

■ハイライト

- ・大腸癌の分子標的薬の併用療法は治療成績を悪化させる
- ・子宮内膜癌患者における卵巣温存は安全であるかもしれない
- ・医療費負担のため一部の癌サバイバーは医療ケアを見送っている
- ・遺伝子組み替え免疫細胞がマウスにおける大きな腫瘍を縮小または消失させる

■スポットライト

「心臓について—心臓腫瘍が極めて稀な理由」

■注目の臨床試験

「マルチメディア技術の利用でさらに質の高い癌情報を提供」

ハイライト

◆大腸癌の分子標的薬の併用療法は治療成績を悪化させる

ベバシズマブ(アバステン)/セツキシマブ(アービタックス)を化学療法と併用した場合と、ベバシズマブのみ併用した化学療法とを比較したランダム化臨床試験の結果、セツキシマブの追加によって患者の無再発生存期間と全生存期間中央値を実際には短縮することがわかった。癌の動物モデルを用いたいくつかの研究では、血管内皮増殖因子(VEGF)を標的とする薬剤と上皮成長因子受容体(EGFR)を標的とする薬剤の併用は、いずれの単独使用より効果が高まると示唆されているが、今回はこれと矛盾する結果が得られた。この試験結果は、New England Journal of Medicine 誌の2月5日号に発表された。

この報告はオランダの研究者によるもので、手術不能の転移性結腸癌または直腸癌患者 755 人を試験に登録し、疾患の進行、死亡または許容できない副作用が認められるまで治療を継続した。全体として「セツキシマブの追加により無再発生存期間の中央値が有意に短くなり」、10.7カ月から9.4カ月になったと報告された。全生存期間の中央値は、ベバシズマブ併用化学療法の患者で20.3カ月、ベバシズマブ/セツキシ

マブ併用化学療法の患者で19.4カ月であった。治療中のQOLと健康の総合的改善度はセツキシマブの投与を受けた患者のほうが低かった。

患者の腫瘍のKRAS遺伝子が正常であるか変異しているかという点から上記の結果が解析された。これまでの多くの研究では、KRAS遺伝子が正常な患者だけが、EGFRを標的とするセツキシマブなどの薬剤の恩恵を受けられることが示されている。セツキシマブ投与群のうちKRAS変異を有する患者では、ベバシズマブ併用化学療法群の患者より無再発生存期間が有意に短かった。KRAS遺伝子が正常な患者では無再発生存期間にセツキシマブの影響はみられなかった。

このように、予期しなかった否定的な結果が生じた理由は著者らにも不明とのことであるが、一つの可能性として、セツキシマブとベバシズマブの負の相互作用が考えられる。

◆子宮内膜癌患者における卵巣温存は安全であるかもしれない

子宮内膜癌ではエストロゲンが増殖を促進する可能性があるため、子宮摘出とエストロゲンを産生する卵巣の摘出が標準療法である。しかし、Journal of Clinical Oncology 誌オンライン版の1月26日号に発表された**レトロスペクティブ研究**から、低悪性度の初期子宮内膜癌の閉経前女性では、卵巣を摘出しても実際には生存率が改善しない可能性が示唆された。

コロンビア大学内科・外科学部(Columbia University College of Physicians and Surgeons)の Dr. Jason D. Wright 氏は **SEER** データベースを用い、卵巣摘出術を受けた子宮内膜癌患者 2,867 人の生存率を、卵巣を温存した子宮内膜癌患者 402 人と比較した。患者は全員が 1988～2004 年に診断を受け、子宮摘出術を受けた。

卵巣を温存した女性は、摘出した女性より若く、腫瘍が低悪性度かつ初期である見込みが高く、補助放

射線療法を受けた頻度も低かったため、結果に影響した可能性がある。これらの差を調整したが、疾患特異的 5 年生存率、全生存率に影響はみられなかった。放射線の骨盤照射により卵巣機能が影響を受けた可能性がある女性を除外しても、卵巣摘出による生存率の上昇は認められなかった。

卵巣摘出は早期閉経を招く。このため、卵巣を温存した女性は、ほてり、膣の乾燥のほか、心疾患・骨粗鬆症・大腿骨頸部骨折のリスク上昇といった長期的な健康問題に見舞われずにすむ。「手術による閉経の帰結を考えれば、初期の子宮内膜癌患者である若い女性で卵巣を温存することの安全性をさらに検討する必要があるのは明白」と著者らは結論づけた。著者らはこのほか、卵巣摘出に踏み切る前に、患者女性と治療選択肢について念入りに話し合うべきであることも強調している。

◆医療費負担のため一部の癌サバイバーは医療ケアを見送っている

約 200 万人の癌サバイバー(特にヒスパニック系およびアフリカ系アメリカ人)が、経済的な理由で処方薬投与などの医療を受けずに毎日過ごしている、と NCI の研究者らが報告した。

米国癌学会(AACR)の**癌患者の医療格差に関する分科会**で先週発表された調査結果によると、医療費が高すぎるという理由で、癌サバイバーのうち、およそ 10 人に 1 人が処方された薬を買うことができず、8% 近くは必要と思われる一般的治療を見送り、必要な歯科治療をやめる患者は 11% を超え、さらに 3% 程度は精神科の受診も先延ばししている。

これは必要とする医療をまったく受けない、あるいは著しく遅らせている患者が存在するということかもしれない、と NCI の **癌制御・人口学部門**の癌予防学フェローで本研究の筆頭著者である Dr. Kathryn Weaver 氏は説明した。今回の結果は、健康保険が利用可能か否かだけでは説明できない。「保険に加入している患者でも、自己負担による出費がかなりあります」と Weaver 氏は述べた。

研究チームは本調査の実施にあたり 2003 年から 2006 年までに CDC が実施した国民の健康に関する

聞き取り調査(NHIS)のデータを利用した。この中に 6,600 人以上の癌サバイバー(大多数は白人)を同定し、この群と 104,000 人を超える癌の既往歴のない群を比較した。いくつかの背景因子による補正を加えると差が縮小ないし除去されるものの、ヒスパニック系ではない白人と比べ、ヒスパニック系およびアフリカ系アメリカ人の癌サバイバーは歯科治療および処方薬投与を先送りしている傾向が有意に認められた。

NHIS は米国の人口構成比率とほぼ同様であることから、研究者チームは金銭の問題で必要な医療を見合わせる癌サバイバー数は約 200 万人と、想像以上の推定値を出すこととなった。

2008 年のデータはまだ出ていないが、最近の経済の落ち込みで事態は悪化しているに違いない、と Weaver 氏は話した。

「必要な医療を受けずに過ごすという状況について最も説得力のある理由の一つが、健康保険に加入していないことというのはわかります。失業すれば、同時に健康保険もなくなり、このことが必要な医療を受けられない人の割合を増加させています」と Weaver 氏は述べた。

癌の治療費に関する研究：最新報告 2 件

治療に必要な高額な費用という困難かつ感情的となりやすい問題を癌患者が乗り切れるよう支援するため、米国臨床腫瘍学会(ASCO)は先週、「**癌治療のコスト管理について**」を発行した。この小冊子には、患者にとって今後起こりうることの説明や、医療費について担当医師とスムーズに相談するためのヒントが掲載されている。このほか、医療費の補助が必要な患者を支援してくれる団体組織のリストや、健康保険に関する内容もある。

先週に発行された2つ目の報告「**生きるための支出—健康保険制度の落とし穴に直面する癌患者**」は、被保険者がもっとも健康保険制度を必要とするとき、すなわち癌になったときに、保険が穴だらけであることが多々ある、と結論づけている。米国癌協会およびカイザーファミリー財団によるこの調査では、20人の患者に焦点をあて、支払える範囲の保険料で健康保険に加入し、健康維持のために支払い続けることがいかに難しいかを解説している。付属のビデオは[こちら](#)。

◆遺伝子組み替え免疫細胞がマウスにおける大きな腫瘍を縮小または消失させる

ペンシルバニア大学の Dr. Carl June 氏率いる研究者らは、NCI **癌研究センター**と協力し、**メソセリン**というタンパク質を細胞表面に発現する癌細胞の選択的破壊を可能にするよう遺伝子操作を施したヒト T 細胞(免疫系細胞の一種)を作製した。メソセリンは**中皮腫**(胸膜や腹膜表面に発生する癌)や**膵臓癌**、**卵巣癌**、**非小細胞肺癌**などいくつかの癌で過剰に発現し、従来の抗癌治療に高い抵抗性を示す。

2月9日の全米科学アカデミー会報誌オンライン版に掲載された報告によると、同研究チームはウイルスを用いて遺伝子操作を施した T 細胞受容体をコードする DNA を正常な T 細胞に導入した。遺伝子操作した受容体は、複数のシグナルタンパク質に付着したメソセリンを認識可能なタンパク質の一種で構成されている。このシグナルタンパク質はメソセリン標的を有する T 細胞の増殖および腫瘍細胞の選択的破壊を誘起する。

細胞の培養実験で、遺伝子操作した受容体は首尾よく T 細胞上に発現された。この T 細胞はメソセリンを発現する癌細胞を選択的に破壊する一方、メソセリンを発現していない細胞を破壊することはなかった。

中皮腫細胞を移植し、腫瘍を発生させたマウスに遺伝子操作を施した T 細胞を注入すると腫瘍の縮小または消失が認められた。遺伝子操作した T 細胞 1 個に約 40 個の腫瘍細胞に対する破壊能力があるとみられ、この細胞は注入から数週間後も血液中に残存していた。

「これらの細胞を少量投与することでサイズの大きい腫瘍を患う患者に対する治療が実現するかもしれません。この治療法について、中皮腫および卵巣癌の患者を対象に検討するため臨床試験を立ち上げているところです」と、記事に付随するプレスリリースで June 氏は述べた。

スポットライト

■心臓について — 心臓腫瘍が極めて稀な理由

Google もしくは PubMed で「心臓腫瘍」を検索しても、個々の症例報告程度のものしか表示されないであろう。検索結果には臨床試験の結果、メタ解析、もしくは治療ガイドラインなどは出てこない。

心臓(ハート)は、愛情や思いやり、そしてチョコレートの日の究極のシンボルであり、癌に対しては免疫を有するような特性をもつ臓器である。人体における心臓の重要性を考えると、恵まれたことである。

しかしながら、疑問も生じてくる:なぜこの大きくて極めて重要な解剖学的構造物には、85歳以下の人々の死亡原因第1位である癌がでにくいのか?その答えは、筋肉からなるこの臓器の大部分である高度に分化した心筋細胞の中に見つけることができるとみられる。

非常に少ないが致命的

心臓そのものから発生する原発性心臓腫瘍は極めて稀である。一連の剖検報告において、心臓での腫瘍の発生率はせいぜい1パーセントの約4分の1である。診断された心臓腫瘍の過半数は良性で、成人では、粘液腫と呼ばれる幾分ドロドロしたゼラチン状のタイプが最も一般的であり、乳児および小児では**結節性硬化症**に伴うことの多い**横紋筋腫**が多くみられる。

トロント総合病院心臓外科医の Dr. Robert J. Cusimano 氏によると、悪性の心臓腫瘍はほとんどの場合、腎臓もしくは肺などの隣接臓器における原発腫瘍からの転移である。

「心臓への転移がある場合、予後は非常に悪くなります」と、Cusimano 氏は述べた。同氏は、心臓腫瘍の患者がよく彼のところに紹介されてくることから、自ら屈託なく「心臓腫瘍医」と名乗っている。そのような状況でも、部門全体で目にすることができるのは、年間わずか12例の良性腫瘍であり、同氏が担当する心臓癌症例は年に約5~10例、そのうちの1例もしくは2例が原発性悪性腫瘍である。

血管肉腫は、最も一般的な原発性悪性心臓腫瘍である。Cusimano 氏が共著者となり先月 **電子版で先駆けて公表された**最近の症例報告によると、ある程度の成功を収めた治療法は、化学療法、放射線療法の両方もしくはどちらかによって原発腫瘍を縮小させ、微小転移巣も根絶し、その後には原発腫瘍の切除手術を実施するものである。

答えとなる細胞

他の損傷した臓器と異なり、心臓には傷ついた組織を修復する能力はほとんどないとみられる。主要な心臓病研究者らによると、その理由は筋肉そのものを構成している細胞である心筋細胞が、最終分化細胞であるからだということである。

言い換えれば、これらの細胞は、人生の非常に早い時期に永久に細胞周期から離脱し分裂を停止するポイントに到達する。その後、細胞分裂ではなく細胞の大きさを拡大することによってさらに成長する。これは、例えば、他の臓器を覆う上皮細胞といった、ある特定の刺激に反応して活発に分裂し必要な場合には増殖するものとは異なっている。

この"心筋細胞の非常に厳格な細胞周期制御"は両刃の剣のように作用する、とカリフォルニア大学サンフランシスコ校グラッドストーン心臓血管研究所の所長 Dr. Deepak Srivastav 氏は説明した。それは、「増殖するために細胞周期を再開し、損傷組織を修復しない」だけでなく、「腫瘍形成に対してそれほどまでに耐性がある」理由になるかもしれない、と同氏は述べた。

増殖活性が非常に弱い場合、「細胞周期動態の異常は他の多くの身体部位における腫瘍の特徴ですが、これが心臓で問題になることはありません」とペンシルベニア大学医学部病理・臨床検査医学科の Dr. John E. Tomaszewski 氏は付け加えた。

心臓腫瘍が極めて稀であることから、それがどのようにして、なぜ、生じるのかに関する研究や、最適な治療法に関する研究を進める組織的な取り組みはほとんど行われていない。現在のところ、よりよい結果を得られる最善の方法は、心臓腫瘍患者の治療経験があるセンターへ患者を集中することであると、Cusimano 氏は考えている。

日常的に、患者をこのような病院へ紹介することによって「外科医や腫瘍医はこれらの症例についてより多くの経験を積むことができる」ようになる。「それが、この種の癌に取り組むことができる唯一の方法なのです」と Cusimano 氏は述べた。

—Carmen Phillips

画像原文参照

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/021009/page6>

【画像1】外科的切除直前の左心室の転移性メラノーマ腫瘍。Cusimano 氏提供

■マルチメディア技術の利用でさらに質の高い癌情報を提供

◇臨床試験名

初期の前立腺癌および乳癌患者を対象にした、Cancer Information Service Research Consortium Multimedia Educational Program (癌情報サービス 研究コンソーシアム・マルチメディア教育プログラム)のランダム化試験 (AMCCRC-08-0498)。プロトコル要旨を参照のこと。

◇臨床試験責任医師

Alfred Marcus 医師 (AMC 癌研究センター)

◇この試験が重要な理由

NCI 癌情報サービス (CIS) では、フリーダイヤル 1-800-4-CANCER で癌関連の情報を提供している。また、相談者の癌に関する質問に答えるだけでなく、相談者に対して NCI 発行物の中から適切なものを郵送するサービスも通常行っている。現在 3 つの試験を行い、これらの印刷された資料に加えてマルチメディア教育プログラムを導入することで、前立腺癌患者 (試験 1) あるいは乳癌患者 (試験 2) がより詳細な情報を得たうえで治療法を選ぶことができるのか、また乳癌患者が治療後の生活の準備がしやすくなるのか (試験 3) を明らかにしようとしている。

新たに前立腺癌および乳癌と診断された患者、あるいは治療が終了しつつあるか、終了したばかりの乳癌患者が CIS に相談の電話をかけてきた際に、いずれかの試験への参加を呼びかける。参加者は標準的な印刷された資料を受け取る群と、おなじ資料に加えて関連した内容のマルチメディアプログラムを受け取る群とに無作為に割り付けられる。「マルチメディアプログラムを用いたほうが、患者は十分な情報に基づいたうえで癌治療に関する決断を下すことができるし、治療後の生活に順応しやすくなると思っています」と

Marcus 医師は言う。

マルチメディアプログラムには、バーチャル(ネットワーク上の)図書館、様々な治療選択肢のプラス面とマイナス面や癌治療後の生活について専門家が議論するビデオ、テキスト情報を保存できるノート機能、医療チームへの質問を整理するのに役立つ医師と患者のコミュニケーション指導などがあり、新たに診断を受けた患者向けのものとして、様々な治療選択肢を評価するのに役立つツールもある。

参加者には資料を渡してから 2 ヶ月後および 9 ヶ月後に連絡し、癌に特異的な苦悩、感情面での QOL (生活の質)、身体機能、その他の転帰について評価を行う。

また、治療を終了しつつある乳癌患者も、相談の電話をしてから 7 日~10 日後に CIS からコールバック (折り返しの電話) がかかる群と、何も連絡を受けない群に無作為に割り付けられる。Marcus 医師が述べているように、「今回の試験を通じて、この新しいコールバック法が容認できるもので、相談者に有益であるということが明らかになれば、CIS のサービス拡大に向けて新たな、そして絶好の機会となるかもしれない。」

◇問い合わせ先

適格基準リストおよび臨床試験に関する問い合わせを参照。

過去の「注目の臨床試験」(原文)は以下を参照。

<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ft-all-featured-trials>

『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★メルマガ登録

<http://merumaga.yahoo.co.jp/Detail/7846/p/1/>

すべての記事タイトル訳が読めます。

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCIキャンサーブレティン2009年2月10日号

監修者名 林 正樹（血液、腫瘍科）
村中 健一郎（生物物理学）
後藤 悌（呼吸器/国立がんセンター 中央病院）
榎本 裕（泌尿器科）
顧問 古瀬 清行（JMT0: 日本・多国間臨床試験機構）
久保田 馨（国立がんセンター 東病院）

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

