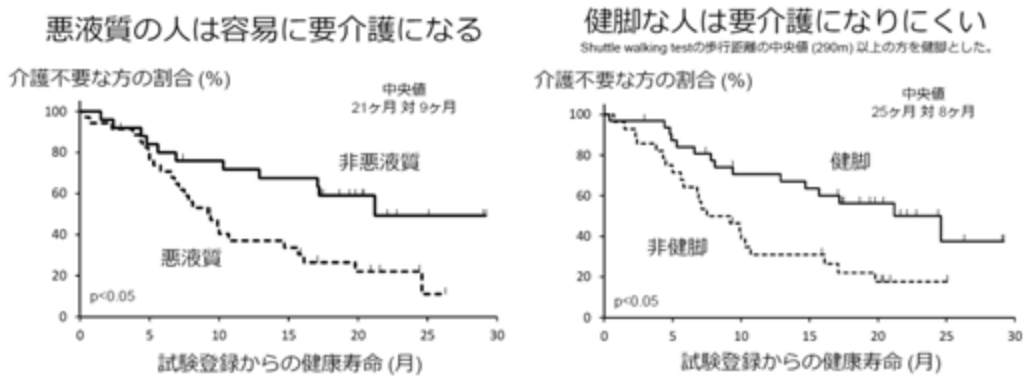


図2 悪液質の有無，歩行能力障害と健康寿命との関連について

医療社会的成果

試験登録時から経時的に累積してゆく入院回数，在院日数，ならびにがん関連医療費について解析を行った。その結果，診断時のがん悪液質の存在がその後の在院日数と医療費を大幅に増大させ，生存期間の延長と共にさらに格差が広がることを示した（図3）。本研究の要旨は第8回 Cachexia conference, 2015, Paris で発表予定である。

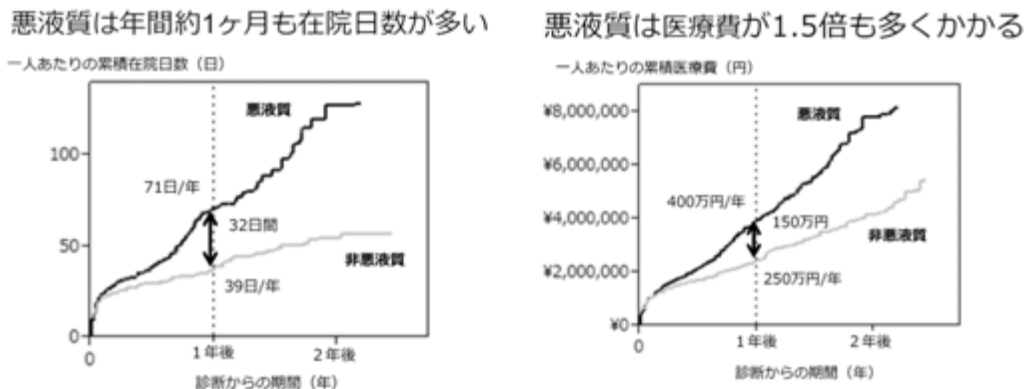


図3 悪液質の有無と累積在院日数，累積医療費との関連について

考 按

本研究では，まず高齢進行肺がん患者の診断の時点で既に約6割ががん悪液質とサルコペニアを有する事を示し，その結果彼らの筋力と歩行能力は低く，そのことが治療期間中に容易に要介護状態となることにつながる事を示した。

本研究プロジェクトの最終的な研究仮説は，「適切な栄養指導」を受け，「適度な運動」をしながら抗がん治療を受けた高齢者は，そうでない高齢者と比べ，健康寿命が長く，在院日数が短く，入院医療費を削減できるという事である。栄養介入の開発については，進行肺がん患者における経口摂取状況と必要栄養素の充足率についての研究を行い，がん診断早期の段階で栄養に関する患者教育と抗がん治療の副作用対策を組み合わせることが重要と報告した（青山，森ら，病態栄養学会，京都，2015，論文投稿中）。また，運動介入の開発については，「進行非小細胞肺癌を有する高齢者における加速度付き歩数計を用いた身体活動量の観察研究」（UMIN000012845）を実施中であり，対象患者に対する適正な目標歩数設定と身体活動量維持のための生活様式介入についての解析が進行中である（山本ら，日本看護学会，富山，2015）。このような非薬物学的な介入法は特殊な機器や高額な薬剤を必要としないため，費用対効果は高く，また

大病院だけでなく、診療所や介護老人保健施設、訪問診療、訪問看護、デイサービスなどで、容易に実施出来る汎用性を持つ。従って、高齢者肺がんの要介護者を減らすだけでなく、在宅医療を促進し、介護者の負担を軽減し、患者とその家族の生活の質を向上し、我が国の医療経済の改善にも大きく貢献できると考えている。また「悪液質」と「サルコペニア」を有する慢性炎症性疾患は非常に多い。胃がん、大腸がん、乳がんを含めた他の悪性腫瘍の他、循環器系疾患、慢性閉塞性肺疾患、脳血管障害、慢性腎臓病、HIV/AIDSなどの良性疾患も悪液質の原因となる。従って本研究で示された介入方法は、将来、多様な慢性疾患への応用により、さらに大きな医療経済効果が期待される。さらに、がんに罹患しても尚「歩き続けること」が自立した生活を営むのに重要であると示されれば、「慢性疾患と共に生きる高齢者」が増え続ける我が国の社会全体に栄養・運動への動機付けを産む事が期待される。このことは、国内の健康寿命の延伸産業分野を活性化し、フィットネスクラブなど民間事業者の新たな雇用を産み、地域のサークル活動などを通じて地域コミュニティの活性化にも貢献することが出来ると考えている。

おわりに

今後は、2015年に発足した日本がんサポーターブケア学会と連携しながら、「高齢進行非小細胞肺がんに対する早期栄養・運動介入の忍容性試験」ならびに「高齢進行非小細胞肺がんに対する早期栄養・運動介入の多施設共同ランダム化第Ⅱ相試験」を実施し、本研究から得られた研究仮説の検証を進めてゆく予定である。

文 献

- 1) 大臣官房統計情報部：平成25年度国民医療費の概況 厚生労働省、2015.
- 2) Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, et al: Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer *Support Care Cancer* **23**(6) : 1699–1708, 2015.
- 3) Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al: Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis *J Natl Cancer Inst* **104**(5) : 371–385, 2012.
- 4) Grande AJ, Silva V, Riera R, et al: Exercise for cancer cachexia in adults *Cochrane Database Syst Rev* **11** : CD010804, 2014.
- 5) Fearon K, Strasser F, Anker SD et al: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus *Lancet Oncol* **12**(5) : 489–495, 2011.
- 6) Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al: Association between muscle mass and disability in performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in Japan *Arch Gerontol Geriatr* **54**(2) : e230–e233, 2012.
- 7) Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study *Lancet Oncol* **9**(7) : 629–635, 2008.

謝 辞

本研究にご理解いただき多大な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の関係者皆様に深謝申し上げます。本助成金を基にこの一年間で多職種による集学的研究の基盤を固めることが出来ました。今後はさらに研究を発展させ最終目標を達成できるよう努力して参ります。

進行膵臓癌に対するゲムシタビン併用 WT1 ペプチドワクチン化学免疫療法の臨床開発

西田 純幸*

要旨 切除不能進行膵臓癌に対し、標準的化学療法であるゲムシタビン (GEM) に WT1 遺伝子産物を標的にしたがんワクチン療法 (WT1 ワクチン) を併用する化学免疫療法を、GEM 単独治療と比較するランダム化第Ⅱ相臨床試験を行い、併用治療の臨床効果における優越性を評価する臨床研究を計画した。主評価項目は1年生存割合。対象は、HLA-A*02:01, 24:02, またはその両者を有する、未治療の局所進行、転移性進行膵臓癌、または術後再発膵臓癌。最小化法により A 群 (GEM+WT1 ワクチン) または B 群 (GEM) へランダムに割付けられた。候補症例約160例に HLA 検査を実施し、91例が登録された。各種解析を進めて primary endpoint を含めた臨床効果や免疫解析結果について今後公表予定である。進行膵臓癌に対する標準的治療の変化があり、予定症例数の集積前に登録を終了したため under-power 試験となるが、本試験で得られる結果はがん免疫療法を含むがん集学的治療を開発する上で大きな貢献を果たすものと考えられる。

はじめに

診断法や新たな治療法の進歩があるにも関わらず、膵臓癌は未だ難治性がんの一つで、多くの症例は外科的切除の適応とならない進行癌の状態で見られる¹⁾。更に、転移や合併症により全身状態が不良なこともあり、積極的治療の適応が困難な症例も多い。進行膵臓癌に対する従来の標準的治療法はゲムシタビン (GEM) 単独療法であるが、近年 FOLFRINOX や GEM+nab-PTX の多剤併用化学療法の有用性が報告され、その治療法が変化しつつある。しかし、いずれの治療法もその治療関連毒性により適応は限定されている。このような現状を解決するため、既存の治療法と作用機序が大きく異なる治療法の開発が望まれる。その1つが「がん免疫療法」で、その臨床開発が急速に進んできている。

我々は2000年以来、汎腫瘍抗原である WT1 を標的とするがん免疫療法の臨床開発に取り組んできた。WT1 は元々小児腎腫瘍発症の原因となるがん抑制遺伝子として同定されたが、その後の我々の一連の研究から、WT1 遺伝子の持続高発現が膵臓癌を含む多くのがんで認められ、がん前駆細胞の増殖促進と分化抑制を、そして抗アポトーシス作用を増強するなど、WT1 遺伝子は「がん遺伝子」的作用を有することが明らかになった²⁾⁻⁴⁾。更に、WT1 は生体内に備わっている抗腫瘍免疫の標的となる重要ながん抗原の1つで、WT1 遺伝子産物に対する抗腫瘍免疫を誘導することで強力にがんを攻撃できる可能性があることを我々は報告した²⁾。これらを rationale として WT1 を標的としたがん免疫療法の臨床開発につながる基盤的研究を行い、2004年以降、様々な悪性腫瘍を有する患者を対象として WT1 ペプチドを用いたがん免疫療法 (WT1 ワクチン療法) 臨床試験を実施し、その有効性を報告した²⁾⁵⁾。最近では、集学的がん治療の1つとして WT1 ワクチン療法を既存の治療と組み合わせ、相加・相乗効果を期待する試みを行ってきた。その1つが GEM 併用 WT1 ワクチン療法である。この併用療法の実施可能性を評価すべく、切除不能進行膵臓癌を対象に第Ⅰ相試験を我々は実施した⁶⁾。安全性に関し、主な治療関連毒性は GEM による既知の毒性であった。WT1 ワクチン由来の治療関連毒性は投与部位の皮膚反応のみであった。31例と小規模な試験であったが、治療後に WT1 ペプチドに対する遅延型免疫反応 (DTH) を認めた症例は、DTH のなかった症例に対して有意な生存期間の延長効果を認めた (1年生存割合-DTHあり47%, DTHなし7.7%)。治療後の根治的外科手術実施例を2例 (1例は局所進行、1例は転移性) 認め、その

*大阪大学医学部附属病院 呼吸器・免疫アレルギー内科学

後も長期生存となった。

本研究では、切除不能進行膵臓癌または術後再発膵臓癌で先行治療歴がない症例を対象に、標準的治療法として用いられる GEM 治療に WT1 ワクチンを併用する化学免疫療法を GEM 単独治療と比較するランダム化第Ⅱ相臨床試験を実施し、進行膵臓癌に対する本併用療法による生存期間延長効果を検討するとともに、免疫学的効果並びに安全性を評価することが本研究の目的である。(UMIN ID-UMIN000005248)

対象と方法

1. 試験デザイン

本試験はランダム化非盲検第Ⅱ相臨床試験多施設共同研究として実施した。国内の9施設が本試験に参加し、各施設の倫理審査委員会で承認された上に実施された。ランダム化はデータセンターにて最小化法を用いて行い、患者を1:1に2つの治療群にそれぞれ割付けた。割付調整因子は、原発巣（膵頭部、膵体尾部）、病期（局所進行、転移性、再発性）、肝転移の有無、HLA型（HLA-A*02:01, HLA-A*24:02 但し、両者を有する場合はA*02:01として扱った）、施設とした（図1）。

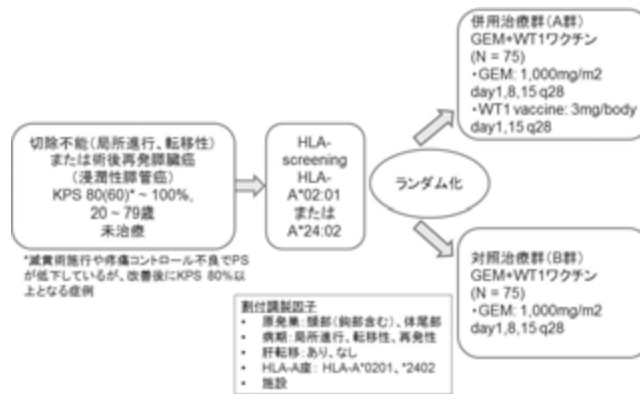


図1 試験シエーマ

2. 対象者の適格基準

患者より書面にて試験参加の同意を得た。局所進行または転移性の切除不能膵臓癌、または術後再発膵臓癌患者で、先行治療歴がなく（術後再発では、再発確定後の治療がない）、HLA-A*02:01または*24:02いずれかを有し、年齢20歳以上79歳以下、Karnofsky Performance Status (KPS) 80～100%、十分な臓器機能を有するものを選択した。選択基準と除外基準を表1、2にそれぞれ示す。

表1 選択基準

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 切除不能進行膵臓癌（UICC StageⅢまたはⅣ）もしくは再発膵臓癌である 2) 「膵癌取扱い規約（第6版）」における浸潤性膵管癌であることが組織学的に診断、もしくは矛盾のない所見が得られている（注1） 3) HLA-A座（遺伝子型）がA*24:02またはA*02:01である 4) 中枢神経系への転移がない 5) 中等度以上の腹水、胸水、心嚢液を認めない 6) - 1 初回治療例：膵臓癌に対する治療歴がない - 2 術後再発例：膵臓癌に対する術後補助化学療法施行例では、その最終投与から6ヶ月以上の無治療期間があり、かつ再発確認後の治療歴がない 7) 登録時の年齢が20歳以上79歳以下である 8) Karnofsky Performance Status (KPS) が、80(60*)～100%である *疼痛コントロール不十分または減黄処置施行でPSが低下しているが、改善すればKPS80%以上となる症例に限る |
|--|

- 9) 経口摂取が可能である
- 10) 3ヶ月以上の生存が期待できる患者
- 11) 主要臓器の機能が十分に保持されている
 - ①白血球数 3,000/ μ l以上12,000/ μ l以下 かつ 好中球 1,500/ μ l以上
 - ②血小板 100,000/ μ l以上
 - ③ヘモグロビン値9.0 g/dL以上
 - ④ AST (GOT)/ALT (GPT)：減黄処置なしの場合： \leq 100IU/L
減黄処置ありの場合： \leq 150IU/L
 - ⑤ビリルビン：減黄処置なしの場合： \leq 2 mg/dl
減黄処置ありの場合： \leq 3 mg/dl
 - ⑥血清クレアチニン \leq 1.5mg/dl または Ccr \geq 45ml/min
- 12) 試験参加に関して、本人からの文書による同意が得られている

注1：次のいずれかを満たすもの。①組織生検による病理診断あり ②外科切除標本で病理診断が既にあり、臨床的に再発もしくは転移が確認された ③組織生検もしくは細胞診で腺癌の診断しかない場合は、浸潤性膵管癌に矛盾しない画像所見がある

表2 除外基準

- 1) 活動性の重複がん（同時性、5年内の異時性重複がん）を有する。但し、上皮内癌、粘膜内癌は含まない。
- 2) 妊娠中・妊娠の可能性ある・授乳中の女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験参加が困難である。
- 4) 中等度以上のステロイド剤（癌性疼痛に対する補助療法目的は除く）または、免疫抑制剤の継続的な前投与を受けている。
- 5) 肺線維症または間質性肺炎を有する。
- 6) コントロール不良な活動性の感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する。
- 7) 重篤な合併症（重度のうっ血性心不全、冠不全、3か月以内の心筋梗塞、腎不全、冠不全、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など）を有する。
- 8) 骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患を合併する。
- 9) 重度の薬剤過敏症（ヨード系造影剤を除く）の既往歴がある。
- 10) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

3. 治療レジメン

併用治療群（A群）では、ゲムシタピン（GEM：1,000mg/m² 静注，day1, 8, 15, 28日周期）とWT1ワクチン（WT1ペプチド3mg/body 皮内投与，day1, 15）を投与した。対照治療群（B群）では、GEM（1,000mg/m² 静注，day1, 8, 15, 28日周期）を投与した。尚、WT1ワクチンに対するプラセボは用いていない。WT1ワクチンは、WT1ペプチドと免疫アジュバントである Montanide ISA VG51 STERILE（Seppic社）とのエマルジョン化製剤である。WT1ワクチンの主成分であるHLA-class I拘束性ペプチドのアミノ酸配列を表3に示す。HLA-A*02:01を有する患者にはnp126ペプチドを、HLA-A*24:02を有する患者にはmp234ペプチドを、HLA-A*02:01とA*24:02両者を有する患者にはnp126ペプチドを含むWT1ワクチンをそれぞれ投与した。

試験治療は、1) 病状の進行、2) 重症な有害事象の発生、3) 患者の中止希望、いずれかに該当するまで割付けられた治療を継続した。

後治療を規定していないが、病状進行により試験治療を終了となった患者に限り、併用治療群（A群）のみならず対照治療群（B群）でも、後治療としてWT1ワクチンをGEMとの併用または単独での投与を許容した。

表3 HLA拘束性のWT1ペプチド

| HLA-A座 | ペプチド名 | アミノ酸配列 | 特徴 |
|-------------|-------|-----------|-----------------------------|
| HLA-A*02:01 | np126 | RMFNPAPYL | WT1 特異的な細胞傷害性 Tリンパ球を誘導する |
| HLA-A*24:02 | mp235 | CYTWNQMNL | |

4. 評価項目

主評価項目は1年生存割合。副次的評価項目は、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間、有害事象発生割合、免疫学的モニタリング等である。画像検査は造影CTを原則用いて行い、治療前と治療後に定期的（5ヶ月目まで6週間毎、以後8週毎）に実施した。有害事象の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳 JCOG 版（NCI-CTCAE v4.0）を用いた。

5. 免疫学的評価（WT1 特異的免疫応答）

WT1 抗原特異的免疫応答の評価として、1) WT1 ペプチドに対する遅延型皮膚反応（DTH）、2) 末梢血中の WT1 特異的細胞傷害性キラーT細胞解析、3) WT1 ペプチドに対する IgG 解析を評価する。これら以外に、附随研究として本治療法の有効性に関するバイオマーカー探索解析も予定する。

6. 臨床的仮説と予定登録数設定の根拠

日本膵臓学会の膵癌登録報告2007のデータより、通常型膵癌の非切除例における2001年から2004年の生存期間（中間値）は7.8ヶ月、1年生存割合は26%である。対照治療群（B群）の1年生存割合を25%と見積もり、併用治療群（A群）をハザード比0.65と想定すると、A群の1年生存割合は40.6%と計算される。登録期間を3年、登録終了後の追跡期間を1.5年、A群とB群の割付け比を1：1、Type I error 10%（両側）で80%の検出力とすると、解析必要症例数は1群71例となる。若干の解析除外例の発生を考慮し、集積目標症例数を1群75例、合計150例と設定した。

結 果

1. 登録患者

2011年5月から2015年7月までに、全9施設中7施設で約160例の候補患者にHLAスクリーニング検査が行われ、91例が試験に登録され、それぞれの治療群へランダムに割付けられた（図2）。HLA検査で除外された患者は40例程度（約25%）あった。その他、急速な病状進行や胆道感染症などの合併症のため、試験登録に至らなかった患者が25例程度（約15%）あった。登録91例中、治療開始前に各群1例ずつの同意撤回があり、治療例はA群44例、B群45例、合計89例であった。2015年9月末までに提出された患者背景報告書を確認できた86例について、主な患者背景を表4に示す。両群とも主な病期は、UICC-TNM分類 stage IV期であった（A群79%、B群76%）。

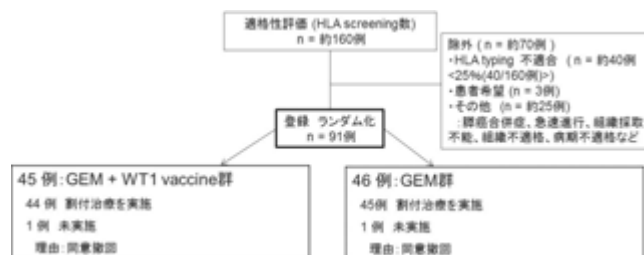


図2 適格性評価（HLA-screening）から症例割付まで

表4 患者背景（主な項目について）

| | A 群 GEM + WT1 ワクチン併用 | B 群 GEM 単独 |
|------------------------------|-------------------------|------------------|
| 症例数* ¹ | 43例 | 43例 |
| 登録時年齢 [中間値] () 年齢範囲 | 66.0才 (37-77) | 65.0才 (43-77) |
| 性別：男性・女性 | 27例・16例 | 25例・18例 |
| Karnofsky Performance Status | | |
| 90-100% | 30例 | 32例 |
| 80% | 11例 | 7例 |
| 70%* ² | 2例 | 4例 |
| HLA-A 座（遺伝子型） | | |
| HLA-A*02:01/X* ³ | 13例 | 14例 |
| HLA-A*24:02/Y* ⁴ | 30例 | 29例 |
| 病期（UICC-TNM 分類） | | |
| 局所進行（Stage III） | 7例 | 9例 |
| 転移性（Stage IV） | 34例 | 33例 |
| 術後再発 | 2例 | 1例 |
| 原発巣部位（ ）再発例 | | |
| 膵頭部 [膵鉤部含む] | 25例（1例） | 23例（1例） |
| 膵体尾部 | 18例（1例） | 20例 |

* 1：2015年9月末までに症例報告書（患者背景）を確認できた症例

* 2：がん性疼痛コントロール不良例や減黄ドレナージによる PS 低下例

* 3：A*24:02を含む，* 4：A*02:01を含まない

2. 試験治療

試験治療実施コース数の中間値は、A群6コース（範囲：1-20コース）、B群3コース（範囲：1-18コース）で、統計学的評価は行っていないが、A群がB群よりも多く実施された傾向であった。

3. 有害事象

両群とも grade 3 以上の有害事象を認めたが、発症割合では両群間で差を認めない傾向であった。主なものは、好中球減少症や血小板減少症などの血液毒性、嘔気・嘔吐などの消化器毒性、それに胆道感染症であった。WT1 ワクチン治療関連毒性として、grade 1~2 の投与部位皮膚反応（発赤、硬結）を認めた。

4. 進捗状況

本試験の集積予定期間は3年の計画であったが、目標症例数に達しなかった。試験継続の妥当性と集積期間延長の可否を効果安全性評価委員会に問うべく、2014年9月に中間解析を行い、その結果1年間の延長となった。一方で、切除不能進行膵臓癌に対する標準治療の選択肢が近年変化し、本試験の対象症例（特に若年者や PS 良好例など）にゲムシタピン単独治療を適応とすることが減ってきたこともあって、期間延長後も集積は停滞していた。今後の集積継続で目標症例数に達することは困難と判断され、2015年7月末で症例登録を終了した。現在はデータの収集と症例追跡を行っている。主評価項目について under-power 試験となるが、2016年内に各 endpoint について公表できる見込みである。

考 按

我々は、切除不能進行膵臓癌または術後再発膵臓癌の症例を対象に、GEMにWT1ワクチンを併用する化学免疫療法の優越性をGEM単独療法と比較して評価すべく、ランダム化第Ⅱ相臨床試験を国内多施設共同研究として実施した。under-power試験のため主評価項目について統計学的にdefinitiveな結果を示すことはできないが、臨床効果と免疫学的評価との関連性を詳細に解析し、GEMとWT1ワクチンの併用治療のproof-of-conceptが今後示されることを期待する。

目標症例数に集積症例数が達しなかった。候補症例数はあったものの、HLA型の不適格、病状の急速進行や合併症等により登録できなかったケースが多かった。WT1ワクチンはHLA-class I拘束性のペプチドを主成分とするもので、そのペプチドに合致するHLA遺伝子型を有する症例でなければ理論上その効果を認めない。本試験では2種類のペプチドを設定・準備した。日本人でHLA-A*02:01は約20%に、HLA-A*24:02は約60%に認められることから、候補の約80%が最終的に適格性を満たすことが想定され、今回の結果もほぼその範囲内であった。

併用治療の安全性に関し、WT1ワクチン投与に伴う局所皮膚反応が全例に認められたが、その他の有害事象は、GEM関連、または疾患合併症によるものであった。GEM単独治療群との比較で、WT1ワクチンによる局所皮膚反応を除けば出現頻度の有意な差はなく、WT1ワクチン併用が、多剤併用化学療法のように重篤な有害事象を増加させることはないと考えられる。

抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害抗体を用いたがん免疫療法の有効性が、悪性黒色腫や非小細胞性肺癌などで近年示され、その開発や検証が急速に進んでいる⁷⁾。一方、免疫チェックポイント阻害抗体で効果を認めない腫瘍の特徴も明らかになりつつある。その1つに、免疫細胞、主としてTリンパ球の腫瘍内浸潤を認めないことが挙げられる⁷⁾。抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体の主な作用機序は、effectorとなる腫瘍内浸潤Tリンパ球が存在することを前提に、これらTリンパ球が発現するPD-1と腫瘍側のPD-L1の相互作用で生じるTリンパ球の抑制(“免疫ブレーキ”)を抗体で阻害することによって、Tリンパ球(細胞傷害性キラーTリンパ球:CTL)の細胞傷害作用を再活性化することである。通常型膵臓癌(主として浸潤性膵管癌)は一般に、腫瘍内浸潤Tリンパ球が乏しい組織像で、免疫チェックポイント阻害抗体の治療効果が乏しい理由の1つである。このような免疫細胞の浸潤が乏しい腫瘍に対するがん免疫療法の戦略として、effectorとなる免疫細胞を腫瘍内にまず誘導する(“免疫アクセル”の強化)ことが必要である。その方法の1つが、ペプチドワクチンを含むがんワクチン療法である。更に、CpG-ODNなどの合成免疫アジュバントや、放射線や一部の抗がん剤による腫瘍崩壊により生じる内在性の免疫アジュバント効果によって、Toll様受容体などのパターン認識受容体を介した自然免疫系の活性化(“免疫イグニッション”)を併用することで、より強力な抗腫瘍免疫を誘導する戦略もある。例として、膵臓癌に対するがん免疫療法で最近注目されているGM-CSF発現膵臓癌細胞ワクチン(GVAX Pancreas)と弱毒化Listeria免疫アジュバント(CRS-207)の併用ワクチン療法がある。既治療の進行膵臓癌症例に投与され、抗腫瘍免疫が誘導された結果、生存期間の延長効果が示唆された⁸⁾。GEMを含む抗がん剤によるimmunogenic functionについて、いくつか報告がある。GEMは、樹状細胞上でWT1などのがん抗原とHLA-class I分子の複合体の発現を促進して樹状細胞によるがん抗原提示能を増強する作用や、Myeloid-derived suppressor cellsなどの免疫抑制性細胞の調節に役立ち、結果的に抗原特異的CTLの誘導増強(“免疫アクセル”の強化)が期待される⁹⁾¹⁰⁾。GEMとWT1ワクチン併用療法第Ⅰ相試験で報告した、本治療により腫瘍縮小を認め根治的外科切除を受けた1例の摘出腫瘍内には、Tリンパ球、特にWT1特異的CTLの浸潤を多く認めた⁶⁾。GEMの持つ殺細胞効果による内在性免疫アジュバント作用にWT1ワクチンを併用することで抗腫瘍免疫作用の相加・相乗効果(“免疫アクセル”の強化)が、この症例の臨床効果に有効に働いたと示唆された。しかしながら、併用治療を受けた全例にこのような作用を必ずしも認めるわけで

はない。今回のランダム化臨床試験を通して得た群別のサンプルを詳細に解析し、GEMとWT1ワクチンの併用による抗原特異的抗腫瘍免疫の動態の特性を理解し、臨床的側面と免疫的側面との関連性を調べることにより本治療をより有効な治療法へ発展させる知見を得られると期待する。

おわりに

本研究では、既存の化学療法に“免疫アクセル”を強化するがんペプチドワクチン療法を併用した治療法の優越性を評価する目的でランダム化第Ⅱ相臨床試験を実施した。臨床的評価項目を含む最終結果は今後報告の予定である。膵臓癌をはじめとする難治性がんの治療効果の改善には新たな治療法の開発が求められているが、その1つががん免疫療法である。本研究結果が、がん免疫療法を含めた集学的がん治療の発展に貢献できることを期待する。最後に、本臨床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「公益財団法人 がん集学的治療研究財団」の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Stathis A, Moore MJ. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* **7**: 163–172, 2010.
- 2) Sugiyama H. WT1 (Wilms' tumor gene 1): biology and cancer immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 377–87, 2010.
- 3) Oji Y, Nakamori S, Fujikawa M, et al: Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* **95**: 583–7, 2004.
- 4) Nishida S, Hosen N, Shirakata T, et al: AML1–ETO rapidly induces acute myeloblastic leukemia in cooperation with the Wilms tumor gene, WT1. *Blood* **107**: 3303–12, 2006.
- 5) Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, et al: Induction of WT1 (Wilms' tumor gene) – specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 13885–90, 2004.
- 6) Nishida S, Koido S, Takeda Y, et al: Wilms Tumor Gene (WT1) Peptide–based Cancer Vaccine Combined With Gemcitabine for Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Immunother* **37**: 105–14, 2014.
- 7) Sharma P, Allison JP: The future of immune checkpoint therapy. *Science* **348**: 56–61, 2015.
- 8) Le DT, Wang–Gillam A, Picozzi V, et al: Safety and survival with GVAX pancreas prime and Listeria Monocytogenes–expressing mesothelin (CRS–207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **33**: 1325–33, 2015.
- 9) Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al: Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* **8**: 59–73, 2008.
- 10) Takahara A, Koido S, Ito M, et al: Gemcitabine enhances Wilms' tumor gene WT1 expression and sensitizes human pancreatic cancer cells with WT1–specific T–cell–mediated antitumor immune response. *Cancer Immunol Immunother* **60**: 1289–97, 2011.

大腸癌肝転移に対する Conversion therapy 後の 再発予測に関するバイオマーカー研究：化学療法後 残存腫瘍内における MIB-1 index の有用性に関する検討

林 洋光*

要旨 化学・分子標的治療の進歩により従来は切除不能であった大腸癌肝転移が切除可能となる症例が散見され、化学療法と肝切除を用いた Conversion therapy による予後の改善が報告されている。一方で、肝切除後も残肝内再発は多く臨床上的の問題となっている。大腸癌肝転移切除例に対する予後改善を目的として肝切除に術前・術後補助化学療法を併用する大規模臨床試験が行われた結果、補助化学療法による再発抑制効果は得られたが予後の改善が得られるまでには至っていない。研究者は予後改善が得られていない原因として、対象に肝切除のみで根治が得られる症例（再発 low risk 群）が含まれることを指摘しており、至適な補助化学療法の導入ならびに予後の改善には再発高リスク群、即ち真に補助療法を要する症例の同定が急務と考えられる。本研究では MIB-1 index を用いた大腸癌肝転移に対する Conversion therapy 後再発・予後予測バイオマーカーとしての有用性を検証し、再発高リスク群の同定を試みた。

はじめに

肝臓は大腸癌の転移巣として最も頻度の高い部位であり、大腸癌と診断された約15–25%の症例においてはすでに肝転移を認め（同時性肝転移）¹⁾、50–60%の症例で病期の進行とともに肝転移を認める（異時性肝転移）²⁾³⁾。肝切除は大腸癌肝転移に対して根治を見込める唯一の方法であるが、肝転移と診断されたうち切除可能例は約15–20%に過ぎない¹⁾³⁾⁴⁾。すなわち大多数の切除不能肝転移に対する標準治療は、予後の延長や症状緩和といった緩和を目的とした全身化学療法が主体となるが、化学療法前には根治手術不能であった転移巣が化学療法の奏功により根治切除術へ移行できることがある。この治療戦略は“conversion therapy”と呼称される。新たな化学・分子標的治療の登場により従来は切除不能であった大腸癌肝転移が切除可能となる症例が散見されるようになり、化学療法と肝切除を用いた Conversion therapy による予後の改善が報告されている⁵⁾⁶⁾。

一方、幸い肝切除が行えた症例においても残肝内再発が多いことが臨床上的の問題となっている。大腸癌肝転移切除例に対する予後改善を目的としてヨーロッパを中心に肝切除に術前・術後補助化学療法を併用する大規模臨床試験（FFCD ACHBTH AURC 9002 trial や EORTC 40983）が行われた結果、補助化学療法による再発抑制効果は得られたが予後の改善が得られるまでには至っていない。研究者は予後改善が得られていない原因として、対象に肝切除のみで根治が得られる症例（再発 low risk 群）が存在することを指摘されており、大腸癌肝転移に対する Conversion therapy 後の至適な補助化学療法の導入ならびに予後の改善には再発高リスク群、即ち真に補助療法を要する症例の同定が急務と考えられる。

目的

本研究の目的は、細胞周期関連核タンパク質 Ki-67 の発現をスコア化した MIB-1 index を用いた大腸癌肝転移に対する Conversion therapy 後再発予測の有用性を多施設で検証し、予後を予測するバイオマーカーを検索することで、大腸癌肝転移に対する集学的治療において新しいエビデンスの構築ひいては長

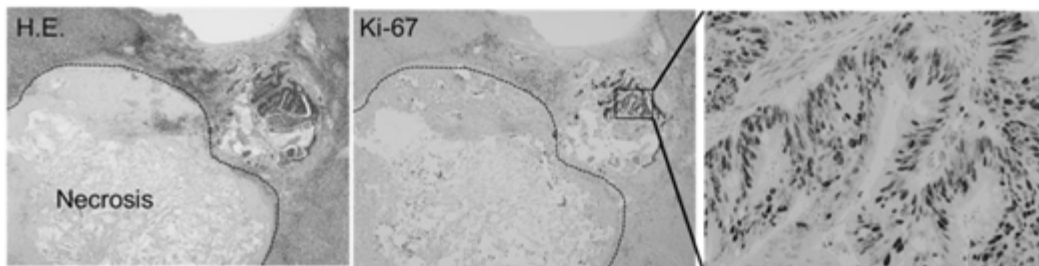
* 熊本大学大学院生命科学研究部 消化器外科学

期予後を改善することである。

方 法

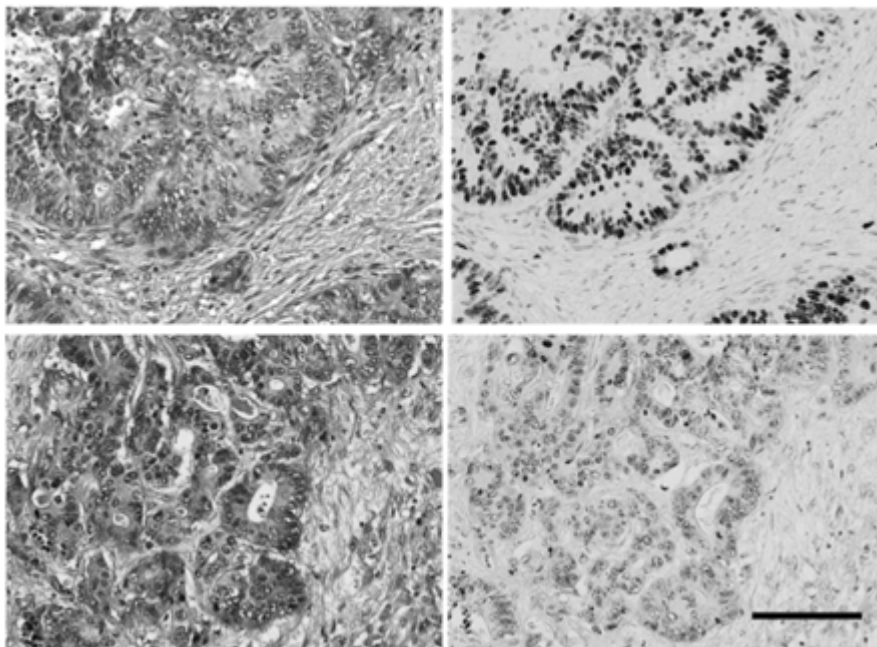
免疫組織学的染色

Dako 社の抗 Ki-67 抗体 (1:100) を用いて、拡大視野 (high power field) でランダムに 5 視野を観察した。全癌細胞数に対する Ki-67 陽性細胞数をカウントし MIB-1 index を算出した。最も高い index を対象症例の index として採用した。複数個の腫瘍を有する症例では、サイズの大きいものから少なくとも 2 もしくは 3 個の腫瘍を用いて評価した。Ki-67 発現は化学療法により壊死に陥った部位では発現を認めないが、H.E. 染色で癌細胞の残存を認めた部位で強く発現していた (図 1)。MIB-1 index : 30% 以上を Ki-67 高発現例、30% 以下を低発現例と定義した (図 2)。



左図) H.E. 染色にて一部に腫瘍組織の残存を認める
中央) Ki-67 染色
右図) Ki-67 染色 (拡大) 残存腫瘍細胞は高い増殖能を示している
*Am J Cancer Res, Hayashi et al. 2015*より改変引用

図 1 Conversion therapy 後腫瘍組織における腫瘍増殖能の残存



左上図) MIB-1 index 陽性例の H.E 染色
右上図) MIB-1 index 陽性例の Ki-67 染色
左下図) MIB-1 index 陰性例の H.E 染色
右下図) MIB-1 index 陰性例の Ki-67 染色
*Am J Cancer Res, Hayashi et al. 2015*より引用

図 2 MIB-1 index 陽性例と陰性例

対象症例

これまでに、切除不能大腸癌肝転移に対して、化学療法導入後に切除可能となり conversion therapy を行った60例中2例では H.E. 標本にて残存癌細胞を認めなかったため、58例で Ki-67 の免疫染色を行い MIB-1 index を評価した (Training set)。さらに MIB-1 index の妥当性を検討するため validation set として他施設で化学療法後肝切除を行った大腸癌肝転移26例を用いて検討した (表1)。

表1. 背景因子
(Training set ; n = 58)

| 臨床因子 | 中央値(範囲)もしくは症例数(%) |
|-----------------------------|-------------------|
| 年齢 (才) | 65 (35-83) |
| 男性 | 34 (57%) |
| 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$) | 19.1 (6.5-37.5) |
| 肝切除前における血清 CEA 値 (ng/mL) | 6.3 (1.0-172.6) |
| 腫瘍径 (mm) | 23.5 (5-160) |
| 単発腫瘍 | 17 (28%) |
| 腫瘍個数 | 2.5 (1-19) |
| 同時性/異時性 | 41/19 |
| 分子標的治療あり | 33 (55%) |
| 化学療法サイクル数 | 6 (2-38) |
| CR/PR/SD/PD | 2/32/15/5 |
| *Grade 1/2/3 | 30/28/2 |

*薬物・放射線治療の組織学的効果判定基準による

(validation set ; n = 26)

| 臨床因子 | 中央値(範囲)もしくは症例数(%) |
|--------------------------|-------------------|
| 年齢 | 67 (41-84) |
| 性別 (男性/女性) | 16/10 |
| 分子標的治療あり (+/-) | 7/17 |
| 肝切除前における血清 CEA 値 (ng/mL) | 6.1 (0.9-161) |

結 果

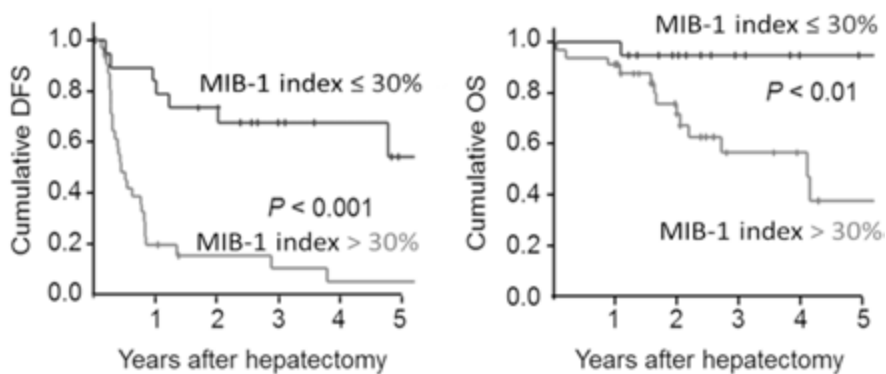
Training set における解析では Pathological CR により癌細胞を認めない58例で評価を行い37例 (64%) が高発現, 21例 (36%) が低発現であった。

まず, Conversion therapy 後の長期生存に寄与する因子を明らかにするために, Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い Conversion therapy 後の予後不良に関与する因子について検討した (表2)。検討の結果, MIB-1 index 高値は Conversion therapy 後の予後不良に関与する独立因子であることが明らかになった。

表2 Conversion therapy 後の予後不良因子に関する検討 (Cox の比例ハザードモデル)

| 臨床因子 | Hazard Ratio | Exp(B) | P-value |
|----------------------|--------------|----------------|---------|
| 無再発生存期間 (DFS) | | | |
| 単変量解析 | | | |
| 腫瘍径 > 3 cm | 1.882 | 0.975 - 3.632 | 0.060 |
| 腫瘍個数 ≥ 3 | 1.525 | 0.789 - 2.945 | 0.209 |
| 肝切除前 CEA > 7 ng/mL | 2.795 | 1.388 - 5.631 | 0.004 |
| RECIST SD or PD | 1.674 | 0.849 - 3.302 | 0.137 |
| MIB-1 index > 30% | 5.608 | 2.438 - 13.204 | <0.001 |
| 多変量解析 | | | |
| MIB-1 index > 30% | 5.608 | | <0.001 |
| 全生存期間 (OS) | | | |
| 単変量解析 | | | |
| 腫瘍径 > 3 cm | 1.825 | 0.656 - 5.081 | 0.249 |
| 腫瘍個数 ≥ 3 | 1.471 | 0.546 - 3.964 | 0.446 |
| 肝切除前 CEA > 7 ng/mL | 2.521 | 0.874 - 7.275 | 0.087 |
| RECIST SD or PD | 4.355 | 1.569 - 12.087 | 0.005 |
| MIB-1 index > 30% | 6.081 | 1.324 - 27.934 | 0.02 |
| 多変量解析 | | | |
| RECIST SD or PD | 4.299 | | 0.01 |
| MIB-1 index > 30% | 5.366 | | 0.04 |

MIB-1 index 高値群と低値群における Kaplan-Meier 法による生存曲線 (検定には log-rank test を用いた) を示す (図3)。MIB-1 index 高値群は低値群と比べて有意に早期再発が多く ($P < 0.001$), 予後不良であった ($P < 0.01$)。特に MIB-1 index 高値群においては1年以内の再発例が多く, 切除が可能となる有効な化学療法後であっても残肝内 micro-metastases の残存の影響が示唆された。



左図) 無再発生存率

右図) 全生存率

観察期間 (中央値) 33か月。検定には log-rank test を使用。

図3 Conversion 例における MIB-1 index 高値群と低値群における生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

一方, 同時期に化学療法を行わずに切除可能であった症例 ($n=51$) で MIB-1 index と予後について検討したが, MIB-1 index の高値・低値で再発・予後に影響はなかった。

続けて, Conversion therapy 症例における化学療法に対する治療効果別 (PR, partial response; SD, sta-

ble disease ; PD, progressive disease) に見た MIB-1 index 高値の割合を示す (図4)。SD, PD 例では、約8割が MIB-1 index 高値の症例であった。また、30%以上の部分奏功(PR)例においても約5割は MIB-1 index 高値の症例であった。これは MIB-1 index と化学療法の効果に関連があることを示唆している。さらに奏功とされる PR 例 (n=37) に限って、MIB-1 index の高値が予後に与える影響を検討した。Kaplan-Meier 法による生存曲線 (検定には log-rank test を用いた) を示す (図5)。驚くことに画像診断上奏功とされる PR 例においても、MIB-1 index 高値の症例は有意に早期 (特に1年以内) 再発が多い結果であった ($P < 0.001$)。

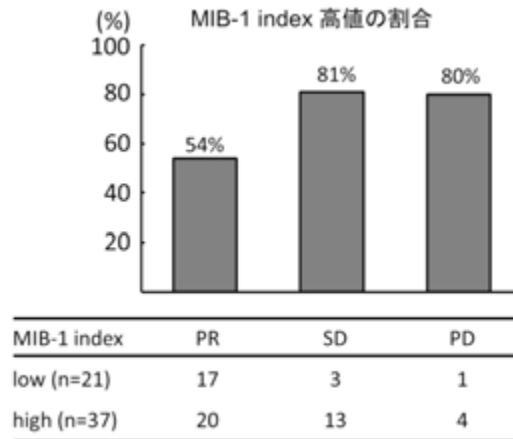
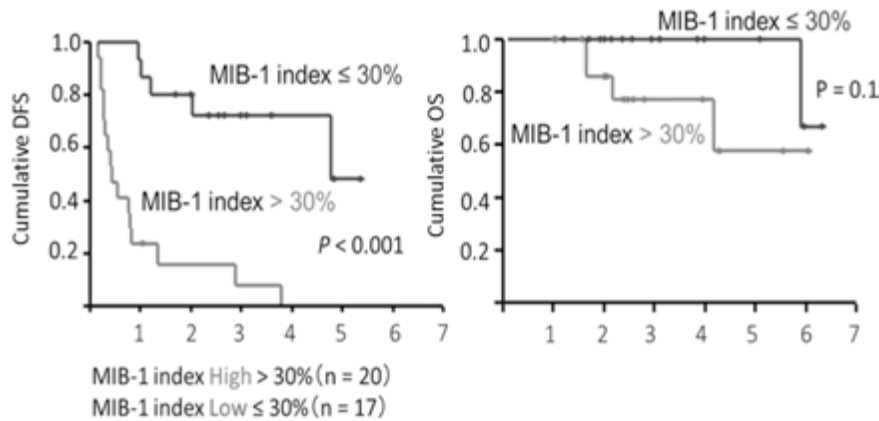


図4 Conversion therapy 症例における画像上奏功度別に見た MIB-1 index 高値の割合



左図) 無再発生存率
 右図) 全生存率
 検定には log-rank test を使用。

図5 PR 例における MIB-1 index 高値群と低値群における生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

続けて、組織奏功度別 (Grade 1, partial response ; Grade 2, stable disease ; PD, progressive disease) に見た MIB-1 index 高値の割合を示す (図6)。さらに組織学的に奏功とされる Grade 2 の症例 (n=29) に限って、MIB-1 index の高値が予後に与える影響を検討した。Kaplan-Meier 法による生存曲線 (検定には log-rank test を用いた) を示す (図7)。組織学上奏功とされる Grade 2 の症例においても、MIB-1 index 高値の症例は有意に早期 (特に1年以内) 再発が多く予後不良な結果であった (ともに $P < 0.05$)。

同様に MIB-1 index が conversion therapy 後の予後に与える影響について、validation set (n=26) を用いて解析を行った (図8)。その結果、MIB-1 index 高値は低値群と比べて有意に予後不良であり、大腸癌肝転移に対する Conversion therapy 後の予後予測における MIB-1 index の有用性が示唆された。

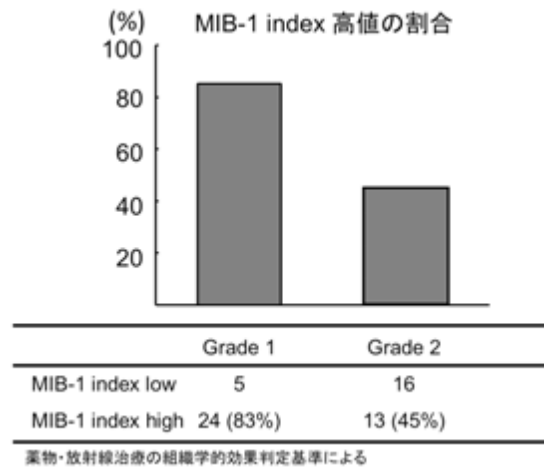
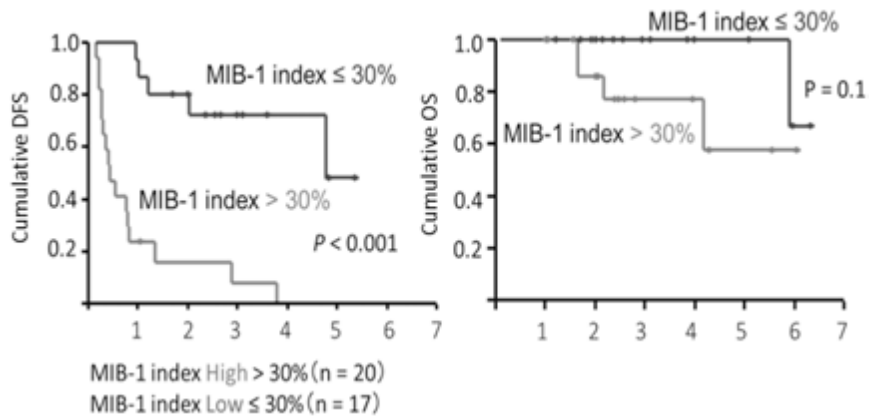
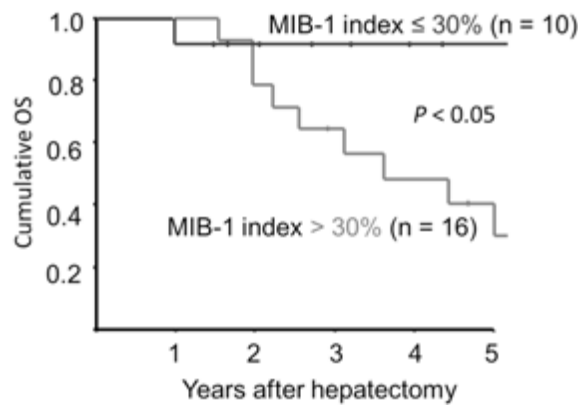


図6 Conversion therapy 症例における組織学上奏功度別に見た MIB-1 index 高値の割合



左図) 無再発生存率
右図) 全生存率
検定には log-rank test を使用。

図7 Grade 2 における MIB-1 index 高値群と低値群における生存曲線 (Kaplan-Meier 法)



検定には log-rank test を使用。

図8. Validation set における MIB-1 index 高値群と低値群における全生存曲線 (Kaplan-Meier 法)

考 察

本研究は、これまでの大規模臨床試験において大腸癌肝転移に対する補助化学療法により長期予後の改善が得られない原因として、再発 low risk 群が存在することに着目し、補助療法を要する症例（再発高リスク群）の同定を試みた。研究結果より、MIB-1 index 高値が conversion therapy 後の予後不良因子として有用であることが明らかとなった。切除組織における残存癌細胞において MIB-1 index が高値である症例は1年以内の再発率がきわめて高く、残肝内に腫瘍悪性度が high grade な micrometastases が残存している可能性が高く補助化学療法が必要な症例であると考えられる。一方で、残存癌細胞において MIB-1 index が低値である症例は再発率も低く予後も良好であり、補助化学療法が不要である症例を多く含むと考えられる。このように、切除組織における残存癌細胞における MIB-1 index の評価は再発高リスク群の同定に役立ち、補助化学療法を検討するうえで参考になると考えられた。また、奏功例とされる画像上 PR の症例や組織学上奏功とされる Grade 2 においても、MIB-1 index 高値例は有意に再発しやすく、従来の評価法（腫瘍縮小の評価）とは異なるアプローチ（残存腫瘍の評価）によるリスク分類と考えられた。

今後 Stage IV 大腸癌に対する至適な補助化学療法の導入ならびに予後の改善には、MIB-1 index などを利用した再発高リスク群、即ち真に補助療法を要する症例を対象とした臨床試験も必要と考えられる。

お わ り に

尚、本研究内容の一部は American Journal of Cancer Research に Publish (Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases 2015 ; 5(3) : 1225-1233) されました。本試験にご理解をいただき多大なご支援をいただきましたがん集学的治療研究財団の皆様には深謝申し上げます。

文 献

- 1) Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* **23**(36) : 9243-9, 2005.
- 2) Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* **42**(14) : 2212-21, 2006.
- 3) Ismaili N: Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* **9** : 154, 2011.
- 4) Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al: OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **23**(28) : 7125-34, 2005.
- 5) Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* **240**(4) : 644-57; discussion 657-8, 2004.
- 6) Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al: Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* **27**(11) : 1829-35, 2009.

高齢者、低身体・生理機能者に対する 大腸癌化学療法的安全性に関与する因子の解析

水島 恒和*, 深田 唯史**, 森 正樹**

要旨 当科において2008年-2014の間に切除不能の進行・再発大腸癌に対して化学療法が施行された患者を対象とし、75歳の以上の高齢者に対する23レジメン（高齢者群）、PS 1以上の低身体・生理機能患者（低身体・生理機能者群）に対する8レジメンの合計31レジメンにつき、患者背景、治療内容とGrade 3以上の有害事象の発症状況の関連についてレトロスペクティブに解析を行った。化学療法のレジメンは高齢者群ではUFT/LV（+bevacizumab：以下 bev）9例、Xeloda 1例、XELOX（+bev）9例、FOLFOX（+bev）3例、その他1例、低身体・生理機能者群ではXELOX（+bev）8例であった。Grade 3以上の有害事象を認めた患者と認めなかった患者で背景と治療内容を比較した結果、有害事象の発生と有意に関連のある因子として、全体では性別(男性)、BUN高値、分子標的薬の使用が、高齢者群では性別(男性)とBUN、AST高値が抽出された。一方、低身体・生理機能者群においては有害事象の発生と有意に関連のある因子を抽出できなかった。

はじめに

大腸癌に対する化学療法の進歩は著しく、切除不能の進行・再発大腸癌は5-FU、CPT-11、I-OHPなどの抗癌剤による多剤併用療法、Bevacizumab、Cetuximab、Panitumumabなどの分子標的薬、またこれらの治療に抵抗性となった症例を対象としたRegorafenib、TAS102による治療などにより生存期間の中央値はBest Supportive Careのみの約8か月から約2年まで延長してきている¹⁾。しかし、これらの治療法の根拠となっている標準的化学療法のエビデンスは比較的年齢が若く、身体・生理機能が良好な患者群を対象として実施された臨床試験の結果に基づくものがほとんどである。一方、実際の臨床場における治療対象は、むしろその様な症例ばかりではない。高齢者、身体・生理機能の低下した患者に対しても、種々の工夫を加えながら治療しているのが現状である。大腸癌研究会が作成している大腸癌治療ガイドラインをはじめとする各種ガイドラインにおいては、強力な治療が適応とならない患者に対する化学療法のアルゴリズムも示されている²⁾。しかし、高齢者、身体・生理機能の低下した患者に対する化学療法の実施に関与するデータは乏しく、この様な患者において、どの様な治療が適応となるかの判断は個々の臨床医にゆだねられているのが現実である。今回の研究では、高齢者、身体・生理機能の低下した患者のデータを解析し、有害事象の発生と関連する因子を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

当科において2008年-2014の間に切除不能の進行・再発大腸癌に対して化学療法が施行された患者のうち、75歳の以上の患者21人、PS 1以上の患者8人の計29名を対象とした。検討は75歳の以上の高齢者に対する23レジメン、PS 1以上の低身体・生理機能患者に対する8レジメンの合計31レジメンを対象とした。患者背景（年齢、性別、ECOG-Performance Status (PS)、併存症、各種臓器機能、再発/初発、原発部位、原発巣の有無（治療開始時）、転移巣、組織型、CEA、化学療法歴）、治療内容（使用薬剤、治療期間、治療効果（RECIST））とGrade 3以上の有害事象の発症状況（CTCAE）の関連についてレトロスペクティブに解析を行った。75歳以上の高齢者に対する23レジメン（高齢者群）、PS 1以上の低身体・

* 大阪大学大学院医学系研究科 炎症性腸疾患治療学寄附講座、同 外科学講座消化器外科学

** 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学

生理機能者を対象とした8レジメン（低身体・生理機能者群）別にも検討を行った。

成 績

I. 患者背景

年齢の中央値（範囲）は76歳（44歳－86歳）（高齢者群：77歳（75歳－86歳），低身体・生理機能者群：68.5歳（44歳－72歳）），性別は男性20例，女性11例（高齢者群：男性16例，女性7例，低身体・生理機能者群：男性4例，女性4例）であった。高齢者群ではPS 0 18例，PS 1 5例に対し，低身体・生理機能者群のPSは8例全例がPS 1であった。併存症は14例で認められ，高齢者群では10例，低身体・生理機能者群では4例であった。再発例が22例，初発例（同時転移症例）が9例（高齢者群：再発症例19例，初発例4例，低身体・生理機能者群：再発症例3例，初発例5例）であった。遠隔転移部位（重複あり）は肝臓が18/31例と最も多く，高齢者群，低身体・生理機能者群でも14/23例，4/8例と同様であった。治療開始時に原発巣が切除されていた症例は28/31例（高齢者群：21/23例，低身体・生理機能者群：7/8例）であった。化学療法開始前のCEAの中央値（範囲）は高齢者群で22.3ng/ml（2ng/ml－4493ng/ml），PS 1以上群で7.5ng/ml（2ng/ml－72ng/ml）であった（表1）。

表1 患者背景

| | 全体 (n = 31) | 高齢者群 (n = 23) | 低身体・生理機能者群 (n = 8) |
|-------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------|
| 年齢（中央値，範囲） | 76(44－86) | 77(75－86) | 68.5(44－72) |
| 性別（男/女） | 20/11 | 16/7 | 4/4 |
| PS（0/1/2） | 18/13/0 | 18/5/0 | 0/8/0 |
| 併存症（有/無） | 14/17 | 10/13 | 4/4 |
| BMI（中央値） | 21.2(16.2－25.5) | 21.8(16.5－22.5) | 20(16.2－22.0) |
| 再発/初発（同時性転移） | 22/9 | 19/4 | 3/5 |
| 原発部位 （Ce/A/T/D/S/R） | 1/8/1/0/12/9 | 1/7/0/0/10/5 | 0/1/1/0/2/4/0 |
| 原発巣の有無（治療開始時） （有/無） | 3/28 | 2/21 | 1/7 |
| 転移巣（重複あり） （肝/肺/リンパ節/局所） | 18/9/4/4 | 14/9/2/2 | 4/0/2/2 |
| 組織型 （tub1/tub2/por,muc/不明） | 5/12/7/7 | 3/8/7/5 | 2/4/0/2 |
| CEA（中央値，範囲） | 11.5(2－4493) | 22.3(2－4493) | 7.5(2－72) |
| 化学療法歴（有/無） | 9/22 | 7/16 | 2/6 |

II. 治療内容

化学療法のレジメンは高齢者群ではUFT/LV(+bevacizumab：以下 bev) 9例，Xeloda 1例，XELOX(+bev) 9例，FOLFOX(+bev) 3例，その他1例，低身体・生理機能者群ではXELOX(+bev) 8例であった。1-OHPの投与は両群とも標準投与量から1段階減量の100mg/m²からの開始されていた。実施コース数の中央値（範囲）は高齢者群で6.5コース（2コース－36コース）低身体・生理機能者群で5.5コース（3コース－32コース）であった（表2）。

表2 治療内容

| 治療内容 | 全体 (n=31) | 高齢者群 (n=23) | 低身体・生理機能者群 (n=8) |
|--------------|--------------|----------------|---------------------|
| UFT/LV | 3 | 3 | 0 |
| UFT/LV + Bev | 6 | 6 | 0 |
| Xeloda | 1 | 1 | 0 |
| XELOX | 10 | 5 | 6 |
| XELOX + Bev | 7 | 4 | 2 |
| FOLFOX | 1 | 1 | 0 |
| FOLFOX + Bev | 2 | 2 | 0 |
| その他 | 1 | 1 | 0 |
| 実施コース数：中央値 | 5(2-36) | 6.5(2-36) | 5.5(3-32) |
| 治療変更時効果判定 | | | |
| CR | 1 | 0 | 1 |
| PR | 8 | 4 | 4 |
| SD | 5 | 3 | 2 |
| PD | 17 | 16 | 1 |

有害事象は peak grade で Grade 1 2例, Grade 2 17例, Grade 3 6例であった。高齢者群では Grade 1 2例, Grade 2 12例, Grade 3 5例, 低身体・生理機能者群では Grade 2 5例, Grade 3 1例認であった。Grade 4, Grade 5 の有害事象は両群ともに認めなかった (表3)。Grade 3 の有害事象は下痢 2例, 悪心 1例, 消化管出血 2例, 好中球減少 2例であり, 高齢者群では下痢 1例, 悪心 1例, 消化管出血 2例, 好中球減少 2例, 低身体・生理機能者群では下痢 1例のみであった (表4)。

表3 有害事象発生状況

| 副作用 | 全体 (n=31) | 高齢者群 (n=23) | 低身体・生理機能者群 (n=8) |
|-----|--------------|----------------|---------------------|
| G0 | 6 | 4 | 2 |
| G1 | 2 | 2 | 0 |
| G2 | 17 | 12 | 5 |
| G3 | 6 | 5 | 1 |
| G4 | 0 | 0 | 0 |
| G5 | 0 | 0 | 0 |

表4 有害事象発生状況

| | 全体 (n=31) | | 高齢者群 (n=23) | | 低身体・生理機能者群 (n=8) | |
|------------|--------------|----|----------------|----|---------------------|----|
| | G2 | G3 | G2 | G3 | G2 | G3 |
| 下痢 | 6 | 2 | 6 | 1 | 0 | 1 |
| 悪心 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 悪心 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| 末梢神経障害 | 4 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 手足症候群 | 5 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 |
| 消化管出血 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 好中球減少 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| その他 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| peak grade | 17 | 6 | 12 | 5 | 5 | 1 |

Ⅲ. 有害事象との関連

Grade 3以上の有害事象を認めた患者と認めなかった患者で背景と治療内容を比較した結果、有害事象の発生と有意に関連のある因子として、全体では性別（男性）、BUN高値、分子標的薬の使用が（表5）、高齢者群では性別（男性）とBUN、AST高値が抽出された（表6）。一方、低身体・生理機能者群においては有害事象の発生と有意に関連のある因子を抽出できなかった（表7）。

表5 有害事象(≥G3)に関連する因子(単変量解析)全体(n=31)

| | G≤2 | G≥3 | P |
|---------------|-------|-----|-------|
| 年齢（75歳以上/未満） | 7/18 | 6/0 | 0.55 |
| 性別（男/女） | 14/11 | 6/0 | 0.014 |
| PS（P=0/P≥1） | 14/11 | 4/2 | 0.63 |
| BMI（≥22/22>） | 12/13 | 1/5 | 0.14 |
| 初回/再発 | 6/19 | 3/3 | 0.22 |
| 化学療法歴（有/無） | 7/18 | 2/4 | 0.79 |
| WBC（正常/異常） | 24/1 | 6/0 | 0.5 |
| Hb（正常/異常） | 17/8 | 2/4 | 0.95 |
| Plt（正常/異常） | 22/3 | 6/0 | 0.24 |
| AST（正常/異常） | 24/1 | 4/2 | 0.055 |
| ALT（正常/異常） | 24/1 | 4/2 | 0.055 |
| Bil（正常/異常） | 22/3 | 6/0 | 0.24 |
| BUN（正常/異常） | 24/1 | 3/3 | 0.007 |
| Cr（正常/異常） | 23/2 | 5/1 | 0.54 |
| CEA（正常/異常） | 8/17 | 2/4 | 0.95 |
| CA19-9（正常/異常） | 11/14 | 3/3 | 0.79 |
| L-OHP（+/-） | 16/9 | 5/1 | 0.34 |
| 分子標的薬（+/-） | 9/16 | 5/1 | 0.03 |

表6 有害事象(≥G3)に関連する因子(単変量解析)高齢者群(n=23)

| | G≤2 | G≥3 | P |
|---------------|------|-----|-------|
| 性別（男/女） | 11/7 | 5/0 | 0.04 |
| BMI（≥22/22>） | 11/7 | 1/4 | 0.09 |
| 初回/再発 | 2/16 | 2/3 | 0.16 |
| 化学療法歴（有/無） | 5/13 | 1/4 | 0.72 |
| WBC（正常/異常） | 18/0 | 5/0 | |
| Hb（正常/異常） | 14/4 | 3/2 | 0.17 |
| Plt（正常/異常） | 14/4 | 5/0 | 0.28 |
| AST（正常/異常） | 18/0 | 3/2 | 0.01 |
| ALT（正常/異常） | 18/0 | 5/0 | |
| Bil（正常/異常） | 17/1 | 5/0 | 0.45 |
| BUN（正常/異常） | 17/1 | 2/3 | 0.001 |
| Cr（正常/異常） | 16/2 | 5/0 | 0.32 |
| CEA（正常/異常） | 2/13 | 1/3 | 0.56 |
| CA19-9（正常/異常） | 5/10 | 1/3 | 0.76 |
| L-OHP（+/-） | 8/10 | 4/1 | 0.15 |
| 分子標的薬（+/-） | 8/10 | 4/1 | 0.14 |

表7 有害事象(≥G3)に関連する因子(単変量解析)低身体・生理機能者群(n=8)

| | G≤2 | G≥3 | P |
|---------------|-----|-----|------|
| 性別(男/女) | 3/4 | 1/0 | 0.21 |
| BMI(≥22/22<) | 1/6 | 0/1 | 0.59 |
| 初回/再発 | 4/3 | 1/0 | 0.31 |
| 化学療法歴(有/無) | 2/5 | 0/1 | 0.43 |
| WBC(正常/異常) | 6/1 | 1/0 | 0.59 |
| Hb(正常/異常) | 5/2 | 1/0 | 0.43 |
| Plt(正常/異常) | 6/1 | 1/0 | 0.59 |
| AST(正常/異常) | 7/0 | 1/0 | |
| ALT(正常/異常) | 6/1 | 1/0 | 0.59 |
| Bil(正常/異常) | 6/1 | 1/0 | 0.59 |
| BUN(正常/異常) | 6/1 | 1/0 | 0.59 |
| Cr(正常/異常) | 7/0 | 1/0 | |
| CEA(正常/異常) | 3/4 | 0/1 | 0.31 |
| CA19-9(正常/異常) | 3/4 | 1/0 | 0.21 |
| 分子標的薬(+/-) | 1/6 | 1/0 | 0.07 |

考 按

大腸癌初発症例に対する治療は外科的切除術が第一次選択であり、治癒切除術が施行される。しかし、初発時から遠隔転移を有する症例や治癒切除後再発をきたす症例も少なくない。それらの症例においては切除可能であれば外科的切除術が選択されるが、切除不能な場合延命効果を期待した化学療法などの全身療法が選択される。治癒切除不能な進行・再発大腸癌の1次治療において、強力な治療を認容できる患者に対しては、FOLFOX療法(FOLFOX4療法およびmFOLFOX6療法など)やXELOX療法、FOLFIRI療法と分子標的治療薬との併用が1次治療の標準治療として推奨されている³⁾⁻⁵⁾。しかし、このような全身化学療法に伴って、少なからぬ頻度で有害事象が発生する。重篤な有害事象はかえって患者のQOLを損なうこととなり、場合によっては生命を脅かすような事態となることもある。使用する薬剤や化学療法レジメンにより、どの様な有害事象の頻度が高いかについては比較的良く知られているが、どの様な患者に有害事象の頻度が高いかについてはあまり良く知られていない。有害事象の予測については、UGT1A1遺伝子変異がCPT-11による有害事象と関連することが知られている程度である。高齢者や低身体・生理機能者などでは重篤な有害事象が起こった場合、生命が脅かされるリスクが高いため、実際の臨床場においては有害事象発生頻度の高い薬剤や化学療法レジメンの使用を控えたり、使用する薬剤量を減量して治療の強度を落としたりするなどの工夫が行われている。しかし、有害事象の発生を予測し、リスクが低いと判断された患者に十分な治療を行うことができれば、患者にとってのメリットは大きいと考えられる。

高齢者や低身体・生理機能者を対象とした臨床試験の報告としては、高齢者において5-FUがBest Supportive Careより有効であることはすでに証明されており、非高齢者と同様の奏効率と生存期間が期待できることが報告されている⁶⁾。多剤併用化学療法に関しても、耐容可能な患者を選択すれば、非高齢者と同様に実施可能であり効果も期待できるとの報告がある⁷⁾。しかし、高齢化に伴う身体・生理機能の低下、多剤併用化学療法が重篤な有害事象と関連するとの報告もあり⁸⁾、実際の臨床場における適応には注意が必要である。今回の検討で多く実施されていたUFT/LV療法に関しては、Hochsterらによる75歳以上の高齢者を対象としたECOG 1299試験において、奏効率21.8%、Time To Progression(TTP)4.6ヶ月、Median Survival Time(MST)13.0ヶ月と良好な結果であったと報告されている⁹⁾。われわれはこれま

で高齢者の進行・再発大腸癌を対象とした化学療法の臨床試験を実施してきた¹⁰⁾¹¹⁾。2004年－2009年に30例の高齢者を対象として実施したUFT/LV療法の第Ⅱ相臨床試験では74－88歳（中央値81.5歳）の高齢者が登録され、奏効率17.9%、腫瘍制御率53.6%、生存期間中央値23.5ヶ月であった。有害事象はGrade 3が2例（7%）、Grade 4が1例（4%）であり、Grade 3以上の血液学的有害事象を認めなかった。この試験結果を受けてUFT/LV療法に対するBevacizumabの上乗せ効果を検討する試験を40例の高齢者（75－90歳（中央値81歳））を対象として実施した。有効性に関しては奏効率20.0%、腫瘍制御率75.0%、生存期間中央値21.7ヶ月、無増悪生存期間8.9ヶ月であった。有害事象はGrade 3の好中球減少を1例（3%）に認めたが、Grade 3以上の非血液学的有害事象は10%以下であった。これら二つの試験の全生存期間がほぼ同等であることを考えると、消化管出血・穿孔や血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿など特有の有害事象が知られているBevacizumabを併存症の多い高齢者の化学療法に併用するメリット、デメリットについては、引き続き検討が必要であると考えられる。また、われわれは共同研究グループにおいて現在ECOG Performance Status(PS)1-2の患者を対象とした臨床試験（治癒切除不能・進行再発大腸癌における1次治療としてのXELOX（L-OHP：100mg/m²）+ベバシズマブ併用療法に関する有効性の検討（UMIN000007662，登録終了，追跡中）も実施しており、高齢者、身体・生理機能の低下した患者に対する化学療法の成績を集積している。本試験に先立ち、2010年1月から12月までの1年間に進行再発大腸癌の1次治療としてXELOX±ベバシズマブ療法を施行した際の投与状況に関するアンケートを実施し、日常臨床としての投与状況を確認した。結果として、全体の57.5%でL-OHPの減量が、26.2%で治療期間の延長が行われており、実際の臨床の場においては患者の状況に応じた対応が取られていることが判明している。

おわりに

当科における検討では、高齢者や低身体・生理機能者に対しても、レジメンや薬剤投与量の工夫により、安全に化学療法実施が可能であった。Grade 3以上の有害事象発生と男性、BUN高値（全体，高齢者）、分子標的薬使用（全体）、AST高値（高齢者）の関連を認めた。

文 献

- 1) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* **321**: 531-535, 2000.
- 2) 各論5 化学療法. 大腸癌治療ガイドライン（大腸癌研究会編），医師用2014年版，28-35，金原出版株式会社，東京，2014
- 3) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* **355**: 1041-1047, 2000.
- 4) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**: 229-237, 2004.
- 5) Cassidy J, Taberner J, Twelves C, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **22**: 2084-2091, 2006.
- 6) Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al: Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* **15**: 1330-1338, 2004.
- 7) Aparicio T, Desrame J, Lecomte T, et al: Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* **89**: 1439-1444, 2003.

- 8) Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, et al: Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* **31**: 1464-1470, 2013.
- 9) Hochster HS, Luo W, Popa EC, et al: Phase II study of uracil-tegafur with leucovorin in elderly (> or = 75 years old) patients with colorectal cancer: ECOG 1299. *J Clin Oncol* **25**: 5397-5402, 2007.
- 10) Murata K, Yamamoto H, Fukunaga M, et al: Survival benefit of oral tegafur/uracil and leucovorin as a first line therapy for elderly patients with advanced or metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* **61**: 94-98, 2014.
- 11) Mizushima T, Tamagawa H, Matsuda C, et al: Phase II Study of Oral Tegafur/Uracil and Leucovorin plus Bevacizumab as a First-Line Therapy for Elderly Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology* **89**: 152-158, 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で鮮明であること，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。本文中の引用個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)
小黒 昌夫 (千葉県がんセンター)
加藤 四郎 (大阪大学微生物病研究所)
坂本 純一 (愛知県がんセンター)
鈴木 磨郎 (東北大学抗酸菌病研究所)
峠 哲哉 (広島大学原爆放射能医学研究所)
正岡 徹 (大阪府立成人病センター)
宮崎 保 (北海道大学医学部)
吉田 奎介 (新潟大学医学部)
浅野 茂隆 (東京大学医科学研究所)
今岡 真義 (大阪府立成人病センター)
江藤 澄哉 (産業医科大学)
鎌田 七男 (広島大学原爆放射能医学研究所)
小山 研二 (秋田大学医学部)
斎藤 正男 (東京大学医学部)
谷川 允彦 (福井医科大学)
富永 健 (東京都立駒込病院)
平野 正美 (藤田学園保健衛生大学医学部)

- 1989 阿曾 佳郎 (東京大学医学部)
(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)
斉藤 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 (財慶應がんセンター)
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)
(12卷) 山下 純宏 (金沢大学医学部)
- 1993 阿部 力哉 (福島県立医科大学)
(13卷) 片山 憲持 (聖マリアンナ医科大学)
栗原 稔 (昭和大学附属豊洲病院)
藪田 精昭 (京都府立医科大学)
武市 紀年 (北海道大学医学部附属癌研究施設)
土田 嘉昭 (東京大学医学部)
富田 幹夫 (埼玉県立がんセンター研究所)
濱田 洋文 (癌研・癌化学療法センター)
平岡 真寛 (京都大学医学部)
吉田 松年 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
- 1994 相羽 恵介 (癌研・癌化学療法センター)
(14卷) 今村 正之 (京都大学医学部)
折笠 精一 (東北大学医学部)
小柳 知彦 (北海道大学医学部)
清木 元治 (金沢大学がん研究所)
直江 知樹 (名古屋大学医学部附属病院)
浜口 道成 (名古屋大学医学部)
藤本 修一 (千葉県がんセンター)
山崎 俊樹 (島根医科大学)
- 1995 岡本 尚 (名古屋市立大学医学部分子医学研究所)
(15卷) 佐藤忠比古 (国立郡山病院)
嶋田 紘 (横浜市立大学医学部)
田中 公夫 (広島大学原爆放射能医学研究所)
花井 彩 (大阪府立成人病センター)
磨伊 正義 (金沢大学がん研究所)
森 茂郎 (東京大学医科学研究所)
和氣 徳夫 (九州大学生体防御医学研究所)
- 1996 有井 滋樹 (京都大学医学研究科)
(16卷) 伊東 恭悟 (久留米大学医学部)
小澤 敬也 (自治医科大学血液医学研究部門)
佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)
杉本 芳一 (癌研・癌化学療法センター)
多羅尾和郎 (神奈川県立がんセンター)
- 西村 孝司 (東海大学医学部)
吉開 泰信 (名古屋大学医学部病態制御研究施設)
大熨 泰亮 (岡山大学医学部)
北島 政樹 (慶應義塾大学医学部)
小池 克郎 (癌研・癌研究所)
高見 博 (帝京大学医学部)
谷村 弘 (和歌山県立医科大学)
戸井 雅和 (東京都立駒込病院)
中村 恭一 (東京医科歯科大学医学部)
平岡 諦 (大阪府立成人病センター)
堀 勝義 (東北大学加齢医学研究所)
- 池田 恢 (国立がんセンター中央病院)
岡田 全司 (九州大学生体防御医学研究所)
菊地 浩吉 (札幌医科大学医学部)
杉本 徹 (宮崎医科大学)
田中 憲一 (新潟大学医学部)
新田 泰三 (順天堂大学医学部)
松崎 靖司 (筑波大学臨床医学系)
柳澤 昭夫 (癌研・癌研究所)
吉田 操 (東京都立駒込病院)
- 後藤 重則 (帝京大学生物工学研究センター)
佐藤 宏 (帝京大学医学部)
田崎 寛 (慶應義塾大学医学部)
中村 剛 (長崎大学医療技術短期大学部)
藤田 潤 (京都大学大学院医学研究科)
間野 博行 (自治医科大学医学部)
柳川 堯 (九州大学大学院数理学研究科)
- 石川 治 (大阪府立成人病センター)
大川 治夫 (筑波大学臨床医学系)
酒井 正彦 (関西電力病院)
執印 太郎 (高知医科大学)
谷 憲三朗 (東京大学医科学研究所)
松村 保広 (国立がんセンター中央病院)

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

- 2001 辻 晃仁 (高知県立中央病院) 中島 格 (久留米大学医学部)
(21卷) 野島 博 (大阪大学微生物病研究所) 松崎 彰信 (九州大学医療技術短期大学部)
村垣 善浩 (東京女子医科大学脳神経センター) 山本 博幸 (札幌医科大学)
若杉 尋 (国立がんセンター研究所)
- 2002 秋田 弘俊 (北海道大学大学院) 遠藤 善裕 (滋賀医科大学)
(22卷) 鎌野 俊紀 (順天堂大学医学部) 小泉和二郎 (北里大学東病院)
黄 政龍 (香川医科大学) 高橋 慶一 (東京都立駒込病院)
高橋 豊 (金沢大学がん研究所) 戸田 正博 (慶應義塾大学医学部)
平塚 正弘 (大阪府立成人病センター)
- 2003 上本 伸二 (三重大学医学部) 小野寺雅史 (筑波大学臨床医学系)
(23卷) 神田 善伸 (東京大学医学部) 弦間 昭彦 (日本医科大学)
河野 浩二 (山梨大学医学部) 杉山 徹 (岩手医科大学医学部)
檜原 啓之 (大阪府立成人病センター) 平井 康夫 (癌研・癌研究所)
堀口 裕 (慶應義塾大学医学部)
- 2004 魚住 公治 (鹿児島大学病院) 河野 嘉文 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
(24卷) 清宮 啓之 (癌研・癌化学療法センター) 高山 浩一 (九州大学病院)
田中 文啓 (京都大学医学部) 中島 淳 (慶應義塾大学医学部)
古谷 和久 (愛知県がんセンター) 星 宣次 (山形県立中央病院)
森 正樹 (九州大学生体防御医学研究所) 山本 昇 (国立がんセンター中央病院)
- 2005 熊谷 昌明 (国立成育医療センター) 甲能 直幸 (杏林大学医学部)
(25卷) 國土 典宏 (東京大学医学部附属病院) 土屋 弘行 (金沢大学大学院)
並木 幹夫 (金沢大学医学部附属病院) 萩原 弘一 (埼玉医科大学)
長谷川好規 (名古屋大学医学部附属病院) 羽生 大記 (大阪市立大学大学院)
林 慎一 (東北大学医学部) 日野 雅之 (大阪市立大学大学院)
- 2006 泉本 修一 (大阪大学大学院) 井上 啓史 (高知大学医学部)
(26卷) 太田 三徳 (近畿中央胸部疾患センター) 大東 弘明 (大阪府立成人病センター)
小林 浩 (奈良県立医科大学) 佐治 重衡 (東京都立駒込病院)
澤田 明久 (大阪府立母子保健総合医療センター) 竹内 聡 (神戸医療センター)
福岡 和也 (兵庫医科大学) 藤井 正人 (東京医療センター)
- 2007 磯本 一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院) 上野 清伸 (大阪府立成人病センター)
(27卷) 馬屋原健司 (癌研・有明病院) 椎名秀一朗 (東京大学医学部附属病院)
篠浦 伸禎 (東京都立駒込病院) 新地 洋之 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院)
高見 昭良 (金沢大学医学部附属病院) 細野 亜古 (国立がんセンター中央病院)
- 2008 掛地 吉弘 (九州大学大学院) 粕谷 英樹 (名古屋大学医学部)
(28卷) 新地 洋之 (鹿児島大学大学院) 竹島 信宏 (癌研・有明病院)

- 松村 保広 (国立がんセンター東病院)
- 吉崎 智一 (金沢大学大学院)
- 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)
- 2010 東 治人 (大阪医科大学)
- (30巻) 庄 雅之 (奈良県立医科大学)
- 谷 眞至 (和歌山県立医科大学)
- 藤原 義之 (大阪大学大学院)
- 2011 江口 英利 (大阪大学大学院医学系研究科)
- (31巻) 堤 莊一 (群馬大学大学院医学系研究科)
- 本告 正明 (大阪府立成人病センター)
- 宮田 義浩 (広島大学原爆放射線医科学研究所)
- 山下 継史 (北里大学医学部)
- 2012 浦本 秀隆 (産業医科大学)
- (32巻) 小西 毅 (がん研究会有明病院)
- 澤木 正孝 (愛知県がんセンター中央病院)
- 谷岡 真樹 (兵庫県立がんセンター)
- 松木 絵里 (慶應義塾大学病院)
- 2013 井上 啓史 (高知大学教育研究部)
- (33巻) 河合 憲康 (名古屋市立大学大学院医学研究科)
- 黒川 幸典 (大阪大学大学院医学系研究科)
- 島崎 猛夫 (金沢医科大学総合医学研究所)
- 野尻 俊輔 (名古屋市立大学病院)
- 2014 木下 学 (大阪府立成人病センター)
- (34巻) 小西 毅 (がん研究会有明病院)
- 高橋 信 (東北大学加齢医学研究所)
- 富田 直人 (横浜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)
- 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)
- 石川 剛 (京都府立医科大学)
- 楯 真一 (千葉大学大学院)
- 津田 浩史 (慶應義塾大学医学部)
- 山口 和也 (岐阜大学医学部)
- 菊地 栄次 (慶應義塾大学医学部)
- 藤谷 和正 (国立病院機構大阪医療センター)
- 宮田 康好 (長崎大学病院)
- 元井 冬彦 (東北大学病院)
- 葛西 和博 (岩手医科大学医学部)
- 佐藤 康史 (札幌医科大学)
- 高橋 秀典 (大阪府立成人病センター)
- 本間 尚子 (東京都健康長寿医療センター研究所)
- 村上 英樹 (金沢大学整形外科)
- 沖 英次 (九州大学病院)
- 北郷 実 (慶應義塾大学医学部)
- 笹田 哲朗 (久留米大学医学部)
- 種村 匡弘 (呉医療センター・中国がんセンター)
- 丸橋 繁 (大阪府立成人病センター)
- 小坂 威雄 (慶應義塾大学医学部)
- 末原 義之 (順天堂大学医学部)
- 谷内 恵介 (高知大学医学部附属病院)
- 中前 博久 (大阪市立大学大学院医学研究科)
- 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院)

がん治療のあゆみ 第35巻

平成28年3月25日 印刷
平成28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。