

第 1 部 研究抄録関係

1. 病院における研究（課題別研究費）

< 研究課題 > 1

がん治療におけるインターベンショナル・ラジオロジーの応用についての研究

Clinical evaluation of interventional radiology in oncology

< 研究者氏名 > 放射線診断部 稲葉 吉隆

共同研究者 林 孝行, 山浦秀和, 佐藤洋造, 嶋本 裕, 西尾福英之

[研究目的]

がん治療におけるインターベンショナル・ラジオロジーの応用のひとつとして、悪性食道狭窄に対する金属ステントを用いた食道形成術（拡張術）は、論文的には1990年代にエビデンスレベル1の報告がみられ、本邦でも保険承認されている。しかしながら、論文の内容からは対象病期や他治療についての影響が曖昧であり、最近の進行食道癌に対する化学放射線療法後のステント治療は合併症の頻度が高いとの報告もあり、有効性を疑問視する見解も存在している。

本研究では、非切除食道癌への化学放射線療法後の無効または再発例における食道狭窄に対するステント治療の安全性ならびに臨床的有效性を評価する。

[研究対象]

以下の適格条件を満たす症例に対症として、金属ステント留置による食道形成術を施行し、その安全性と臨床的有效性を評価した。

- 1) 非切除食道癌に対する化学放射線療法後の無効または再発により通食障害または食道気管・気管支瘻が生じている症例。
- 2) 感染症を伴っていない症例。
- 3) 主要臓器（骨髄、心、肝、肺、腎など）機能が保持されている症例。
- 4) PS (ECOG) : 0, 1, 2, 3。
- 5) 4週間以上の生存が見込める。
- 6) 患者本人から文書による同意が得られている。

[治療方法]

食道造影にて食道狭窄または閉塞を確認し、X線透視下操作により同部に金属ステントを留置した。

[評価項目]

技術的成功率、合併症、臨床的成功率（症状緩和効果）、経過と有害事象について評価した。

[治療施行症例]

切除不能食道癌に対する化学放射線療法完遂後の無効または再発による食道狭窄32例に金属ステントを留置した。男性22例、女性10例、平均年齢64.5歳（51～86歳）。全例、経口摂取不能または困難、嚥下困難といった症状を有していた。使用した金属ステントは食道用ウルトラフレックス（ボストンサイエンティフィック社）で、1例のみ膜なしステントを用いたが、残りは全て膜付きステントを用いた。

[評価結果]

技術的成功率は100%であり、手技に伴う合併症は認めなかった。

臨床的成功率は81.3%（26/32）で、Dysphagia score は平均3.03から0.81に低下した。有効例での効果継続期間中央値は51.5日（6～251日）であった。22例では固形物の通常経口摂取が可能となった。食道気管・気管支瘻を合併していた9例では全例瘻孔を閉鎖し得た。

ステント留置後の有害事象は胸痛96.9%（31/32）、発熱62.5%（20/32）、肺炎40.6%（13/32）新たな食道気管・気管支瘻21.9%（7/32）、縦隔炎（4/32）に認めた。有効例での食道通過障害再燃は8例にみられ、食塊による閉鎖5例、肉芽造成3例であった。ステント留置に関連すると想定された死亡は34.4%（11/32）で、肺炎・縦隔炎増悪9例、大量吐血2例であった。

[考察]

悪性食道狭窄に対する金属ステントを用いた食道形成術（拡張術）はインターベンショナル・ラジオロジーの技術のひとつであるが、化学放射線治療後であっても技術的には問題なく施行され、高率に摂食状態の改善、食道気管支瘻の閉鎖をもたらす有効な palliative therapy であった。

一般に本治療における有害事象は化学放射線療法後の場合において前治療歴のない場合よりも高頻度とされているが、本研究での有害事象の頻度も既出の報告とほぼ同様であった。その原因として、放射線治療により食道への炎症、潰瘍形成、粘膜下の線維化さらに外膜の炎症も伴うことで食道壁の虚血をきたし、そのため局所での穿孔、瘻孔形成を促し、さらに化学療法がこの放射性食道損傷を増強すると想定されている。有害事象として主なものは肺炎・縦隔炎、食道気管・気管支瘻、出血などであるが、大動脈浸潤のあった8例中6例で大量出血にて突然死したという報告もあり、本研究での2例の大量吐血による死亡も大動脈への穿孔が生じたものと推測された。化学放射線療法後症例では慎重な適応の選択が必要である。

<研究課題> 2

治療感受性と再発リスクによる乳癌術後補助療法の選択に関する研究

The selection of adjuvant therapy for breast cancer, based on the treatment sensitivity and the relapse risk

<研究者氏名> 乳腺科部 岩田 広治

共同研究者 水谷三浩, 亀井桂太郎, 遠山竜也

[1年間の総括]

この1年間に乳癌の術後補助療法に関する膨大な情報が世界中から流入し、我々が参加している国内・国外の臨床試験も多方面にわたって進行した。特に本年度の大きな成果は術後ハーセプチンの有用性に関する4つの世界規模の臨床試験の結果が報告され当院もその一つの試験に参加し、世界第3位の登録にて世界的エビデンスの構築に貢献できたことである。

1: 補助内分泌療法に関する研究

報告: 閉経後乳癌術後患者への補助ホルモン療法としてのアロマターゼ阻害剤の位置づけは、ほぼ固まり一般臨床の中でアロマターゼ阻害剤が標準治療となった。しかし長期投与における有害事象の問題は未解決である。さらに術後5年以降でもアロマターゼ阻害剤を使用する有用性が海外での臨床試験で示されており、果たして日本においてどのような患者さんに有効なのか検証が必要と考える。またアロマターゼ阻害剤も来年度(2006年6月)には世界的標準薬の3剤が日本でも出揃い、この使い分けに関しても検討する必要がある。

2: 術後化学療法に関する研究

報告: 術後補助療法におけるタキサン系抗癌剤の意義に関して、日本で進行中の臨床試験(N-SAS-BC 02試験)に多くの症例数(45例)を登録した。試験は本年度(2006年3月)をもって登録が終了であり約1,100例の登録があった。今後結果が注目される。

3: 術後分子標的治療に関する研究

報告: 本年度 Her-2 陽性乳癌に対して Herceptin を投与する global trial (HERA study) の中間解析の結果が報告された。当院から53例の登録を行い、登録数で世界第3位であった。結果は既に論文として報告され、その他の世界規模の3つの臨床試験の結果も同様に術後 Herceptin を投与することによる再発抑制効果が示された(リスクリダクション約50%)。この結果を踏まえて既にアメリカのNCCNのガイドラインでは術後 Herceptin 治療が標準治療と位置づけられた。日本では保険適応の問題はあるが、既に患者さんへのインフォメーションは行なっている。

4: 術前化学内分泌療法に関する研究

報告: 昨年7月に開始となった術前化学療法+術前放射線療法の有効性・認容性を検討する臨床試験は中間解析にて、当初目標のpCR率が得られずに規定により試験が中止になった。当院からは5例登録がされ、すでに手術まで治療が終了している。

報告: 過去の当院での術前化学療法のレジメンの検討から、アンスラサイクリンとタキサン系抗がん剤の逐次投与が現在最

もpCRを高く得ることのできるレジメンと結論された。それを踏まえて、この2剤の投与の順番を検討する多施設共同試験(JBCRG03)を開始(研究代表者: 岩田広治)して、現在登録を進めている。来年度には結果を出す予定である。

報告: 術前ホルモン療法の効果と、分子生物学的変化を検討する臨床試験が始まりIRBの承認を得た。来年度登録の予定である。

<研究課題> 3

臨床検査における各種癌診断手法の開発

Investigation for methods of cancer diagnosis in clinical laboratories

<研究者氏名> 臨床検査部 大熊 攻

共同研究者 大辻泰子, 小池考一, 石田廣次, 金子律子, 水谷和子, 前田孝子, 北川信博, 所嘉朗, 北山和代, 横井直美

がん診断技術の進歩はがん診療の発展に大きく貢献してきた。臨床検査の分野では、医療のうちで最も科学的な根拠に基づいて次々と新しい検査法が開発され、臨床の場に提供されている。当臨床検査部でも、各分野での新しい検査法の開発や先進的技術の導入、改良および評価などを試みており、以下各部門別に本年度に得られた成果および研究経過を報告する。

生化学部門では、分注用機器のシステム変更を検討した。分注速度、分注項目の組み合わせを検討することにより、検体分注時間が短縮され緊急結果報告時間の短縮が可能となった。また、施設間差は正の取り組みとしては、日本臨床化学会が提示した検査方法の標準化や日本臨床標準協議会による酵素標準物質(ERM)により、酵素6項目(AST, ALT, LD, CK, γ -GTP, ALP)については収束化された。アミラーゼについては対応可能ではあるが、基準値の変更を伴うため現時点では係数を掛けて対応している。

血清検査部門では、放射線同位元素を用いた分析法(RIA法)から放射線同位元素を用いない分析法への変更を検討しているが、測定値に影響を及ぼす物質からの回避方法等に若干の問題点が認められるため引き続き検討をする。

血液検査部門では、フローサイトメトリー法を用いた成熟B細胞性腫瘍のクロナリティーを証明する方法の検討を行った。2003年に発表されたJCCLSのガイドラインに基づき、CD19陽性分画中の κ/λ 比を検討し、健常者末梢血20名における κ/λ 比のmean $\pm$ 2SDは1.48 $\pm$ 0.44で、この基準値を外れる例は成熟B細胞性腫瘍混入の可能性が高いことが判明した。しかし、骨髓血では κ/λ 比だけでは不十分で、 κ/FSC 、 λ/FSC および $\kappa/\text{CD19}$ 、 $\lambda/\text{CD19}$ サイトグラムの詳細な比較が有用であった。しかし、まだ明瞭に判断できない症例もあり、今後さらに正確な解析が可能となる方法を検討する。

生理検査部門では、前年度に引き続き、抗がん剤ハーセプチンによる心毒性について超音波法を用いた心駆出率(Teichholz法)(以下EF値)から評価した。対象は、乳がん(HER2陽

性)の術後患者で、ハーセプチン投与前の初回検査、投与開始3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後と継続的に検査を行い得た33例である。EF値の平均値は、初回時70%であったものが、3ヵ月後68%、6ヵ月後66%、12ヵ月後65%となり、経時的に低下する傾向が認められた。さらに、個々の症例について着目すると、初回検査時よりもEF値が低下している割合は、3ヵ月後58%(19/33)6ヵ月後73%(24/33)12ヵ月後76%(25/33)と高率であった。今年度は諸般の事情により、ハーセプチン非投与群を対照とした検討が行えなかったが、ハーセプチン投与群の症例数を前年度より大幅に増やして検討した。結果は前年度と同様で、ハーセプチン投与中は、超音波法によりEF値を定期的に観察していく必要性が高いことが改めて示唆された。また、超音波法による骨密度測定検査において、乳がん術後症例92例について定期的に測定した。その結果、測定開始時より骨密度が低下している割合は、59%(54/92)となり、10%以上の顕著な低下を認めた割合は20%(18/92)にのぼった。これらのことより、乳がん術後に用いられる内分泌療法剤が骨密度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

病理検査部門では、内視鏡的粘膜切除後の追加切除の必要性を判断する基準のひとつとして用いられる脈管侵襲判定法について検討した。大腸癌78症例を用いて静脈侵襲に対するビクトリアブルー-ヘマトキシリン・エオジン(VB-HE)染色と、リンパ管侵襲におけるリンパ管内皮細胞特異抗体(D2-40)染色の2種の染色法で脈管侵襲の判別を行いその有用性を確認した。これらの結果をもとに、実際の内視鏡的粘膜切除3標本において、HE染色で判定困難であった脈管侵襲が明らかとなり診断および治療方針の決定に有用であった。

細胞診検査部門では、体腔液細胞診の診断精度向上の目的で通常のパパニコロー染色およびメイ・ギムザ染色による細胞診判定と、免疫組織学的染色による染色結果とを比較検討した。検体としては胸水および心嚢液を用いた。抗体は肺腺癌に特異的によく発現されるTTF-1(8G7G3/1, DAKO社)と食道扁平上皮癌によく発現するp63(4A4, B.D.biosciences社)を使用した。体腔液738例のうち胸水または心嚢液は293例で、そのうちTTF-1施行例の10例、p63施行例の5例について細胞診判定と陽性細胞の形態的特徴について比較検討した。TTF-1施行例の10例は全て肺腺癌の症例で、細胞診判定が疑陽性以上のものが9例で、細胞診陰性は1例であった。細胞診の判定とTTF-1の染色結果を比較したところ結果は一致した。形態学的にはTTF-1陽性細胞は小型で、核細胞質比が大きな孤立性細胞から中型から大型で小集塊を形成する腫瘍細胞まで幅広く反応しており、特に小型の孤立細胞を鑑別できる点が優れていると考えられた。p63施行例は食道癌が3例、肺扁平上皮癌1例、上顎癌1例であった。p63が陽性となったのは食道癌の1例のみであったが、p63陽性細胞も小型で核細胞質比が大きな孤立性細胞であり中皮細胞との鑑別に有効であると考えられた。

細菌検査部門では、本年度も引き続き胃内視鏡下採取組織のHericobacter.pylori培養検査を行った。平成17年1月から12月までの1年間の依頼件数は76件で、培養陽性件数は39件・陽性率51.3%であった。また今年度から新たに一般細菌検査検出菌のサーベイランスを行った。血液培養件数は699件で、陽性は88件(73症例)・陽性率12.6%で、検出された菌の内訳はグラム

陽性球菌35例、グラム陰性桿菌23例、Candida11例、その他4例であった。グラム陽性球菌の内訳は、コアグラセ陰性スタフィロコッカス(44%)、黄色ぶどう球菌(28%)、その他(28%)の割合で分離された。グラム陰性桿菌では腸内細菌が67%、その他は33%で、腸内細菌ではE.coli、Klebsiellaが、CandidaではC.parapsilosis、C.albicansが最も多く分離された。ICU入室患者での手術前鼻腔MRSAスクリーニング検体数は315件で陽性は4件・保菌率は1.3%であった。これらの結果は院内感染の防止に役立っている。

以上、これらの研究成果は日常の臨床検査における検査技術や精度の向上に寄与している。

<研究課題> 4

骨軟部肉腫の進行例に対する新治療法の研究

A clinical trial of novel therapy for cases with advanced musculoskeletal sarcomas

<研究者氏名> 整形外科部 杉浦 英志

共同研究者 山田健志、和佐潤志

【目的】

カルボプラチン・エトポシドの動注療法に放射線療法を併用した新治療法の有効性と安全性を確認することを目的とした。(対象および方法)血管造影により腫瘍血管を確認。血管造影後にカテーテルをmain feederにおき、病室にてカルボプラチン300mg/m²(2時間)・エトポシド200mg/body(2時間)を順に計4時間にわたって投与する。放射線療法は上記動注療法を2クール以上行った後に行う。分割照射とし、一回2-3Gy, totalで30-50Gyとする。

【結果】

放射線療法を併用した動注療法施行例は8例である。その内訳は、骨腫瘍ではEwing肉腫1例、骨MFH1例、軟部腫瘍ではMFH2例、平滑筋肉腫1例、滑膜肉腫2例、類上皮肉腫1例である。このうち2例は手術不能部位の症例である。治療効果：8例中6例はPR、2例はNCであった。PR6例のうち2例は60%以上の著明な腫瘍縮小が認められた。また、2例は60%以下の縮小率であったが、病理学的にはGrade2(90%以上壊死)であった。著明な腫瘍縮小の見られた症例は滑膜肉腫と平滑筋肉腫それぞれ1例であり、滑膜肉腫の症例は最終経過観察時においてCDFであったが、平滑筋肉腫の症例はDODであった。NCの症例はいずれも最終経過観察時DODであった。縮小手術が可能となったのは手術不能部位の2例を除くと、6例中5例(83%)であった。副作用：治療当日は軽度の悪心を訴えるが、翌日以降も嘔気が持続することはなく、外来通院でも治療可能であった。血算は、初期の2コースでは白血球の軽度の減少を見るのみであったが、3コース以後は、白血球のみならずヘモグロビン、血小板いずれもが減少する汎血球減少症を呈した。

【考察】

神経血管束等の重要臓器に近接した軟部肉腫進行例では、機能温存のために切除縁を縮小した手術が試みられるが、これには一定した術前治療の方針が必要である。放射線照射は、脂肪肉腫等の比較的感受性が高いものを除き、大部分の軟部肉腫に対してはその有用性は明らかではない。化学療法においては、小円型細胞肉腫を除き軟部腫瘍の感受性は乏しく、術前治療において有効性が確認されているものは現在のところ見られない。このため、腫瘍の縮小と安全な切除縁の確保を目的に、我々は放射線治療を併用した動注療法を行った。今回の結果ではCRといった著しい効果を得る事は困難であったが、PRを示した症例が6例に認められ、結果的に約80%の症例でいくらかの縮小手術が可能となった。しかしながら生命予後についてはPRの症例においてもDODとなった症例があり、今後全身化学療法との併用について検討していく必要がある。

<研究課題> 5

頭頸部局所進行癌に対するSTS併用CDDP選択動注併用放射線治療の研究

Intra-arterial chemo-radiation therapy using CDDP with STS for locally advanced head and neck cancer

<研究者氏名> 放射線治療部 不破 信和

共同研究者 古平 毅、立花弘之

1992年から主に難治性の口腔がんを対象に、放射線治療に併用して浅側頭動脈経由のCBDCAを用いた動注療法を開始した。今回、さらなる抗腫瘍効果の増強を目指し、中和剤であるチオ硫酸ナトリウムを併用するCDDPを用いる動注療法を行った舌癌進行例の初期成績を述べ、その臨床上の意義を検討する。

【対象】

2002年11月から2003年6月までの間に登録された症例は53例であったが、治療途中で患者が手術療法を希望し、手術を施行した1例を除く52例を評価の対象とした(Table 1)。性別では男性41例、女性11例、年齢は26~74歳(中央値58歳)、PSは0が32例、1が16例、2が4例であった。部位別では口腔癌21例、喉頭癌12例、中咽頭癌9例、下咽頭癌8例、原発不明2例であった。病理組織型は全例、扁平上皮癌であった。Stage(1997年度TNM分類)はstage II 19例、III 15例、IV A 16例、IV B 2例であった。腫瘍の進展範囲より、手術不能あるいは不適とされた症例は6例であり、残りの46例は手術を拒否した症例であった。以上の52例を対象として有害事象、抗腫瘍効果、生存率を検討した。

方法: カテーテルは浅側頭動脈より挿入し、選択的挿入が望ましい場合は舌動脈に挿入し、複数動脈が関与する場合は外頰動脈に留置した。カテーテルは持続注入ポンプに接続し、CDDPは週1回を原則とし、1回20mg/m²~30mg/m²の量で5時間かけて投与した。中和剤であるチオ硫酸ナトリウムはCDDP投与と同時に静脈より、7時間かけて投与した。放射線治療は6MV

Linac X線を用い、小線源治療併用例では30~40Gy、非併用例では66~70Gyの照射を施行した。

高齢者、PS不良例では放射線治療と週に1回、計6回の動注療法を、それ以外の期、期の症例には2コースのCDDP、5FUの全身化学療法を併用し、後半の放射線治療時に動注療法(週に1回、計4回)を併用した。

【結果】

2002年8月から2003年12月までの舌癌32例(期12例、期20例)に本治療を施行した。2年局所制御率は78%、2年無再発生存率は65.5%であった。本治療に起因する重篤な有害事象は認めなかった。

2002年7月までのCBDCAの持続動注療法で治療した舌癌例40例の2年局所制御率は62%、2年無再発生存率は29.6%であった。CDDP投与例の経過観察期間は短いことを考慮する必要はあるが、有意に無再発生存率の改善を認めた。

【参考】

従来

【結語】

CDDPを用いる今回の方法はまだphase I/II studyの段階であるが、高濃度のプラチナ剤を腫瘍内に投与出来ることは魅力的な方法であり、舌癌を中心とした口腔癌治療の治療戦略を大きく変える可能性を有するものと思われる。

<研究課題> 6

限局性前立腺癌に対する内分泌併用放射線療法の成績

Results of radiation therapy combined with endocrine therapy against localized prostate cancer

<研究者氏名> 泌尿器科部 林 宣男

共同研究者 脇田利明、平林 淳

【研究目的】

限局性前立腺癌に対する根治治療として、前立腺全摘術と放射線療法がある。欧米では、Neoadjuvant療法およびAdjuvant療法として、内分泌治療を併用する内分泌併用放射線療法が良い成績を得ている。

愛知県がんセンター中央病院で行っている内分泌併用放射線療法の成績を解析し、治療効果の高い治療プロトコルを検討する。

【研究の対象と方法】

1994年9月以降、限局性前立腺癌と診断し、内分泌併用放射線治療を施行し、治療後8か月以上の観察期間のある107例を対象とした。平均年齢は71.4歳、臨床病期はcStageB1が26例、cStageB2が2例、cStageCが59例であった。Neoadjuvant療法の種類はLH-RH agonist単独療法が54例、MAB療法が53例、Neoadjuvant療法の平均期間は203.3日であった。放射線治療開

始は血清 PSA 値の nadir を確認後とした。放射線照射は打ち抜き原体照射法で、総線量は70Gyとした。照射法は、最初の40Gyは前立腺と精嚢腺を含め、残り30Gyは照準を前立腺のみに絞って照射を行った。

Neoadjuvant 療法は照射開始時までに行った。Adjuvant 療法は、cStageB 症例は施行せず、cStageC 症例は2年間、LH-RH agonist 単独療法を行った。PSA 再発はASTROの定義に従った。

【研究結果】

- 1) 平均観察期間は864.7日、Neoadjuvant 療法前の平均 PSA 値は39.49ng/ml、放射線治療前の PSA 値の Nadir は1.56ng/ml であった。
- 2) 全体の3年および5年非再発率は73.3%と62.7%で、疾患特異的5年生存率は100%であった。臨床病期別3年および5年非再発率は、cStageB で59.6%と59.6%、cStageC で84.3%と63.2%であった。cStageB と cStageC で有意差 ($p=0.0427$) がみられた。
- 3) 組織分化度別の3年および5年非再発率は、高分化で60.0%と60.0%、中分化で74.3%と63.7%、低分化で76.6%と57.5%で有意差 ($p=0.82$) はみられなかった。
- 4) Neoadjuvant 療法別の3年および5年非再発率は、LH-RH 単独群で63.9%と54.8%、MAB 群で88.1%と75.5%と有意に ($p=0.0211$) MAB 群の治療成績が良好であった。
- 5) 放射線治療前 PSA 値 (PSA Nadir) 別の3年および5年非再発率は、0.5ng/ml 未満群で81.8%と73.6%、0.5ng/ml 以上群で62.9%と52.4%と有意に ($p=0.0412$) 0.5ng/ml 未満群の治療成績が良好であった。

【結果】

本検討において、Neoadjuvant 療法として、MAB 治療が LH-RH 単独治療より良好な成績であった。また、Neoadjuvant 療法で PSA Nadir 値を0.5ng/ml 未満まで減少させた治療成績が良好であった。5年非 PSA 再発率を比較すると cStageC が cStageB より、良好な治療成績を示した。この理由として、cStageB の再発が2年以内に集中していることから、cStageC に対して行われた Adjuvant 療法の効果が考えられた。さらなる治療成績の向上をめざすには、内分泌治療として MAB 治療の選択、PSA 値が0.5ng/ml 未満まで減少後に放射線治療を開始、cStageB に対する Adjuvant 治療の検討、総照射線量の Dose escalation の必要性などが考えられた。

<研究課題> 7

Gefitinib 感受性肺癌の分子病理学的考察

Molecular pathogenesis of a subset of lung adenocarcinoma, which responds to gefitinib treatment

<研究者氏名> 遺伝子病理診断部 谷田部 恭

共同研究者 高橋恵美子, 柴田典子

分子標的薬 gefitinib (イレッサ) に対する応答性は、これまで

の抗がん剤とは大きく異なり、腫瘍が短期間に消滅するなど非常によく反応する場合がある一方で、効果がまったく認められない場合も少なくない。これまでの研究で、日本人、女性で、非喫煙者、腺がんの場合により反応が得られることが知られている。この反応は近年見出された EGFR 遺伝子キナーゼ領域の遺伝子変異と関連することが知られている。これまで我々は、これら肺腺癌がある特徴的な細胞腫 (末梢肺細胞) から発生したと考えられることを報告してきた。実際、EGFR 遺伝子変異が存在する症例の形態学的な特徴を検索してみると、その殆どが末梢細胞型腺癌の形態を示していた。さらに、この特徴的な腺癌サブセットは、発現解析によっても明瞭なクラスターを形成されることを見出している。本研究においては、このクラスターに分類される末梢肺細胞型の腺癌について検討を進めた。

このサブセットに属する腺癌の約50~60%に EGFR 遺伝子変異が認められ、その多くが gefitinib 感受性を示す変異であった。しかしながら、同じサブセットに属しながらも、残りの40~50%は EGFR 遺伝子変異が認められず、これは gefitinib 感受性が望めないことを意味している。EGFR 遺伝子変異と K-ras 遺伝子変異とは我々の検討も含め、相互反発的に観察されることが知られている。このことは、EGFR → K-ras の経路が肺腺癌に非常に重要な役割を果たしていることを示唆している。そこで、この経路に相当する、K-ras、HER2、B-RAF および、その経路の抑制分子である RKIP について195例の肺腺癌について遺伝子変異を検討した。K-ras 遺伝子変異は26例 (13%) に見出されたが、HER2、B-RAF、RKIP については遺伝子変異は認められなかった。われわれはこれまで、肺癌における K-ras 変異が、非末梢肺細胞型腺癌の亜型である杯細胞型の腺癌に多いことを報告しているが、本検討においても、統計学的に有意に K-ras 遺伝子変異の頻度が非末梢肺細胞型腺癌に多かった (11/46例, 24%)。これに対し、末梢肺細胞型腺癌でも149例中15例 (10%) 認められた。さらに、同時性重複癌の症例を検討すると、各々の腫瘍に EGFR、K-ras 遺伝子変異が検出されることを経験し、いずれの腫瘍も末梢肺細胞型腺癌の形態を示していた。これらの所見を総合すると、次のような仮説を考えることができる。

1) 非末梢肺細胞型腺癌においては、K-ras 遺伝子変異と杯細胞型腺癌とが関連している。非末梢型肺腺癌では EGFR 変異を獲得することは非常にまれである。

2) 末梢型肺腺癌では、非喫煙者では EGFR 遺伝子変異が、喫煙者では K-ras 変異が獲得される。

これらの仮説は、EGFR・K-ras 変異の相互反発性と、これまで得られた知見をうまく説明することができる。この仮説をさらにサポートすべく、同時性重複癌の検討を系統的に進めつつある。

<研究課題> 8

婦人性器癌における術前化学療法に関する臨床的研究

Clinical study of neoadjuvant chemotherapy for gynecological malignancies

<研究者氏名> 婦人科部 中西 透

共同研究者 伊藤則雄，丹羽慶光

【目的】

再発卵巣癌の予後は不良で，1990～2004年の当院で治療した再発卵巣癌の再発後5年生存率は9.7%，生存期間の中央値は17.0ヶ月で，再発後2年以上生存した症例は209例中62例（30.0%），再発治療後に追加治療なく生存した症例はわずか9例（4.3%）であった。このように再発症例では手術摘出により根治が目指せる場合もあるが，手術適応のあるものは非常に少なく，他に根治を期待できる様な有効な治療法が少ないことから，残る症例の予後は非常に不良であると考えられる。

この様に再発卵巣癌は「根治」の可能性は非常に低いことから，その治療の際には「担癌生存」や「延命」，「quality of life (QOL) の維持」を重要な目標として考えざるをえず，侵襲や有害事象・QOL低下が軽度である，いわゆる salvage 治療が考案された。しかし同一の化学療法を継続することによる延命効果や有害事象に関する報告は数少ない。そこで今回は，1999年～2004年に当院で再発卵巣癌に対する salvage 化学療法として行われた paclitaxel (PTX) 毎週投与を施行した症例を対象とし，その抗腫瘍効果と延命効果，有害事象を検討した。

【方法】

1999年1月から2004年12月に当院で再発治療を行った卵巣癌症例の中から，salvage 目的での PTX 毎週投与を施行した41例を対象とし，抗腫瘍効果と延命効果，有害事象を検討した。

【成績】

対象症例の平均年齢は60.0歳（範囲35.0 - 80.7），これらの症例にはすでに平均2.4種類の化学療法が平均12コース投与されていた。対象症例の経過観察期間の平均は11.9ヶ月（中央値7.9ヶ月，範囲1.1～37.7ヶ月）で，PTX は平均14.3回（中央値12.0回，範囲3～72回）投与され，PTX 毎週投与による治療期間は平均18.4週（中央値14.0週，範囲2.0～93.1週）であった。評価可能病変を有する19例中 CR・PR を各1例認め，奏効率10.5%であった。CA125による効果判定では41例中15例（36.6%）で CA125の低下を認めた。PTX 毎週投与以降に死亡が確認されたのは29例で，生存していた12例でも腫瘍再燃のため治療を施行されていた。PTX 毎週投与による腫瘍の無進行期間の中央値は3.7ヶ月（範囲0.9～24.3ヶ月）で，PTX 毎週投与後の生存期間の中央値は12.0ヶ月（1.1～37.7ヶ月）で，1年生存率は47.4%，2年生存率は27.4%，3年生存率は11.7%であった。有害事象は軽微であった。

【結論】

今回の検討により再発卵巣癌に対する治療として，PTX 毎週投与は有用な化学療法と考えられた。卵巣癌に対し有効性が報告されている抗癌剤は多数あるが，治療成績を改善できる薬剤はごく少数であり，今後も卵巣癌に有効な抗癌剤が開発されていくことが期待される。

<研究課題> 9

再発大腸癌の治療に関する研究

A study on the treatment for recurrent colorectal cancer

<研究者氏名> 中央病院長 加藤 知行

共同研究者 安井健三，平井孝，金光幸秀，小森康司

【目的】

FOLFOX 療法は，海外では進行大腸がんに対する基準治療とされているが，本邦ではオキサリプラチンが承認されていなかったために日本人に対する成績は出ていない。そこで JCOG 大腸癌グループ中の15施設との共同研究として，FOLFOX 療法の国内臨床現場での実現可能性を検討するために，切除不能の進行・再発大腸がんを対象として第Ⅲ相試験を実施した。

【対象・方法】

主要評価項目：奏効率

副次的評価項目：安全性

投与スケジュール：オキサリプラチン（L-OHP）100mg / m² 静注（第1日目），1 - ロイコボリン200mg / m² 静注（第1日目），5 - FU400mg / m² 静注後2400mg / m² 46時間で静注（第1，2日目）を1サイクルとして2週間毎に投与し，これを1コースとして繰り返し投与する。

対象：2005年4～9月に登録された49例中，適格例46例。

【結果】

46例中投与中止は6例。投与延期は全288コース中97コースで行われ，延期理由は血液毒性が50，非血液毒性が6，その他が41であった。減量を要した症例は18例（39%）で，5FUの減量は11例，L-OHPの減量は16例に行われた。減量理由は血液毒性7例，非血液毒性12例（うち神経毒性7例）であった。

Grade 3以上の有害事象は，血液毒性としては好中球減少が33%に見られた。Grade 3以上の非血液毒性としては食欲不振（4%），悪心・嘔吐（4%），口内炎（4%）が認められた。また，Grade 1・2程度の軽度の有害事象として，AST/ALT上昇が76%，知覚性神経障害が85%に認められた。

神経障害はコース数が増えるに従い頻度が増加した。Grade 2が出現しL-OHPの減量を行う時点で，L-OHP 積算投与量の平均は700mg / m²であった。投与期間が短い症例が多いため，解析時点でGrade 3以上の神経障害は認めていないが今後重篤な蓄積性の末梢神経障害によりL-OHP中止例が増えることが予想される。

その他L-OHP点滴中，4例にGrade 2/3のアレルギー反応が出現した。症状は顔面紅潮，皮疹（蕁麻疹様，紅斑様等），掻痒感，呼吸困難，血圧低下などであり，発現時期は8，9，10，12コース目と遅発性の傾向がみられた。発症時の平均L-OHP 積算投与量は871mg / m²で，いずれも，L-OHPを中止し，ハイドロコルチゾンの静注および経過観察で軽快した。その後全症例が治療中止/休止となった。

抗腫瘍効果は，CR 0例，PR 20例，SD 16例，PD 1例，NE 9例であり，奏効率は43.5%（95%CI 29.2 - 57.8%）であった。

また、PRを4～8週間維持した10症例に限ると奏効率は21.7%であった。

【結論・考察】

本試験における有害事象および抗腫瘍効果は欧米の報告にみられるものとほぼ同等と考えられた。第 相試験の結果から L-OHP の投与総量が増えると蓄積性の末梢神経障害が増強することが予想された。FOLFOX 療法は現在 FOLOFOX 4 が基準とされるが、FOLOFOX 4 レジメンは、day 1 にオキサリプラチンの点滴静注（2 時間）、day 1 と day 2 に Leucovorin の点滴静注（2 時間）と 5 - FU の急速静注、引き続き22時間の 5 - FU 持続静注を行うという複雑な投与方法のため、外来治療として行うには現実的に難しいと考えられる。Maindrault-Goebel ら（Eur J Cancer.1999;35:1338 - 42.）は、FOLFOX 4 を改良し、day 1 にオキサリプラチン（100mg / m²）と Leucovorin の点滴静注（2 時間）、5 - FU の急速静注を行い、引き続き46時間の 5 - FU 持続静注（2400mg / m² で開始し3000mg / m² に増量）を行うという、より簡便な FOLFOX 6 レジメンを開発した。携帯用ポンプを用いることにより、外来治療が可能である。FOLFOX 4 に比べて、FOLFOX 6 は同等の有用性と毒性についても同等もしくは軽度であり、外来治療が可能であることから利便性において優れていると考えられる。

<研究課題> 10

悪性リンパ腫の大量化学療法

High dose chemotherapy for malignant lymphoma

<研究者氏名> 血液・細胞療法部 森島 泰雄

共同研究者 鏡味良豊，山本一仁，田地浩史

【目的】

ハイリスク悪性リンパ腫初回治療例を対象にした大量化学療法を含むプロトコルをハイリスク aggressive リンパ腫とマントル細胞リンパ腫において作成し、これら疾患の治癒を目指した新規標準的治療法を確立することを目的とした。

【結果】

- 1．初発、予後不良（high-intermediate risk および high-risk 群）の進行期 CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する rituximab 併用 bi-weekly R-CHOP / CHASER 療法（vs bi-weekly R-CHOP 療法）に引き続く自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法（LEED 療法）の臨床ランダム化第 相試験：RCHOP / CHASER 療法ならびに LEED 療法は血液細胞療法部において第 1，2 相試験が実施され、その安全性と有効性が確認された治療法であり、現在もその成績を集積している。この成果に基づき、Japan Clinical Oncology Group（JCOG）の lymphoma study group（LSG）における臨床試験として我々はプロトコルコンセプトを作成し、次期治療本プロトコルに向けて作業中である。
- 2．未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体

（rituximab）併用の寛解導入療法（R-high-CHOP-G / CHASER-G）と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法（LEED 療法）の臨床第 相試験：マントル細胞リンパ腫は低悪性度リンパ腫の中で、きわめて予後不良な難治性リンパ腫である。JCOG，LSG における臨床試験として血液・細胞療法部では上記臨床試験を提案し、フルプロトコルを作成した。このプロトコルは愛知県がんセンターにて開発した多剤併用化学療法である CHASER 療法と同じく自家末梢血幹細胞移植療法の前治療として開発した LEED 療法をベースとするわが国独自のプロトコルであり、現在症例を集積中である。

【考察】

CD20 抗体や大量 Ara-C を用いた多剤併用療法、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を開発し、その安全性と有用性を再発・難反応性リンパ腫において検証した。今後、これらの治療法を初回ハイリスク症例に適用することにより、更なる治癒率の向上が図れるものと考えられる。このためには医師主導型の臨床試験により臨床成績を出すことが不可欠であり、JCOG における上記2プロトコルを推進することが肝要である。