

## ■特集記事

「臨床試験結果が疑問を投げかける前立腺癌検診の価値」

## ■癌研究ハイライト

- ・遺伝的研究が黒色腫に対する新たな治療法の可能性を示す
- ・膵臓癌では酵素療法よりも化学療法で生存期間が延長
- ・デノスマブは前立腺癌治療中も骨強度を維持
- ・ウエイトリフティングによって乳癌後のリンパ浮腫症状が軽減する
- ・西アフリカの女性では乳癌の大多数が予後不良

## ■特別レポート

「癌治療において、ヘッジホッグと呼ばれる標的を攻撃する」

## ■スポットライト

「緩和ケアにおける苦悩と前進」

## ■クローズアップ

「がんに対する陽子線治療:新技術の概要」

## ■FDA 最新情報

「FDA、治験薬入手の新規則を制定」

# 特集記事

## ■臨床試験結果が疑問を投げかける前立腺癌検診の価値

前立腺特異抗原 (PSA) 試験による前立腺癌の検診がこの 30 年間に広く行われるようになり、障害性がなにも関わらず前立腺癌と診断されて治療を受ける男性患者が大量に発生していることが、今回の研究で明らかになった。前立腺癌の診断数の急激な上昇は、特に若い男性で起きており、50~59 才では 3 倍以上、50 才以下では 7 倍となっている。この研究は 8 月 31 日、Journal of the National Cancer Institute (JNCI) 誌の電子版で発表された。

PSA 検診は、よく言われる前立腺癌の著しい“過剰診

断”につながるが、これは目新しいことではない。今年発表された 2 つの臨床試験の結果では同じ結論が指摘されている。しかし、今回新たに発表された研究では、本問題の範囲をより現状のままの背景で評価しており、PSA 検診が導入されて 30 年間に、この検診方法がなかったときよりも約 130 万人も多くの男性が前立腺癌と診断されており、結果的に命が助かった男性は非常に少ないと結論づけている。

本研究の共著者であるダートマス医科大学の Dr. H. Gilbert Welch 氏によれば、今回得られた知見から、

PSA 検診に関連した明確な集団効果が示されており、これは臨床試験でみられたような単なる理論的な問題ではない。

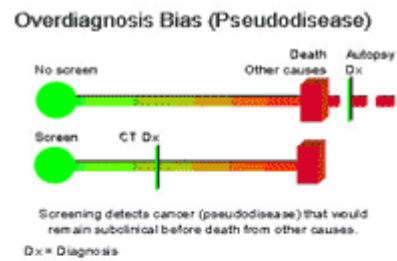
この研究を実施するために、Welch 氏と共著者のコネチカット大学医学部の Dr. Peter C. Albertsen 氏は、NCI の *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) プログラムおよび米国国勢調査から、前立腺癌の年齢別の発生率と 1986~2005 年に診断された患者が受けた初期治療に関するデータを入手した。

基準の年が選ばれた理由は、1986 年が *New England Journal of Medicine* 誌に PSA 検診に関する影響力のある研究結果が発表された前年だったからである。翌年、前立腺癌の発生率は 10% 増加した。“SEER プログラムで、前立腺がんがこれ程増加したことはそれまでには無く、検診が広く行われはじめたことが強く示唆されます。”と著者らは説明した。

130 万人も増加したと推定される前立腺癌患者の中で、100 万以上の男性が、手術、ホルモン治療、放射線治療といった明確な治療を受けた。しかし、「治療の恩恵について最大限楽観的な仮定をしたとしても、この約 100 万人の男性の圧倒的多数は、早期診断から恩恵を受けたわけではない」と著者は述べている。

ボストンのベスイスラエル・ディーコネス医療センターの Dr. Marc Garnick 氏によると、この結果は、“過剰診断”という言葉がこの問題に対する適切な表現ではない可能性を示しているという。「PSA 検診にもとづいて患者を診断することは 100% 妥当であると思われるが、問題は多くの男性が過剰な治療を受けていることにある」と Garnick 氏は述べた。カルフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)、泌尿器科部長である Dr. Peter Carroll 氏もこの点には同意しており、「最初に診断されたときに患者は前立腺癌を肺癌や膵臓癌と同じようにみてしまい、より致命的な癌との区別をしていない」と述べた。さらに、「このような見方を患者と臨床医の頭から消し去り、前立腺癌はすぐに治療を受けなくても扱える疾患であることを理解させる必要がある」と述べている。

ベスイスラエル医療センターと UCSF では、PSA 検診を受け、年齢、生検標本による癌の程度、グリーソンスコア(腫瘍の潜在的侵襲性指標)、他の要因に基づいた本疾患の進行に関してリスクが低いと考えられる男性では、積極的な観察を選択する人が増加している。この積極的な観察では、症状を注意深く観察し、来院して定期的な生検を受けることで疾患をモニターする。



過剰診断は、検診で癌が見つかったがそれが致命的でなかった場合に発生する。時に疑似疾患ともよばれ、腫瘍があってもそれ以外の原因で亡くなることが起こる。検診でそのような腫瘍が見つかって切除した場合、一見うまく治療できたようにみえ、検診で病変を検出したが実際にはそれが致命的ではなかった場合でも、その検診が有効であったようにみえる。

しかし、積極的な観察でさえ、定期的な生検を要することをはじめ、ある人が癌と診断されるという社会的インパクトに至るまで重大な意味合いがあり、PSA 検診を初めて行う前に教育と対話が必要であると、Welch 氏は述べている。

さらに、「PSA 検診を受ける男性は、十分な情報をもって説明を受けた上で、検診の危険性を受け入れ、比較的小さくても検査の恩恵を受けることを希望し、検診の過程で発生し得る副作用を全て受け入れた患者であるべきである」と述べた。

同時に、前立腺癌の致死率が 1993 年以来、40% 低下し、部分的には PSA 検診のおかげである可能性が高いことも述べておく必要がある。NCI が実施し、昨年発表された **モデル試験** から、PSA 検診がこの致死率の減少の約 70% の原因であり、これは検診によって本疾患が発見される病期が早まったためであることが示唆された。そして、前立腺癌の検診に関する臨床試験で **最近発表された** 2 つのうちの 1 つはヨーロッパで実施されたが、PSA 検診が前立腺癌の致死率に関してわずかに効果があることが示唆された。しかし同試験では前立腺癌による死亡を 1 人阻止するには、1,400 人以上の男性が検診を受け、50 人近くが治療を受ける必要があると推算している。

Welch 氏と Albertsen 氏による JNCI に発表された試験に関連した **論説** では、米国癌学会の主席医学専門家である Dr. Otis Brawley 氏が、「この論文の結果および前立腺癌検診と予防に関する臨床試験から得られた最近の結果から、われわれが学会として行ってきたことと行いつつあることについてよく考える必要がある」と述べ、広く行き渡った PSA 検診に関して厳粛な見方を示している。

—Carmen Phillips

Journal of Clinical Oncology 誌より

8月31日付で Journal of Clinical Oncology 誌電子版に掲載された研究により、前立腺癌診断後に治療を延期することで前立腺癌の死亡リスクが上昇することはないとする先行研究結果が裏づけられた。本研究は、前立腺がんと診断された3000人以上の男性を対象として1986年～2007年に実施された。初期診断後に治療延期を選択した男性は10%に過ぎなかったが、7年にわたる経過観察後も約半数がまだ根治治療を受けていなかった。また、治療を延期した男性の前立腺癌による死亡率は、即時治療を選択した患者と比較してほぼ同様であった。

## 癌研究ハイライト

### ◆遺伝的研究が黒色腫に対する新たな治療法の可能性を示す

皮膚癌の一種である黒色腫(メラノーマ)の遺伝子変化を調べたところ、5例のうち1例程度に、ERBB4遺伝子の変異が生じている可能性が明らかになった。研究者らは、この変異が癌に寄与しており、同時にこの変異を標的とする治療に対して腫瘍に感受性をもたせていると考えている。こうした薬剤の1つラパチニブ(タイケルブ)は、数種の乳癌に使用されているが、実験ではERBB4遺伝子の変異を有する細胞の増殖速度を抑えることが確認された。

Nature Genetics 誌9月号に掲載されたこの試験は、米国国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)および米国国立癌研究所(NCI)の研究者が進めている取り組みの一部であり、黒色腫の生物学的特徴の検討、および新たな治療対象となりうる標的の同定を目的としている。NCI 癌研究センター外科部長である Dr. Steven Rosenberg 氏は、今回の研究を率いた一人であり、転移性疾患の患者より採取した組織を提供した。

NHGRI の Dr. Yardena Samuels 氏らは、79 の標本を用いてチロシンキナーゼの遺伝子ファミリーの遺伝子配列決定を行い、このうち19%にERBB4遺伝子の変異を認めた。チロシンキナーゼは、細胞増殖の制御を助けるタンパクであり、このタンパクに変異が生じると、癌の発生につながる可能性がある。研究者が変異を有するキナーゼに関心をもつのは、このような

キナーゼがイマチニブ(グリベック)のような成果が得られた薬剤の基礎となってきたからである。

ラパチニブは、癌関連遺伝子を標的としており、ERBB4 遺伝子に変異を有する細胞を消滅させた。「ラパチニブは、この変異を有する細胞を特異的に消滅させ、この変異が認められない細胞には影響しない」と Samuels 氏は述べた。「今回の結果は、われわれが、かなりの割合の黒色腫にとって弱点となりうる標的を見つけ出したことを示唆している。」

Rosenberg 氏は、患者に対する治療戦略を念頭に計画された試験を率いる予定であるが、「どのようなチロシンキナーゼ阻害剤も単独では、患者に劇的な効果を及ぼす可能性は低いとみられる」と注意を喚起している。しかし一方で、「今回の試験は、基礎科学が患者の治療に応用された洗練された一例であり、基礎研究の課題を追求することにより、われわれは、患者にとって重要な治療につながるであろう知見を明らかにすることができた」とも述べている。

今年の初めに、この試験責任医師らは、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)ファミリーを対象とした類似の研究結果を発表した。研究者らは、「この試験で得られた知見は、MMP 変異を有する腫瘍について、その治療法を明らかにしようという努力の成果である」と述べている。

## ◆膵臓癌では酵素療法よりも化学療法で生存期間が延長

進行した膵臓癌患者を対象に、酵素療法群を試験群として**ゲムシタビン**ベースの化学療法との比較を行った臨床試験が実施された。化学療法群の平均生存期間は、酵素療法群よりも9.7カ月長かった。この試験は、「生存期間を評価項目とし、初めて逆症療法(慣習的療法)と代替療法プログラムの検討を行った対照臨床試験」の1つであった、とコロンビア大学所属の著者は述べている。この試験**結果**は、Journal of Clinical Oncology 誌 8月17日号に掲載された。

この試験は1998年にランダム化比較試験として開始されたが、試験参加者があまり集まらず、2001年に試験デザインを対照観察の形に変更した。1998～2005年の間に登録された人数は化学療法群で23人、試験群で32人であった。

化学療法群の患者には、彼らの担当医が選択したス

ケジュールで治療が行われた。試験治療群にはゴンザレスレジメンが用いられた。このレジメンは、患者に膵酵素の錠剤および栄養剤を服用させ、有機食品による厳格な食事療法に加えて、解毒プログラムを実施するものである。治療開始後の平均生存期間は、実験群で4.3カ月、化学療法群で14カ月であった。

NCIの補完代替医療局所長であるDr. Jeffrey D. White氏は、この報告について「ランダム化比較試験が行えない状況を考えると、今回の試験はできる限り高い厳格性をもった分析を可能にした優れた試みである」と述べている。「この試験では、同一の試験参加基準を満たす同時対照を置き、ランダム化を行わないことにより有意なバイアスが生じた場合、これを許容できるかどうかチェックする統計手法を用いた。今回の試験と同様にランダム化が困難な他の試験にとっても、優れた方法である」とも述べている。

## ◆デノスマブは前立腺癌治療中も骨強度を維持

大規模プラセボ対照臨床試験の結果から、前立腺以外に転移がなく、一般的な前立腺癌治療を受けている男性にモノクローナル抗体デノスマブを投与したところ、骨密度(BMD)が増加し、骨折リスクが低下したことが明らかになった。この試験**結果**は、New England Journal of Medicine 誌 8月20日号に掲載された。

**Hormone Ablation Bone Loss (HALT) 試験**は、非転移性の前立腺癌に罹患し、骨折リスクを高める可能性のあるアンドロゲン除去療法を受けている約1500人の男性を対象に実施された。この試験では、無作為割り付けが行われ、デノスマブを6カ月ごとに2回投与した群では、腰椎(背中下部)のBMDが5.6%上昇し、プラセボ群では、同じ腰椎のBMDに1%の低下が認められた。デノスマブは、頸部および臀部など他の部位でも骨密度を増加させた。

「デノスマブ群にみられた有益な効果は、治療開始後1カ月という早い時期から認められ、3年間持続したことから、信頼性が高いとみられる」と試験責任者であるマサチューセッツ総合病院のDr. Matthew R. Smith氏は述べている。

デノスマブはRANKLと呼ばれる分子を標的として開発された初の薬剤であり、この分子は、骨を破壊する

破骨細胞を活性化させる作用を有する。この薬剤は、**ビスフォスフォネート**など、現在骨粗鬆症や骨損失の治療に使用されている他の種類の薬剤とは、異なる作用機序を有する。

この試験結果は、デノスマブに複数の適応を承認すべきか検討を行うFDA諮問委員会の開催と同時期に発表された。この委員会は、非転移性前立腺癌治療のためアンドロゲン除去療法を受けている男性に、骨損失の治療薬としてデノスマブを使用することについては、その承認に賛成したが、骨損失予防のための使用には反対している。その理由は、デノスマブを使用した複数の臨床試験により、わずかではあるが、皮膚や尿路の感染症リスクが上昇する可能性があることが認められたためである。

NCI癌研究センターの腫瘍免疫学・生物学研究室に所属し、FDA諮問委員会の投票委員でもあるDr. James L. Gulley氏は、「アンドロゲン除去療法を受けても、骨折リスクを高めるほどにはBMDが低下しない患者もいる」と説明した。同氏は「委員会全体としては、さらに安全性データが得られるまでは、BMD低下予防を適応とすることは推奨できないという空気が感じられる」と述べている。

## ◆ウエイトリフティングによって乳癌後のリンパ浮腫症状が軽減する

多くの乳癌体験者がリンパ浮腫を発症する。リンパ浮腫は上腕や手に生じる不快な腫脹(むくみ)で、時に痛みを伴い、患者を衰弱させ、外観を損なうこともあるが、治療法はない。従来、乳房手術後には重い物を持ち上げたり動作を繰り返したりすることを避けるように推奨されてきた。これに反し、現在までに行われた大規模なランダム化比較対照試験では、ゆっくりとした段階的なウエイトリフティングによって腕の腫脹の発症が増加することはなく、安全と考えられることが示されている。ウエイトリフティングを行っていた女性は体力の改善がみられ、リンパ浮腫症状も大幅に軽減すると本研究の著者らは述べている。

本研究は 8 月 13 日発行の New England Journal of Medicine 誌に発表されており、ペンシルバニア大学アブラムソンがんセンターの助教授で運動生理学者の Dr. Kathryn H. Schmitz 氏による統括で行われた。研究者らは、プログラムが幅広く採用されることを目的として、YMCA などの地域のフィットネスセンターで実施するように本介入研究をデザインした。

女性 141 人の半数がウエイトリフティング群に無作為に割り付けられた。これらの女性は地元のフィットネスセンターに参加し、そこでトレーナーが有用な運動を教えて継続的に監督し、1 年にわたってリンパ浮腫の発症をモニタリングした。対照群に割り付けられた女

性は、現状レベルの運動を維持した。対照群患者は、リンパ浮腫発症に対して受けた治療回数がウエイトリフティング群患者よりも著しく多かった(195 回対 77 回)。

ヒューストンのテキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの Dr. Wendy Demark-Wahnefried 氏は本研究を、「ウエイトリフティングによる介入治療を支持する現在あるエビデンスに大きく貢献するものであり、(監督下でのウエイトトレーニングの)安全性についてより確実なものにした」と評価している。さらに、「幅広い職業レベルや教育レベルの女性と非白人女性を含めたことで研究結果は広く一般化できるものであると示唆され、(リンパ浮腫を発症することの最も多い)貧困層では特に価値があるかもしれない」と述べている。

「本研究によってリンパ浮腫に対する理解が深まり、問題になっていたこの癌治療効果に、期待できる重要な管理戦略が加わった。この研究で用いられたリンパ浮腫の評価方法は、リンパ浮腫を早期発見して慎重にモニタリングすることを目的として、発症リスクのある女性の治療に携わる医師に浸透するであろう」と NCI 癌生存者室のシニア・プログラム責任者、Dr. Noreen Aziz 氏は述べている。

## ◆西アフリカの女性では乳癌の大多数が予後不良

西アフリカの女性における乳癌の型の分布を分析した結果、大多数の腫瘍はトリプルネガティブ腫瘍であり、さらにそれらは基底様型(正常な基底細胞に乳房の遺伝子特性が類似)または未分類のいずれかであることが判明した。本研究はシカゴ大学の Dr. Olufunmilayo Olopade 氏によって統括され、8 月 24 日発行の Journal of Clinical Oncology 誌に発表された。

乳癌はさまざまな型に分類され、それぞれ異なる予後を伴う。トリプルネガティブ乳癌はホルモン受容体と HER2 タンパクの両者に欠け、予後が悪く、アフリカ系米国人女性で不均衡に多くみられる。

研究者らは、西アフリカ人は「多くのアフリカ系米国人

の創始者集団である」と説明しており、1996 年～2007 年に西アフリカの 6 つの地域で乳癌の女性 507 人から採取した組織標本の検査を実施した。

エストロゲン受容体陽性(予後が良い)の乳癌の割合は、西アフリカの女性で 25%に過ぎなかった。西アフリカの cohort 研究と同じ年齢分布のアフリカ系米国人女性の集団では、エストロゲン受容体陽性の腫瘍は 55%と予想される。

「白人、アフリカ系米国人女性、アフリカ先住民の間で(みられる乳癌の型による分布の違い)は、環境曝露と遺伝的背景の両方が乳癌の型を決定することを示唆している」と著者は結論している。

さらに、トリプルネガティブ腫瘍が必ずしも基底様型に分類できるわけではないことが研究から明らかになった。つまり、基底様型乳癌でみられる分子マーカーをもたない、悪性度の低い未分類のトリプルネガティブ腫瘍が存在するということである。これらの未分類の

腫瘍は、VEGF と呼ばれるタンパク質を発現させるかどうかに基づいて 2 つのグループに分けることができると考えられる。これら 2 つのグループは異なる腫瘍の悪性度パターンも示しており、治療に対して意味を持ちうることに著者は言及している。

### Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 誌より

9月1日発行の Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 誌に発表された研究では、アフリカ系米国人は膵臓癌で死亡する可能性が白人より有意に高く、喫煙や肥満など、膵臓癌の既知のリスク因子をすべて調整した後もその傾向は変わらないことが判明した。これらのデータは、未知の遺伝的リスク因子、環境曝露または遺伝子と環境との相互作用がこの健康上の差異において重要な役割を果たしている可能性のあることを示唆している。「われわれのデータからは何がこのような差異を生じさせているのかは説明できない。しかし、黒人が白人より高い割合で膵臓癌を発症して死亡する理由を研究者が探究し続けることを後押しすると期待している」と筆頭著者であるワシントン大学(セントルイス)の Dr. Lauren Arnold 氏は、付随する報道発表で述べている。

## 特別レポート

### ■癌標的治療ーヘッジホッグと呼ばれる標的を撃つ

新しい抗がん剤を人において初めて試験を行う際の主目標は、薬剤が安全で有望であるかを判断することであり、患者が劇的反応を示すことは稀である。そのため、先週発表された待望の臨床試験において、試験薬が治療不可能な皮膚癌の患者に有用であると示されたことは、患者にとっても研究者らにとっても喜ばしい報告であった。

本経路は、胎児が発育するのに必要不可欠な細胞内相互作用のカスケードであるヘッジホッグシグナリング経路の阻害を狙った薬物の試験である。本経路は、大部分の成人組織では休止する傾向にあるが、ある種の癌では不適切に活性化している。この重要な経路が不正に活性化された時に停止させる目的で、多くの企業が**実験的なヘッジホッグ阻害剤**を製造している。

本経路を活性化させる変異は基底細胞癌では一般的にみられるものであり、本試験では、この疾患では、基底細胞癌が既に拡大していたか、きわめて浸潤性が高かったため外科手術はもはや選択肢にないという、

この疾患ではきわめて稀な症例の 33 人を登録した。しかしながら、この患者群のうち半数の患者がこの試験薬による治療に反応を示し、一部の患者では劇的に効果が認められた。

「この効果を確認できたのは素晴らしいことでした。というのは大部分の第 1 相臨床試験では正しい投与量を得ると薬物動態を知ることのみが目的だからです」とトランスレーショナル・ゲノム研究センター (TGen) の試験責任医師 Dr. Daniel Von Hoff 氏は述べた。「これは何か本当に特別なものであり、われわれはさらに詳しく知りたいと思っています。」

患者に投薬を開始してから一部の腫瘍は縮小し始め、副作用は管理が可能であったと先週 New England Journal of Medicine (NEJM) 誌で研究者らは**報告した**。試験薬 (GDC-0449 として知られる錠剤) は一部の患者では作用しなくなったが、他の患者は 20 ヶ月以上服用したと共著者であるジョンズホプキンス・キンメルがんセンターの Dr. Charles M. Rudin 氏は報

告した。

## 新たな選択肢

「この試験にとりわけ期待を寄せた理由は、実際、われわれには進行性の基底細胞癌患者に提供する薬がほとんどなかったからです」と Rudin 氏は続けた。「われわれは今回忍容性が高く、かなり頻繁に患者に臨床効果を誘導できる薬を得ることができました。」

ジョンズホプキンスと TGen に加えて、デトロイトのウェイン州立大学カルマノス癌研究所で治療が行われた。本試験は本薬を製造しているジェネンテック社主催であり、当社はこの稀なタイプの進行性皮膚癌患者を対象として第 2 相臨床試験を開始している。

本薬は、髄芽腫という脳腫瘍のある小児および若年成人でも試験が行われている。NEJM における第 2 の報告では 26 歳の転移性髄芽腫患者の症例で GDC-0449 に対して著しいが一過性の臨床反応を示したことが述べられている。投薬開始の数週間以内に、当患者は寝たきりでかなりの痛みのある状態からまったく痛みがなく運動できる状態まで回復した。残念なことに、最終的には疾患が進行して患者は死亡した。

「当初のスキャンでは素晴らしい結果で、この患者のような進行した疾患では本当に劇的な回復でしたが、その回復はまったく一過性のものでした。確かに、基底細胞癌の大多数の反応は、それより持続するとみられます。」と Rudin 氏は語った。

本報告書に付随する論説の共著者であるミシガン大学総合がんセンターの Dr. Andrzej Dlugosz 氏はその結果を「きわめて画期的」と称した。同氏は 2 件の報告により次代の癌治療の展望が明らかになったと指摘した。

同氏は、その結果をさらに大規模な試験で確認する事が必要であると述べ、分子標的抗がん剤でしばしば起こるように、なぜ一部の患者がその試験薬に耐性を引き起こすのかを解明することが重要であると述べた。(髄芽腫の男性患者について薬剤耐性のメカニズム解析は先週サイエンス誌電子版に掲載された。)

## 3 つの戦略

Dr. Von Hoff 氏は、今年前半に開催された米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会で、試験参加した少数の患者における結果について報告し、そこで氏は「ヘッジホッグ経路は癌研究において最も画期的で将来性のある標的の 1 つである」と語った。

同氏はその際に、ヘッジホッグ阻害剤が癌治療に役立つ点を 3 つにまとめた。その 3 つとは、ヘッジホッグ経路により促進される腫瘍を標的とする、従来の薬剤送達を改善する、腫瘍を生じる可能性のある稀な細胞群を攻撃する手段を提供する、である。

ヘッジホッグ経路は、胎児の発達において重要である一方、ある種の自己再生細胞(癌の幹細胞とも呼ばれる)でも活性化するとみられ、ある種の癌の発現に重要であると一部の研究者らは信じている。多くの研究者らは、ヘッジホッグ経路を阻害することにより、これらの細胞を不活化する構想を探究している。

ヘッジホッグ阻害剤は、腫瘍周囲の局所環境を変化させることで、従来の抗がん剤を増強する作用もあるとみられている。5 月に英国の研究者らは IPI-926 と呼ばれるヘッジホッグ阻害剤が化学療法薬と一緒に投与された際にマウスの膵臓腫瘍に化学療法薬が到達するのを助けたと報告した。併用治療を受けなかったマウスに比べて、併用治療を受けたマウスは経過良好であったと同研究チームはサイエンスで報告した。

「膵臓癌研究の団体間では、ヘッジホッグ阻害と、膵臓腫瘍に対する薬物送達改善能および最終的には延命の可能性について多大な関心があります」とインフィニティ・ファーマスーティカルズで IPI-926 を開発したチームを主導する Dr. Margaret Read 氏は述べた。

さらに、「科学界では、ヘッジホッグ阻害剤は基底細胞癌に効くだろうという期待が以前から大きく、その一つが効いたということがわかったのは素晴らしいことです。現在の大きな疑問は、果たしてこの阻害剤は他の何に効くのかということです」とも述べている。多くの癌でのヘッジホッグ経路の重要性を示唆する前臨床データに基づき、氏の研究グループと他の研究グループはさまざまな腫瘍でヘッジホッグ阻害剤の試験を行っている。

基底細胞癌と髄芽腫に加えて、ジェネンテック社は、ヘッジホッグ経路が活性化している可能性があるが、ヘッジホッグ経路で変異が発現しているとは考えにくい大腸癌および卵巣癌のような癌においてヘッジホッグ阻害剤の試験を行っている、同社の医学責任者であり基底細胞癌の論文の共著者である Dr. Josina Reddy 氏は語った。

最終的に、ジェネンテック社は進行中の臨床試験結果に基づき、局所進行性および転移性基底細胞癌の症例に対する治療として GDC-0449 に対する承認を求める計画を立てていると彼女は言い添えた。

一方で、最近の研究で認められた劇的効果により、抗

がん剤開発への比較的新しい手法の展望が描かれていると Rudin 氏は告げた。

「われわれは、疾患に重要な関わりをもつ分子生物学を標的治療の開発につなげ、効果がみられそうな患者に対して試験治療を行います」と彼は述べた。

【画像下文訳】GDC-0449 を用いて治療を受けた髄芽腫の男性患者の PET (ポジトロン放出断層撮影) スキャン。スキャン A (左側) は治療前の患者を示す。スキャン B (真中) は GDC-0449 を投与して 2 ヶ月後に劇的な腫瘍の縮小を示すが、1 ヶ月後のスキャン C (右側) では癌は進行した。(New England Journal of Medicine 提供図 ©2009)

## スポットライト

### ■緩和ケアにおける苦悩と前進

バージニア州立大学 (VCU) の医療センターでは 3 年目の研修医と看護師の有志が『心配り訓練 (Mindfulness training)』という新たな試みに取り組んでいる。瞑想を取り入れた 3 カ月間の試験的なトレーニングは、命の終わりを迎えようとしている患者との接し方に役立つようにと作られている。

「終末期医療における感情面の問題にもっと意識を向けるように臨床医らを訓練しています。われわれの目的は、患者やその家族が感情的に不安定である時期に心理社会面での必要に臨床医が応える能力を高めることです」と、このプログラムのリーダーで、VCU の Social and Behavior Health 部門の Dr. Amy Sullivan 氏は述べた。

Our goal is that all patients newly diagnosed with serious cancer will be seen simultaneously by the treating oncologist and a palliative care interdisciplinary team.

—Dr. Diane Meier

われわれの目標は、治療困難な癌であると新規に診断を受けたすべての患者が、癌専門医による治療と専門家合同チームによる緩和ケアを同時に受けるようになることである。

—Dr. Diane Meier 氏

VCU のマッセーがんセンターの癌専門医で、緩和ケアプログラムのリーダーでもある Dr. Thomas Smith 氏は、医師と患者のコミュニケーションを改善することも目的の一部であると加えた。Smith 氏は「医師は、

患者の訴えを約 17 秒でさえぎってしまう」と述べる。

コミュニケーションを改善することは重要である。医師と患者のコミュニケーション不足は、治療成績を悪くするとともに、終末期でのより積極的な治療の実施に結びついていることが試験で明らかになっている。

このような訓練プログラムは緩和ケアの発展においては小さな 1 歩にすぎない。緩和ケアの成長と変化は、特に腫瘍学においては顕著であって、この分野では、高齢化による発癌率の増加で緩和ケアの必要性が高まると予想される。今日では、緩和ケアは Institute of Medicine (米国医学研究所) および WHO (世界保健機関) により医学的専門分野として価値と重要性が認められている。緩和ケアにより、患者とその家族の治療に対する満足感だけでなく患者の症状や QOL も改善されることが示されている。去年発表された緩和ケアに関する最も大規模試験では、緩和ケアによる著明な費用削減効果が示されたが、その一端は、集中治療室における治療頻度が減ることにあつた。

「このようなデータや認識があっても、緩和ケアが可能かどうかやその役割は病院によってさまざまであり、また病院の規模によっても緩和ケアプログラムに対する資金はまだ限られています」とニューヨーク州のマウント・サイナイ医療センターで最先端緩和ケアセンター (CAPC) の所長である Dr. Diane Meier 氏は述べた。それでもこの 10 年で緩和ケアの分野は大きく成長し、この成長が希望となっている。

「われわれの目標は、深刻な癌との新規診断を受けたすべての患者が、治療を行う癌専門医と緩和ケアの専門家合同チームによる治療を同時に受けることです。患者が診断、病気によって起こる症状、治療の副作用



のすべてについて、可能な限り良好な QOL を保って対処できるように助けること、これこそが、「同時ケア」コンセプトであり、緩和ケアの最良で最も適切な形です。しかしながら、ここまでたどり着くには時間がかかるでしょう」と彼女は述べた。

## 誤解の一扫

緩和ケアが医療行為として浸透するにはたくさんの障壁があるが、おそらく最も大きなものは未だに緩和ケアがホスピスや終末期医療としばしば全く同一視されていることであろう、と NCI の癌予防部門の緩和ケア研究のリーダーである Dr. Ann O'Mara 氏は述べた。例えば、最近 5 年間の間に、メイヨークリニックに緩和ケアの相談窓口へ受診に来た患者について調査を行うと、緩和ケアに対する全紹介患者数は増えているが、癌患者が緩和ケアを紹介受診してから死亡するまでの時間は、33 日から 11.5 日と半分に短縮していた。包括的な緩和ケアプランを作成するのに 2 日ほどしかなかったと、この研究の著者は述べている。

フィールドレポートにあるように、この誤解を一扫するにはたくさんの厄介な問題がある。医学部でのトレーニングがないことがひとつであるが、これについては、改善傾向にあることが研究により示されている。他の問題として、癌専門医が診察に割ける時間が短いことや、保険診療支払いの問題などがある。

コミュニケーション不足というのもある。「緩和ケアチームが癌専門医、研修医、フェローにその有用性をいかにわからせるかにかかっています。「われわれはあなた方が対応に苦慮している症状や問題を抱えている患者のケアをお手伝いするために存在する」ということをわからせるのです。予後が良好な患者であったとしても、多くの症状、心理学的問題、精神的問題があるかもしれません。そのときに緩和ケアサービスはこういった問題をうまく取り扱うことができます」と O'Mara 氏は述べた。

## 形勢の変化

「そうは言っても、状況は緩和ケアに好意的に変化してきています。癌専門医およびその他の臨床医の間での緩和ケアに対する評価は、以前と比べて現在が最も高くなっています。メイヨークリニックのデータにもかかわらず、全国的な傾向としては、病気の経過中より早期に緩和ケアへの紹介が行われるようになってきています」と Meirer 氏は述べた。

VCU や Mt.Sinai のような 10 年以上にわたって緩和ケアの最前線にいる施設においては、緩和ケアというものが医療スタッフに浸透し、懸命に取り組み、成功し

ている。

Smith 氏を含む VCU の癌専門医 4 名はホスピスまたは緩和ケアの認定医である。緩和ケアのコンサルトは、われわれの癌治療に深く入り込んでいる。緩和ケアを始めたころは、しばしばホスピスに紹介される直前になってコンサルトを受けていた。現在では、病気や治療でひどく苦しんでいる患者や院内でまさに死に向かっている人のケアを行っている」と Smith 氏は語った。

それにもかかわらず、どの程度、緩和ケアを患者に提供できるかについては、癌専門医の習熟度曲線がある。緩和ケアプログラムがコンサルトとして運用されているという事実が一部関係しているようだ。

コンサルトとしてのわれわれの目標は、われわれを紹介した癌専門医が、われわれにどのように関わるように求めるか、によって決められる。コンサルトを求められたら、緩和ケアチーム、すなわち専門看護師、心理カウンセラー、ソーシャルワーカー、マッサージ療法士、他のメンバーを含む専門家合同チームが患者と面会し、癌専門医に提言を行う。

緩和ケアスタッフがコンサルトとしての役割を逸脱しないようにすることが重要である、とテネシー州ノックスビルから 20 マイルほど離れたところにある地域病院であるブラウント記念病院で緩和ケアプログラムを統括する癌専門医である Dr. John Cowan 氏は主張する。

「治療している医者が、緩和ケアの必要性や他の選択肢についてのディスカッションに加わってほしい。もし彼らが関心を持たなければ、われわれの提言に従うこともないでしょう。」と Cowan 氏は述べた。

より大規模な大学附属病院のように、ブラウント記念病院での緩和ケアプログラムも、2000 年に導入されてからかなり成長している。現在、緩和ケアチームは、よりケアに深くかかわっているが、もっと早い時点でのケアに根付くようにと奮闘を続けている、と Cowan 氏は述べた。

その葛藤の一部は、(エビデンスが示唆するところでは普遍的な問題であるが)患者に由来していると言っているかもしれない。患者は自分の病気を治癒させることから外れる話に抵抗を示すことが多い。「患者は病気を治療することに重きをおいており、症状や他の問題を過小評価しがちである」と Cowan 氏は認めている。

また、患者は痛みや他の症状について話し合うことを

避けるかもしれない、と O'Mara 氏は付け加えた。何らかの変化は、病気の悪化を示している、あるいは治療の変更につながるのではないかと、という恐怖のためである。

現在行われている緩和ケアの価値をさらに詳細に示し、緩和ケア実施の改善を目的とした研究に加えて、CAPC およびその他のグループは、この分野の成長を妨げる主要な要因、医大でのより多くの訓練時間枠と教員の確保を主張している。

緩和ケアによるケアの質とビジネスとしての質の問題がある。変化によってこの分野の発展を促されると Meier 氏は信じている。「より多くのがんセンター、病院に理解してもらい、癌治療グループに緩和ケアの専門家がスタッフとして迎え入れられることを望んでいます。これにより、コンサルトのために電話する必要がなくなるのです。緩和ケアはがん治療グループが提供する中心的サービスの一部となるでしょう」と彼女は述べた。

—Carmen Phillips

## クローズアップ

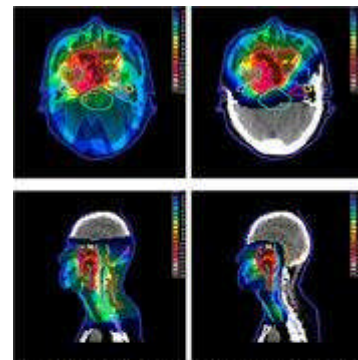
### ■がんに対する陽子線治療:新技術の概要

2009 年のがんと診断される推定 147 万人の米国人のうち、60~75%がその治療法として放射線療法を受ける。治癒の可能性を高め、かつ長期にわたる放射線治療による副作用を最小限に抑えたいと願う患者らのうち、米国内の限られた都市で、陽子線治療と呼ばれる比較的新しい形態の放射線療法で治療を受ける人々がいる。

2001 年に米国食品医薬品局 (FDA) が陽子線治療を承認して以来、本治療法に対する一般の関心は大いに高まっている。しかしながら、一部の医療および研究界では、この有望な治療法への大いなる期待が研究より先行してしまっているのではないかと懸念されている。

「特定のがんに対する治療法として、陽子線治療は素晴らしい可能性を持っています」と米国国立癌研究所 (NCI) 放射線腫瘍学支部長の Dr. Kevin Camphausen 氏は述べた。同氏は、患者の腫瘍タイプに効果があるかもしれないと考える場合にこの治療を患者に勧めてきた。「しかし、必要とされる場所および患者にとって最大の効果があると考えられる部位が確認できるまで、その使用を普及させるべきではないと考えています。」

医療用として最初の陽子線加速装置は、1990 年にカリフォルニア州ロマリダ大学で稼働を開始した。現在では、米国内の合計 7 つの陽子線治療センターで患者の治療が行われており、その他多数のセンターが現在建設中もしくは計画段階である。本治療法は、前立腺、脳、頭部、頸部、膀胱、肺、もしくは脊椎などの



これらの画像は、強度変調治療を用いた場合の、一般的な放射線治療(左)と陽子線治療(右)の組織被曝の差を示している。赤の領域はより高い線量を受けており、青と紫の領域は低線量である。一般的な放射線で被曝する全領域は、陽子線治療の全領域よりもはるかに大きい。

臓器に小さくて境界明瞭な腫瘍がある成人だけでなく、さまざまながん種のほとんどの小児に対しても使用されている。陽子線治療センターでは、それ以外のがんに本治療を使用する試験を継続的に行っている。

#### 精度は優れているが、その正確性は？

X線は電荷を帯びていないため、腫瘍に向けて照射されると、X線は身体を通り抜けるまで身体の表面と標的の間の健全組織だけでなく、腫瘍の先の組織にも均等な減少率でそのエネルギーを付与してゆく。

一方、陽子線ビームは正の電荷を帯びており、計算された目標に送りこまれる水中爆雷のように、ブラッグピークと呼ばれる領域内で、エネルギーのほとんどを一定の深さに送りこむ。標的に陽子線が到達すれば健康組織は治療による副作用のほとんどが避けられ、腫瘍に対してはより大きな損傷をもたらす。このことによって、再発もしくは周辺組織におけるその後の新たな腫瘍発生の危険性が抑えられる可能性がある。

「理論的に言えば、陽子線ビームはX線よりもはるかに精度が高いのです」とNCIの放射線研究プログラム(RRP)副所長のDr. Norman Coleman氏は述べた。「コンピューターの画面では、計算が合っているように見え、期待する気持ちも理解できます。しかし、それが患者に実際に起こっていることなのでしょうか？」

陽子線治療が患者に害を及ぼすことを示すエビデンスは発表されていない。しかし、「とても精度の高い鋭い刃を手にしたのであれば、それが実際にそうなるかどうかの正確性も確かめる必要があります。画像診断における不確定要素、患者のセットアップ再現性、臓器運動などを克服した上で、コンピューター上の計画通りに標的に命中するということが求められるのです」とColeman氏は述べた。

RRPの臨床放射線腫瘍学支部長のDr. Bhadrasain Vikram氏は、患者に陽子線ビームを照射する専門家はビーム幅についてはかなり自信を持っているが、最終的な停止ポイントに関しては、「コンピューターの画面で見ている状態が患者に起こっていないかもしれない、というある種の不安感を抱いています」と語った。従って、例えば、脊髄前部の腫瘍に対しては、陽子線ビームが行き過ぎて神経組織を損傷するリスクを最小限に抑えるために、治療中はビームを横から照射する、と説明した。

### 患者に対する有用性を評価する

NCIおよび米国内の専門家も、患者の生存期間の延長もしくは生活の質の改善において、陽子線治療が一般的な放射線治療よりも効果があることを明示するランダム化比較試験(RCT)が発表されていないことを指摘している。

フロリダ大学陽子線治療研究所医長であるDr. Nancy Mendenhall氏は、研究所では臨床研究を通して陽子線治療の最善利用についてより多くのことを学ぼうと取り組んでいるが(同氏によると、当施設が2006年に開設されて以来、約1500人の患者が治療を受け、95%が観察研究に登録された)、陽子線治療に関するRCTの実施を妨げる数々の実質的かつ

倫理的な障害があると説明した。

「陽子線治療は施設が非常に少なく、この治療を受けることができるのは国内の患者の1%未満です」とMendenhall氏は述べた。これは、治療を提供するセンターが非常に少なく、またそこで1日に治療できる患者数が限られているためだと同氏は説明している。フロリダ大学陽子線治療研究所には、3つの陽子線治療室があり、1日に110人から120人の患者が治療を受けている。

「RCTの1つの治療群には800人以上の患者登録が必要ですが、それだけの患者数と試験期間があれば、4つのパイロットスタディを完了できるでしょう。それによって、病勢の制御率をより高めるための放射線治療での基礎的な手段である線量増加、線量強度の増加、そして**少分割照射**に対する陽子線治療が持つ可能性についてのわれわれの理解が深まるでしょう」と同氏は述べた。「X線治療ではこれらの限界に到達したと考えていますが、陽子線治療ではまだ未知です。3つのパイロットスタディはすでに完了しており、陽子線治療の可能性を最大限に引き出す方法を見出すためにこのような研究を継続することが重要だと考えています。」

さらに、陽子線治療のためにフロリダへ来るほとんどの人は、臨床試験で**対照群**にランダム化割り付けされることを承諾しないでしよう、と同氏は説明した。「この人たちは、極めて十分な情報を得た非常に特別な患者グループです。治療について調査し、技術を理解し、その上でこの方法がベストであるという判断に至っているのです」と述べ、多くの場合、彼らは治療を受けるために数千マイルも移動してきていることも付け加えた。

Mendenhall氏は、陽子線治療の治療能力をさらに詳しく調査し、より多くの治療枠が利用可能になり、比較群の結果評価に用いる技術およびツールに対する信頼性がより高まるまで、今のところは、陽子線治療の結果とX線治療に関するこれまで報告された試験を比較することで十分であると考えている。

### 最終試験:実薬対照

NCIの専門家の見解は、この技術は非常に有望であるが、それでもなお研究に対する究極の判断基準はランダム化比較試験(RCT)であるとしている。「特定の疾患に対する陽子線治療を検討している患者には、治療を提供している施設でNCIが支援する臨床試験を希望することを奨励します」とVikram氏は述べた。

テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターとマサチューセッツ総合病院では、技術開発だけでなく肺癌と小児がんに対する陽子線治療の共同 RCT 研究に資金を提供する、NCI の大規模 P01「Research Project Program」助成金によって、近いうちにさらに多くの試験を利用できるようになるであろう。

Children's Oncology Group を通して研究も進行中である、と RRP の医学物理学プログラムディレクターである Dr. James Deye 氏は言及した。同氏はさらに、施設全体でデータを確実に比較できるように、RRP は支援する臨床試験のガイドラインを最近発表した、と付け加えた。

医療保険制度改革についての国家的議論のさなかに、陽子線治療は間もなくもう一つの理由で注目を集め始めるかもしれない: 効果比較研究 (comparative

effectiveness research) に対する陽子線治療の適合性についてである。

「放射線科医および放射線腫瘍医にとって、電子データの集積は簡単です; 日常業務を行っていく中の一部のようなものです」と Coleman 氏は述べ、炭素イオン治療などのその他の新たな放射線療法だけでなく、陽子線治療に関する効果比較研究を行う準備がこの分野では十分に整っている、と説明した。

「画像とデータはすぐ目の前にあります」と同氏は述べた。「それに結果を加えれば、長期的に見て、すでに利用している治療法よりも新しい治療法が実質的に有効であるかどうかについての詳しい情報が入手できるのです。」

—Brittany Moya del Pino

患者を治療するための陽子線ビームを発生させるサイクロトロンは、大型の高価な装置で、9 万フィート以上のスペースを必要とし数百万ドルの費用がかかる。しかし、複数の企業が、より小型でより低価格のモデルの開発に取り組んでおり、近いうちに米国内のより多くの患者が陽子線治療を利用できるようになり、かつ有効性を比較するランダム化比較試験への患者募集がより容易になる可能性がある。

## FDA 最新情報

### ■FDA、治験薬入手の新規則を制定

8月12日、FDAは重篤な患者が、標準的な治療選択肢が全て使い果たされた後に、どうすれば臨床試験の枠組外で治験薬(試験薬)を入手できるかを明確にする新規の2つの規則を制定した。臨床試験には厳格な参加基準が設けられており、興味を示す患者が全て参加を承認されるものではない。

1番目の新規則により、個別の患者、中規模の患者グループ、およびより多くの患者層に対し、治療プロトコルつまり治療治験薬申請(IND)のもとでの治験薬の利用範囲が拡大される。患者の主治医および新薬開発中の製造元企業はいずれもFDAを通して臨床試験外での使用承認を得る必要があることには変わりはない。

2番目の新規則では、製造元が臨床試験内外での治

験薬を患者に対して課金する方法を明確化している。この新規則は、製造元が臨床試験外での薬剤の提供に意欲的であるか、あるいは提供可能であるかを保証するものではない。

FDAでは、治験薬を「FDAによって未だ承認されていない新薬、または新規の使用法に関して承認されていない承認薬で、安全性と効果に関して現在試験中のもの」と定義している。

「試験中の薬剤や生物製剤への利用範囲拡大の適用を希望する患者にとって、この新規則は手続きをより理解しやすくするものだ」とFDA長官のDr. Margaret Hamburg氏は報道発表で述べている。

この新規則は、Federal Register誌に登録されてか

ら 60 日後に効力を生じる。

※同 FDA 最新情報「新 FDA センターおよび諮問委員会  
が、タバコ製品規制を実施」の翻訳は省略

『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9月8日号

監修者名 榎本 裕 (泌尿器科)  
原 文 堅 (乳腺腫瘍医/四国がんセンター)  
小宮 武文 (呼吸器内科医/NCI研究員・ハワード大学病院)  
林 正樹 (血液・腫瘍医/敬愛会中頭病院)  
吉原 哲 (血液内科・造血幹細胞移植/兵庫医科大学病院)  
平 栄 (放射線腫瘍医/武蔵村山病院) 顧問 古瀬 清行 (JMTO:  
日本・多国間臨床試験機構)  
久保田 馨 (呼吸器内科/国立がんセンター中央病院)

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。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ