

### ■特集記事

「前立腺スクリーニング試験の初期の結果から決定的な解答は得られず」

### ■ハイライト

- ・喉頭癌、3 剤併用療法により喉頭が温存される可能性
- ・肥満は膵臓癌手術後の生存率を悪化させる
- ・前立腺癌について話す際、医学用語に混乱する患者もいる
- ・稀な遺伝性疾患により UV 曝露がメラノーマを引き起こす機序が明らかに

### ■スポットライト

「ラジオ波を利用した焼灼治療法へのアプローチ」

### ■クローズアップ

「ケモプレインのメカニズムについて考察する」 —読者リクエスト記事—

## 特集記事

### ■前立腺スクリーニング試験の初期の結果から決定的な解答は得られず

米国とヨーロッパで実施された大規模なランダム化試験から待望の結果が発表され、前立腺特異抗原 (PSA) 検査による定期的な前立腺癌スクリーニングを実施しても、7 年間のフォローアップでは死亡率の低下が認められなかったことが明らかになった。

ただし、ヨーロッパの試験の 9 年間フォローアップでは、数年ごとの PSA 検査による死亡率のわずかな低下が示されている。米国の試験の 10 年間フォローアップはまだ終了していないが、研究者らは、現時点では 7 年間のフォローアップデータと変わらないとしている。

この試験結果は、NCI 主導の **前立腺癌・肺癌・大腸癌および卵巣癌 (PLCO) スクリーニング試験** および **ヨーロッパの前立腺癌スクリーニングランダム化**

(ERSPC) 試験から得られたものであり、3 月 18 日の New England Journal of Medicine 誌オンライン版に発表された。



前立腺特異抗原は前立腺から分泌される物質である。成人男性の血中から検出され、前立腺癌やその他の前立腺の疾患があるとより高い濃度で検出されることがある。

両試験とも積極的なスクリーニング実施群では対照群より前立腺癌の診断件数のはるかに多く、PLCO 試験の指導者らが言う通り、PSA 検査は「過剰診断」につ

ながら、決して致死的ではない癌に対する過剰治療に結びつくという長年にわたる懸念が裏づけられた。

「なんらの恩恵を得ることなく(治療の)副作用を来している患者がいるのは間違いない」。PLCO 試験の共著者であるニューヨークのハーバート・アーヴィング総合がんセンター (Herbert Irving Comprehensive Cancer Center) の Dr. Edward Gelmann 氏は、結果発表の記者会見でこのように語った。

今回発表された結果は、余命が 10 年に満たない可能性がある 75 歳以上の男性に対する定期的 PSA 検査に対して、反対の立場をとる米国予防医療サービス専門作業部会 (U.S. Preventive Services Task Force) の昨年 8 月の勧告を裏づけるものであると同氏は続けた。75 歳未満の男性については、PSA の結果、生検および治療のリスクと利益などの要素をもとに医師と患者が個別に判断するうえで、今回の試験結果は確かな基盤を提供するものであると Gelmann 氏は話している。

PLCO 試験の前立腺癌部門では、77,000 人近くの男性が、6 年間にわたる年 1 回の PSA 検査によるスクリーニングおよび 4 年間の直腸指診 (DRE) によるスクリーニングを受けるか、あるいはかかりつけ医による通常のケアに割り付けられた。かかりつけ医による治療では、試験指導者の予想より多くの被験者が PSA スクリーニングを受けた。前立腺癌による死亡は稀であり、7 年間および 10 年間のフォローアップでは両群とも事実上同等であった。

試験責任医師の Dr. Christine D. Berg 氏は、フォローアップ期間が長くなることにより、死亡率からみたベネフィットが認められなくなるということはないと述べている。「通常治療」群の前立腺癌患者では、悪性度の重要な指標であるグリーソンスコアに高値傾向 (8~10) がみられる。「そのため、10 年後以降に生存率に差が生じる可能性があるが、その差は小さいだろう」と同氏は述べた。

ERSPC 試験では 9 年間のフォローアップにより、4 年ごとに PSA 検査を受けた 55~69 歳男性 (試験登録時) で死亡率が 20% 低下した。最初の 7 年間のうちは PLCO 試験とほぼまったく同じように、スクリーニング実施群と対照群の死亡率はほとんど同じであったが、7 年目あたりから死亡率に差がみられるようになった。

PLCO 試験の共著者であるワシントン大学医学部の Dr. Gerald Andriole 氏によれば、両試験の結果が異なるのは、試験計画にいくつか重要な差があることに起因するとみられる。ERSPC 試験は、PLCO 試験

よりはるかに規模が大きく (被験者 182,000 人)、PLCO 試験と異なる検査間隔を採用しているというだけでなく、試験参加施設のほとんどが、臨床フォローアップの対象被験者とする PSA カットオフ値を PLCO 試験より低く設定していた (3 ng/mL 対 4 ng/mL)。

NEJM 誌の付随論説のなかで、ハーバード大学医学部の Dr. Michael J. Barry 氏は、ERSPC 試験では死亡率からみてわずかなベネフィットが認められたのが本当だとしても、「大事な問題は PSA 検査が有効かどうかではなく、利点の方が害より大きいのかどうかであることに留意することが重要」と述べている。

PSA 検査に関連する前立腺癌の過剰な診断及び治療については、定期検査の支持者も懐疑論者も等しく警告している。過剰診断については、さまざまな試験から 20~80% と推定されている。3 月 10 日に発表されたモデル研究によれば、米国では PSA 関連の過剰診断が最高 42% にのぼると推定している。PLCO 試験では 7 年目時点の過剰診断リスクが 22% と推定されたのに対して、ERSPC 試験では 70% を超えると推定された。Barry 氏によれば、この違いは PLCO 試験が ERSPC 試験よりスクリーニング強度がより小さかったことによる可能性が最も高い。

過剰診断がこれほどあるということは、すぐに生検を実施して侵襲的な治療を求めようとする「条件反射的な反応を和らげる」ことに寄与するはずと Andriole 氏は力説する。

Berg 氏は、この 2 つの試験をはじめとする諸試験のデータをもとに、将来的には、臨床判断モデルを開発し、治療が必要な悪性度の高い癌を正確に特定する新たな分子バイオマーカーを発見することができると期待している。NCI の早期発見研究ネットワークは、このような多数のマーカーに関する研究を支援している。

また、Berg 氏は、PLCO のバイオレポジトリでは 2,000 の腫瘍検体および血液検体を擁しており、継続的なバイオマーカーの発見および検証のための有益なツールとなっていることも力説した (コラム参照)。

バイオマーカーについてはこれまでも目覚ましい進歩を遂げてきたが、Berg 氏は、「発見のペースと解答に行きつくまでに要する速度は今後加速すると思う」と語っている。

— Carmen Phillips

## 米国立衛生研究所 (NIH) 研究補助金：バイオマーカーと PLCO バイオレポジトリ

米国再生・再投資法 (American Recovery and Reinvestment Act) により NIH 研究補助金が受給可能となったことに基づき、NCI は、癌早期発見バイオマーカーの発見および検証に焦点を当てた前向き研究のために、PLCO スクリーニング試験から得られる生物検体を利用するための資金提供に関して **申し込みを受け付けている** (RFA 03-CA-109)。

Berg 氏によれば、PLCO バイオレポジトリは、ネステッドケースコントロール研究によるバイオマーカーの発見と検証に用いるには理想的であり、「われわれがすでに構築した比類のない研究資源を活用するために、NIH が新しい資金を利用する素晴らしい実例となる」という。

申し込みの受付締切り: 4 月 27 日

詳細に関する Berg 氏への問合せ先: [bergc@mail.nih.gov](mailto:bergc@mail.nih.gov)

## ハイライト

### ◆ 喉頭癌、3 剤併用療法により喉頭が温存される可能性

3 剤併用の導入化学療法は、一般的に用いられている 2 剤併用療法と比べて、喉頭癌および下咽頭癌患者の咽頭温存率を改善したとフランスの研究者が報告した。喉頭は、声を生じる器官であることから一般的に「発声器」と呼ばれている。咽頭が除去されると、発声および嚥下が大きく障害される。この知見は、3 月 24 日に Journal of the National Cancer Institute 誌で発表された。

この試験結果は、手術可能な局所進行喉頭癌または下咽頭癌患者 200 人超を対象に「導入化学療法」を投与した第 3 相ランダム化試験から得たものである。「導入化学療法」とは、放射線療法または化学療法と放射線療法を併用する「根治」療法の前に行う治療である。導入療法として、患者を **ドセタキセル**、**シスプラチン**、および **5-フルオロウラシル** による 3 剤併用療法 (TPF) 群またはシスプラチンと 5-フルオロウラシルのみの療法 (PF) 群のいずれかに割り付けた。試験では、いずれかの導入化学療法に反応した患者に対し、放射線療法あるいは化学療法と放射線療法の併用を施行した。非反応患者には手術を施行した。

フォローアップ期間 (中央値 3 年間) 中の喉頭の保存率は TPF 群で 70.3%、PF 群で 57.5% であった。

TPF 群の全奏効率は PF 群より優れていた (80.0% 対 59.2%) が、全生存率および無病生存期間に統計的有意差は認められなかった。**好中球減少症** および **発熱性好中球減少症** 等の副作用は、TPF 群のほうが不良であった。

本試験には弱点はあるが、導入化学療法として 3 剤併用療法のほうが 2 剤併用療法より有効であることを示すエビデンスが得られた。弱点の 1 つに、試験で喉頭癌患者と下咽頭癌患者を区別できなかったという問題がある。「これは重要なことである。なぜなら、この 2 つの癌は解剖学的には近接しているが、生物学的に、および自然経過は大きく異なるからである」と、シドニー・キンメル総合がんセンターの Dr. Arlene Forastiere 氏は述べている。

導入化学療法と、「同時併用化学放射線療法」と呼ばれる化学療法および放射線療法による同時療法は、手術に代わる治療法として有効であることが実証されている。このような結果は出ているものの、喉頭を温存するための導入化学療法の効果が化学療法同時併用放射線療法と同等なのか、劣るのか、あるいは優れているかは依然として不明である、と Forastiere 氏は続けた。



## ◆肥満は膵臓癌手術後の生存率を悪化させる

重度の肥満患者は、膵臓癌手術後のリンパ節転移や再発、全生存率低下の可能性が高いことがテキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの研究チームにより報告された。Archives of Surgery 誌 2009 年 3 月号で発表された単一施設試験によると、**体格指数 (BMI)** が 35 を超える患者の再発リスクおよび死亡リスクは、BMI 低値の患者より 2 倍高かった。

同様の BMI 値と膵臓癌による死亡リスクとの間の関係を実証したその他の試験に言及し、「肥満患者に対する腫瘍学的治療の困難さ(患者および治療に関連した)とは関係なく、肥満は腫瘍の生物学的特徴に影響を及ぼす宿主因子である」と、Dr. Jason B. Fleming 氏は新しい試験の結果について話した。

1999 年～2006 年に、M.D. アンダーソンがんセンターで膵臓癌手術を受けた連続した患者 285 人のデータを調べた。BMI が 35 を超える患者の生存率の中央

値は 13.2 カ月、BMI が 23 未満の患者では 27.4 カ月であった。最終フォローアップ時に再発が認められたのは、BMI が 35 を超える患者では 20 人中 19 人、残りの患者では 264 人中 161 人であった(95%対 61%)。

BMI が 35 を超える患者は、BMI 低値の患者に比べ、手術前に放射線療法を受ける可能性が低く、リンパ節転移リスクを評価するための要因が複雑であることを治療チームは確認した。それでも、その差を調節しても、BMI が 35 を超える患者のリンパ節転移の発現率は、BMI 低値の患者より 12 倍高くなった。

「われわれの知る限りでは、現在までの文献報告のうち、本試験で確認された肥満とリンパ節転移との間の関係はもっとも強く、この関係の強さは肥満と癌進行との間の関係を示す臨床試験および検査所見によって裏付けられている」

## ◆前立腺癌について話す際、医学用語に混乱する患者もいる

医師が前立腺癌について患者と話し合うときに通常使用する医学用語および患者教育資料や調査研究で用いられる医学用語は、多くの教育レベルの低い男性にとってなじみがない。Journal of Clinical Oncology 誌 3 月 23 日号で報告されたこの知見は、バージニア州の 2 つの低所得者向け診療所で 100 人以上の主にアフリカ系米国人を対象として行った面接から得たものである。平均的な患者は年齢 58 歳、教育レベルは 5 年生レベルであった。

「勃起」や「性交不能」などの用語を理解した男性は半数未満であり、「失禁」を理解したのはわずか 5%であった。これらはいずれも患者に対して前立腺癌治療のリスクの可能性について話し合う際に通常使用する言葉である。これらの男性の多くは、人間の基本的な解剖学的構造について詳しくない。

マサチューセッツ総合病院の Dr. Kerry Kilbridge 氏が主導する研究者らは、前立腺癌用語に対する理解が低いことや教育レベルが低いことは治療に関するイ

ンフォームドコンセントの障害となり得ると述べている。さらに、参加者が質問内容を理解できていない場合、QOL を評価する試験等の研究試験結果が不正確なものとなる可能性がある。

この新たな知見を用いて、前立腺癌について患者との話し合いを改善することができるであろう。研究者らは、前立腺癌に関して使用される一般的な医学用語とその俗称を併記した一覧表を作成した。また、医療提供者に対し、患者は人体の解剖学や器官系の実用的知識を持っていないと考えるのがよいと主張している。「前立腺癌に関する患者教育は、患者の理解レベルに合わせることから始めるのが無難である」

「われわれは、臨床診療において患者と話し合う際に使用する言葉に注意する必要があるだけでなく、試験の評価項目に含まれる用語が、教育レベルの低い人に本当に理解されているかどうかしっかりと確認しなければならない」という付随論評が加えられている。

## ◆稀な遺伝性疾患により UV 曝露がメラノーマを引き起こす機序が明らかに

紫外線(UV)と皮膚癌との関連について知られていることは、ほとんどが基底細胞癌および扁平上皮細胞癌と関連するというのみである。発生頻度は低いが、皮膚癌の中では悪性度がかかなり高い黒色腫(メラノーマ)に関するエビデンスは少ない。昨日全米科学アカデミー会報誌で発表された知見によると、新たな研究により、UVによってPTENと呼ばれる通常腫瘍を抑制する遺伝子に変異が生じることが、黒色腫形成に重要な役割を果たすことが示唆されている。

NCI がん研究センターの研究者らおよびブラウン大学の共同研究者らは、1971年～2008年にNIH臨床センターで受診した色素性乾皮症(XP)患者8人から採取した59個の黒色腫検体を分析した。XPは、皮膚のDNA損傷を修復する細胞の能力を損なう稀に生じる遺伝性疾患であり、これに罹患した患者は黒色腫リスクが約1000倍高くなり、急激に進行する。

研究者らは、分析したXP黒色腫の56%で、PTEN遺伝子が突然変異していたことを確認した。これらの突然変異のうち91%は、一般的にUVによる損傷から生じるタイプのDNAの塩基置換であり、腫瘍1個あたり1～4つの変化が認められた。これらの突然変異は、非常に初期の段階である上皮内黒色腫でも確認されている。同一患者のものでも、黒色腫にさまざまなPTEN突然変異が認められることがときどきあり、独立して発生することが示された。

これらの知見により「黒色腫を誘発するにあたってUVが果たす役割に関する機序的枠組みおよび黒色腫を予防するためのUV防御措置に対する堅固な根拠が得られた」と、Dr. Kenneth Kraemer氏らは述べている。

## スポットライト

### ■ラジオ波を利用した焼灼治療法へのアプローチ

ラジオ波発生器は、化学療法による不眠とパイ焼き皿、そして一部はホットドッグによって生み出された。それは、やがて1,300マイルも離れた小さな2つの地域の住民の関心を引き、最終的には2つの主要な大学病院の研究室に持ち込まれるに至った。残念なことに、これを発明した男性は、約7年間にわたるB細胞白血病との闘病の末、治療による合併症で5週間前に亡くなった。

元ラジオ局の技術者であり重役でもあったJohn Kanzius氏と同氏が発明し、将来きわめて有効な癌治療の一部になることを期待していたラジオ波(RF)発生器の話は、Discover誌の読者や「60ミニッツ」の視聴者の心を捉えた。現在、Kanzius氏の発明は臨床試験に向けて必要な準備を進めているところである。

「現実的には、われわれにはまだ越えるべき課題や証明すべきことがいくつもあります」とピッツバーグ大学医療センターのDr. David Geller氏とともに本プロジェクトに当初から携わっているテキサス大学M.D.アンダーソンがんセンターのDr. Steven S. Curley氏は述べた。「しかし、このプロジェクトは非常に有望だと信

じていますので、引き続き研究を進めていきます。」

#### トロイの木馬に加熱

ある夜眠れないでいたKanzius氏は、体の外から癌細胞を攻撃するにはRFが理想的な方法だということに気がついた。低レベルのRFなら健康な組織を害することなく、しかもほんの数分でRF電磁場内の金属を華氏130度まで加熱することができる。そこで、癌細胞内に金属ナノ粒子を注入し、RF波を利用して加熱したらどうかと考えた。

Kanzius氏はフロリダ州サニベルの夏季別荘で、パイ皿を活用して初めてのRF装置を製作し、ペンシルバニア州エリエの自宅のガレージで、アメリカの球場で最も人気のある軽食(ホットドッグ)を用いてその装置の試験を行った。最終的には私費を投じてより精巧なRF発生器を開発し、Geller氏や後にはCurley氏が癌細胞株やモデル動物を用いた研究で使用した。

これらの研究では、ナノ粒子を細胞内に注入し、低レ

ベルの RF 波を数分照射した。浸潤細胞内で発生した高熱が「タンパク質を変性させ、脂質二重層を破壊し、細胞内構造や細胞小器官に回復不能な損傷を与え」と Curley 氏をはじめとする M.D. アンダーソンの研究者らは**最新の論文**においてそのように説明した。

前臨床実験は成功したが、まだやるべきことはたくさんあると Geller 氏は強調し、次のように述べた。「試験管内の癌細胞または動物の癌細胞を破壊すること、ヒトの腫瘍を破壊し、癌を消失させることは同じではありません」

## 標的への到達

ここまでの研究によると、RF 波で悪性細胞を焼灼するという方法は、標的薬剤を付着させたナノ粒子を用いて RF 波を正確に癌細胞に集束させる手法へと急速に進展していることがわかる。Curley 氏率いる研究チームが行った最初の研究では、特定の分子を標的とし、単層カーボンナノチューブを使用した。これは当時 Curley 氏の治療を受けていた患者の一人であり、ナノテクノロジーの研究でノーベル科学賞を受賞し、2005 年に亡くなった Dr. Richard Smalley 氏から授かったものである。

現在、Curley 氏および Geller 氏の研究チームは共に球状(スフィア)金ナノ粒子を使用した研究を行っている。最近発表された論文によると、Curley 氏の研究チームは EGFR を標的とするモノクローナル抗体のセツキシマブ(商品名:アービタックス)を金ナノ粒子に付着させた。

EGFR を過剰発現している膵臓癌および大腸癌の細胞株に金ナノ粒子を注入し、それらを RF の電磁場に一分間暴露したところ、癌細胞の 100%近くが死滅したと M.D. アンダーソンチームは報告した。

「われわれはおそらく臨床試験ではセツキシマブを使用しないでしょう。EGFR は多くの健康な組織に高度に発現しているため、健康な組織にかなりの量のナノ粒子が取り込まれ、RF 照射されることとなります」と Curley 氏は述べた。

Geller 氏の研究チームは、モデルラットを用いた試験において、RF を使用して肝臓腫瘍を加熱することができると**報告した**。同研究チームは実験の際、金ナノ粒子をそのままの状態ですべて腫瘍に注入した。Curley、Geller の両氏は、癌細胞にきわめて特異的な分子を発見するために今もなお研究を進めている。

「われわれは、各癌に対する特異的な戦略を提供しな

くはならなくなるでしょう。肝臓癌に対して有効であっても、乳癌や前立腺癌には有効でないかもしれません」と Geller 氏は説明した。

## 今後の展望

このようながん治療方法は、「総じて興味深いもの」と癌ナノテクノロジー-NCI 連携(NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer)のプログラムディレクター Dr. Piotr Grodzinski 氏は述べた。「実際、他の研究者も独自のひねりを加えた同様の手法を開発していました」と付け加えた。

たとえば、テキサスに拠点を置く Nanospectra Biosciences 社は、切除不能頭頸部癌患者に対し近赤外線照射装置を使用して腫瘍内の金ナノ粒子を加熱する第 1 相臨床試験を行う承認を FDA から取得した。また、ドイツの企業である MagForce 社は交流磁場を利用して磁性ナノ粒子を加熱する装置を開発した。この装置は、ヨーロッパでの数種の癌を対象にした第 1/2 相試験において検証が行われている。

他の研究者らは別の標的分子(アプタマーと呼ばれる DNA フラグメントや抗体フラグメントである二重特異性抗体)がより効果的にナノ粒子を癌細胞のみに送達できるかどうか研究していると NCI のナノテクノロジー特性化研究所(Nanotechnology Characterization Laboratory)の研究主幹の Dr. Nicholas Panaro 氏は述べた。

一方、Therm Med 社(Kanzius 氏が以前、自身が発明した装置を商品化するために設立した会社)は、大型動物や将来的にはヒトを対象とした試験に対応できるよう、装置のスケールアップを図っている。Geller 氏も Curley 氏も、研究資金を継続的に獲得することができ、研究が進歩し続ければ、数年以内には初めての臨床試験を開始することができると信じている。

「ジョン(John Kanzius)みたいな人間はなかなかいません。われわれはこの研究を続けることを心から願っています。なぜならそれはジョンがわれわれに望んだことであるからです」と Geller 氏は述べた。

—Carmen Phillips

画像原文参照

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032409/page7>



## 【画像 1】【画像 2】

金ナノ粒子による治療を受けた膵臓癌の画像。左側の細胞は外部ラジオ波(RF)の照射を2分間受け、原子核が不安定になり細胞内損傷を受けた。右側の細胞はRFの照射を受けておらず原子核および細胞小器官は損傷を受けていない。(本画像は Dr. Stephen Curley 氏の好意により提供されたものである)

# クローズアップ

## ■ケモブレインのメカニズムについて考察する

—読者リクエスト記事—

乳癌のステージ2で手術、化学療法、放射線治療を行った後、ロリーさん(ファーストネームしか明かされていない)は、働く2児の母としての忙しい通常の生活に戻ることを待ち望んでいた。

しかし、都市設計家としてのフルタイムの仕事に戻って数週間後に、彼女は何か異変を感じた。「働くことが出来ない。考えることが出来ない」と彼女は語った。以前は一度に複数の仕事をこなすことが習慣となっていたが、現在は疲れきってしまう。また家庭では、家族のために夕食を考えるとといったことに彼女が対処できなくなっているのに気づいた。

「脳がとても重く感じそして疲れます...全てが鈍く曇っているように感じるのです」と彼女は語った。

ロリーさんは、ケモブレイン(chemobrain)の典型的な症状を呈している。ケモブレインとは、癌や癌治療に伴う認知的変化で、多くの場合、集中力、記憶、マルチタスク、計画能力などに困難が生ずる。これらの変化は、通常、化学療法中に生じ(そのためケモブレインという名がついた)、そして、およそ20%のサバイバーでは治療終了後も継続する。

### 説明はさらに複雑

最初にケモブレインを特定し命名したのは乳癌サバイバーであったが、研究者らによると、現在は、同じような一連の症状は他の癌サバイバーにも認められることが明らかとなっている。化学療法後の認知機能に関する初期の研究では、化学療法による認知的変化があるサバイバーは17%から75%まで幅があると推定されていた。

研究者らは、化学療法の前と後の両方で癌患者の認知機能測定を開始した時、化学療法前に20~30%

の患者は彼らの年齢や教育水準から予想される認知能力より低いことが判明し驚いた。その後の研究でも同様の結果が相次いで示されている。

「これは癌生物学の側面が認知機能に影響を与えているか、または軽度な認知的変化と癌の発症に対してまだ認識されていない共通のリスク要因があることを示唆しています」と、スローンケタリング記念がんセンターでケモブレインの研究をしている Dr. Tim Ahles 氏は述べた。

「化学療法以上に複雑な問題です。化学療法のみで癌治療を受ける患者はほとんどおらず、他の治療も認知機能の変化を理解するうえで同様に重要かもしれません」と Ahles 氏は付け加えた。

### 脆弱性が増す

例えば、動物実験や画像研究のエビデンスによると、ホルモン受容体陽性の乳癌治療に広く用いられている**タモキシフェン**は認知機能や脳の他の機能に障害を与えるかもしれないことを示している。さらに、いくつかの研究は、**ゴセレリン**や**リュープロリド**といったホルモン剤は前立腺患者の認知に悪影響を与えるかもしれないことを明らかにした。

MRI を用いた複数の研究は、化学療法を行った患者の構造的な脳の**異常**を特定した。PET を用いた**研究**では、5年から10年前に化学療法を受けた乳癌サバイバーは、化学療法を受けていない対照被験者と比較して、短期記憶作業を行うのに多くの脳を使っていた。つまり化学療法を受けた乳癌サバイバーの脳は作業を完了するためにより活動しているという徴候である。

ダートマス医科大学の Ahles 氏らによる予備的**研究**

結果は、アルツハイマー病のリスク増加に関連する ε4 と呼ばれるアポリポタンパク質 E 遺伝子 (APOE) の一種あるいはアレル (対立遺伝子) は、ケモブレインに対して脆弱になった遺伝子マーカーであるかもしれないことを示している。乳癌とリンパ腫の長期サバイバー 80 人が参加したこの研究は、最低でも 1 つの ε4 アレルを保有する患者は ε4 アレルを持たない被験者に比べて、視覚的記憶と空間能力の標準検査スコアは有意に低く、精神運動機能スコアは低い傾向であった。

Ahles 氏らのチームは、現在、癌に関する認知的変化の発症における遺伝子多型の役割を調査する大規模研究のデータ解析を行っている。また、患者の細胞が化学療法によって損傷した DNA を修理する能力が低下している場合にケモブレインのリスクが高いという仮説の研究も行っている。

UCLA のジョンソン総合がんセンターの Dr. Patricia Ganz 氏は、コントロール不良の炎症がケモブレインの原因かもしれないと考えている。「認知障害を持つ私たちの乳癌サバイバープログラムの患者の多くが、疲労感、睡眠障害や抑うつ症状をもっています」と彼女は述べた。「私たちの仮説は、免疫システムを管理する遺伝子多型によって一部の患者は一連の症状に対して脆弱化してしまうというものです」

手術、放射線、化学療法や免疫療法などの癌治療の多くは炎症を増加させ、その炎症は治療後も消散しないこともあると Ganz 氏は付け加えた。「炎症と癌関連の疲労に関わる **インターロイキン-1** と **インターロイキン-6** をコードする遺伝子の特定の一塩基変異多型と、治療後の疲労との関連性を明らかにしました」と彼女は説明した。「私たちの研究は、免疫調整の乱れが認知障害の発症に関連しているかどうかを調査することです」

## ケモブレイン治療の研究

ケモブレインの治療研究はまだ非常に初期段階である。Ganz 氏は乳癌サバイバーのリハビリテーション方法の予備的試験を始めている。いくつかの **エビデンス** では、中枢神経系を刺激する薬剤は認知に対する悪影響を抑制するかもしれないことを示している。

ロリーさんは興奮剤の Adderall (**デキストロアンフェタミン**と**アンフェタミン**) を服用することで多少の改善が得られた。また、運動や十分な睡眠をとることが頭を冴えた状態にする助けとなることにも気づいた。

ケモブレインの一番大変な点は、目に見えないことだと彼女は語った。「元気そうに見えると、調子がよいと思われてします。しかし私の脳はまだ不調です。」

NCI の **癌サバイバー** 室長の Dr. Julia Rowland 氏は、この新たな研究によって治療中や治療後に多くのサバイバーに影響を及ぼす認知問題に対する関心と科学的理解が高まってきていることに勇気づけられている。「癌に起因する記憶や思考の問題が呈している本当の課題は、理解が不十分であり、サバイバーからの報告がしばしば取り上げられないことです」と Rowland 氏は述べた。「これらの研究結果は、認知問題 (特に治療後) を改善するために何が出来るかを医療関係者に尋ねる権利をサバイバーに与えるはずですよ」

画像原文参照

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/032409/page8>

【画像 1】

人間の脳のこの画像は、2 人の神経学上の違いを示すために色と形を用いている。不鮮明な脳の前頭部は複雑な思考と関係している。(画像提供はロサンゼルスのカリフォルニア大学の Arthur Toga 氏)

— Eleanor Mayfield



『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3月24日号

監修者名 榎本 裕 (泌尿器科)

林 正樹 (血液・腫瘍科)

中村光宏 (医学放射線/京都大学大学院医学研究科)

原 文堅 (乳腺科/四国がんセンター)

顧問 古瀬 清行 (JMT0: 日本・多国間臨床試験機構)

久保田馨 (呼吸器内科/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。

※4月より「がん翻訳ネットワーク」は以下に移行しました。

**一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ**