



NCI キャンサーブレティン2010年10月05日号 (Volume 7 / Number 19) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for October 5, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510>

### ■特集記事

「タバコ中毒を減らすためニコチン含有量低減の研究をさらに推進するよう専門家らが要請」

### ■癌研究ハイライト

- ・乳癌の女性に安全で、侵襲性のより低いリンパ節手術
- ・資金の少ない状況では HPV 検診＋治療が子宮頸癌の前駆病変を予防
- ・黒人の進行癌患者は終末期に望まない延命治療を受ける傾向がある
- ・消化管間葉系腫瘍(GIST)の解明への糸口が遺伝子研究で見つかる

### ■特別レポート

「マンモグラフィと乳癌死亡率に関する新たな2つの研究データが示される」

### ■クローズアップ

「免疫系により小児癌を攻撃」

### ■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

注目の臨床試験

癌研究者紹介

コミュニティ情報

NCI ウェブサイト Cancer .gov 最新情報

その他の情報

# 特集記事

## ■ タバコ中毒を減らすためニコチン含有量低減の研究をさらに推進するよう

### 専門家らが要請

タバコ規制の専門家らは、タバコおよびその他のタバコ製品に含まれるニコチン量の低減に関して、研究をさらに追加することを要請している。ニコチン量の低減については、この専門家らが10月1日付け Tobacco Control 誌の電子版で発表した記事のとおり、米国で喫煙率に多大な影響を与える可能性がある。しかし、多くの懸案事項が残されているため、集中的で協力的な研究努力が求められている。

2009年の家庭禁煙・たばこ規制法(Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act、FSPTCA)の発効とともにニコチン低減(タバコあたりのニコチンの法的許容量を中毒性が惹起または持続しない程度にまで減らすこと)試験に対する認知度が高まった。この法令により、FDAはアメリカ合衆国におけるタバコ製品の製造、出荷、販売における行政権限を得たが、この行政権限には、ニコチン(タバコの中毒性の原因である主成分)も含みタバコ製品の成分に関する規準を設定することが盛り込まれている。

「FSPTCAで行われる全対策のうち、タバコによる死亡率を大幅に減らす可能性が最も高いのはタバコの中毒性を下げることです」この記事の筆頭著者でNCIの資金援助によるミネソタ大学の **Transdisciplinary Tobacco Use Research Center**(TTURC:タバコ喫煙超域研究センター)の研究責任者である Dr.Dorothy Hatsukami 氏はこう述べている。

続けて Hatsukami 氏は「中毒性を下げれば喫煙を始めた人を依存症に陥ることから守ることができるでしょうし、すでに依存症である人に対しては禁煙を促すことになるでしょう」と述べている。

NCIのタバコの有害性低減ネットワーク(**Tobacco Harm Reduction Network**)とミネソタ大学のTTURCが後援して2007年と2009年に行われた2つの会議で、様々な分野の専門家らが一堂に会し、ニコチン低減における科学的な証拠を再考し、今後の研究の優先順位を確認した。これら推奨案は10月1日の記事に発表された(下の囲み記事参照)。

「研究の必要性を認識するためには、人々に私たちと同じ土俵に上がってほしかったのです」。NCIの**タバコ制**

御研究支部の主任で本稿の共同執筆者である

Dr.Cathy Backinger 氏はこう述べている。「タバコに含まれるニコチンを減らすにはどのようなアプローチの仕方が最も効果的なのか、またそれによってどういった影響が出るのかはいまだ明らかでないため、私たちがこの度特定した疑問に対する答えを得るには多分野に渡ったグループが必要です」。

現在まで、ニコチン低減に関する研究により、ニコチン低減でタバコの中毒性が抑制される可能性があるという概念を裏づける証拠がいくつか示されている。ニコチン濃度が非常に低いタバコを吸うことでそれに切り替えた喫煙者の禁断症状を最小限にでき、また、タバコを吸ってもあまり害がない程度に喫煙本数を長期にわたって減らせることが、研究によって示された。

ある研究では、たとえ禁煙を目的とした試験に参加しなくとも参加者の25%がタバコをやめていた。(この臨床試験の目的は、タバコに含まれるニコチン含有量を徐々に減らすことによって発癌物質の暴露量がどのように変化するか、を検討することであった)また**最近公表された**別の臨床試験からの予備的データによれば、禁煙支援としてニコチン含有量が0.05mgのタバコを与えられた参加者のうち36%が治療後3カ月禁煙を続けられたのに対し、4mgのニコチンを含む薬用キャンディーを与えられた参加者では20%であった。

未解決のまま残されている重要な疑問といえば、中毒に陥るようなニコチン量の許容限界値はどこか、ということであろう。問題を複雑にしているのは、この境目の量というのが成人と青年とでは異なる可能性があるということである。これは、青年における脳の発達にはニコチンの中毒作用の影響をより大きく受けることによる。「男性と女性では閾値が異なる可能性もありますし、人種間で違うことすら有り得ます。明らかにこの分野においてはさらなる研究が必要なのです」と、Hatsukami 氏は述べている。

さらにニコチン以外の化学物質がタバコの中毒効果を強めるものを産生しているかどうかについて確認する必要もある。ノルニコチン、アナバシン、モノアミン酸化酵素阻害剤などのタバコに含まれる化学物質は、ニコチンの強化作用を仲介する、あるいはそれ自身に作用があ

る可能性がある。

「結局のところ、私たちはタバコに含まれるニコチン濃度を減らすことだけを考えるのではなく、タバコ全体の中毒性を評価して減らすことを考えないといけないでしょう。つまりタバコに含まれるニコチン以外の中毒の原因となる多くの成分や化学物質を念頭におく必要があります」と Hatsukami 氏は述べている。

うことに賛成の立場をとるにせよ反対の立場をとるにせよ、いずれにしても戦略的かつ包括的に研究を進めないといけない、ということの人々に気づいてもらうことです。ニコチン低減は公衆衛生に計り知れない影響を与える可能性があるので、この分野を検討するため研究が必要でありそのための支援が必要でもあるのです」と同氏は述べている。

「本記事の主なポイントの一つは、ニコチンを減らすとい

---Sharon Reynolds

### ニコチン低減研究に対する疑問

Tobacco Control 誌 10 月 1 日号に発表された記事で、禁煙の専門家らはニコチン低減研究に関する多くの未解決となっている疑問について特定し、提案された研究課題に対する質問を区分けして以下のようにまとめた。

- 異なる集団(例:青年と成人)における中毒症状を示すニコチン量の閾値はどれだけであるか。
- 他にどのような影響(例:環境要因)がニコチン量の閾値に関連するのか。
- ニコチン量を減らしたタバコの影響は、ニコチン受容体を含め成人と青年の脳内でどのようなものであるか。
- ニコチン量を減らしたタバコは代償的喫煙(例えばより多くのタバコを吸う、あるいは煙を深く吸い込む)を起し得るのか、またもしそうであればこのような行為をニコチン代替療法や他の介入治療の併用使用で減らせることができるのか。
- 喫煙者の中でも脆弱的集団(例:精神疾患のある人、タバコ製品に対し依存性が高い人)において、ニコチン量を減らしたタバコはどのような影響があるのか、またこのような人々において考えられるマイナスの結果をどうすれば安全に管理できるか。
- ニコチンに加えあるいはニコチンと協調して依存性に影響するタバコ製品の成分やデザイン的特徴とはどのようなものであるか。
- ニコチン量を減らしたタバコのみが販売されることに対し一般の人々はどう反応するであろうか。
- どのようにすればニコチン量を減らしたタバコが公衆衛生上有益であるかを一般に向けて最も効果的に伝えられるか。
- ニコチン量を減らしたタバコを広く普及させた場合に起こりうる予期せぬ出来事にはどのようなものがありうるか、またそのようなリスクをどのように監視して減らすことができるのか。

## 【画像下キャプション訳】

ニコチンに対する神経細胞の受容体  
(ニコチン性アセチルコリン受容体)  
ニコチン  
受容体サブユニット  
回路が開く  
細胞膜

ニコチンは脳の神経細胞の細胞膜上に存在する受容体に結合し、一連の電気的および化学的シグナルを発生することにより、他の脳細胞からのドーパミン放出を促す。ドーパミンは脳でニコチンの作用を強化する役割を果たす。タバコやタバコ製品のニコチン量を低減することは、その依存性を下げることになる。(出典: [NIDA Notes Vol.20, No.2 August 2005](#))

# 癌研究ハイライト

## ◆ 乳癌の女性に安全で、侵襲性のより低いリンパ節手術

乳癌患者に外科手術を実施した、これまでの大規模ランダム化臨床試験では、センチネルリンパ節(SLN)生検で癌細胞が検出されず、腋窩リンパ節郭清術(ALND)を実施しなかった女性は、ALNDを実施した女性と治療後8年経過時の全生存期間は同等であった。この臨床試験の結果は、9月20日付のLancet Oncology誌電子版で報告された。

バーモント大学のDr. David Krag氏率いる研究者らは、1999年から2004年間に5,611人の女性を臨床試験NSABP B-32に登録した。この臨床試験は、SLN生検で陰性が認められた女性の生存期間が、SLN生検で陰性が認められた後にALNDを実施した女性と同じであるかどうかを検証するためにデザインされた。ALNDは、より侵襲性の高い手技であり、リンパ浮腫や神経障害などの副作用のリスクが高くなる。試験対象となる女性を、SLN郭清術+ALND群(第1群)、または、センチネルリンパ節で癌細胞が検出された場合にのみSLN郭清術後にALNDを実施する群(第2群)に無作為に割り当てた。

合計3,986人の患者で、センチネルリンパ節に明らかな癌細胞は認められなかった。8年の経過観察後、癌の局所再発が認められた女性は、第2群で49人であったのに対し、第1群では54人であった。手術部位に最も近いリンパ節(所属リンパ節)で癌が再発した女性は、第2群で14人であったのに対し、第1群では8人であった。全生存期間が推定8年の女性は、第1群で91.8%、第2群で90.3%であり、統計的有意差は認められなかった。

英国ケンブリッジ大学のDr. John Benson氏は付随論説で、この臨床試験では、80%を超える女性の腫瘍が小さかったため(直径2cm以下)、再発のリスクが低くなりやすいと説明している。そのため、Benson氏は、「SLN生検の妥当性、安全性および効果に関し、この臨床試験の結論はこの集団については正しいが、通常はSLN生検を受ける、より大きな腫瘍または多巣性の腫瘍のある患者に必ずしも当てはまるとは限らない」と注意を促している。

## ◆ 資金の少ない状況では HPV 検診＋治療の方法が子宮頸癌の前駆病変を予防

リスクの高いヒトパピローマウイルス (HPV) DNA 検査で陽性結果が出た後、または子宮頸部の視診により前癌病変が検出された後すぐに凍結療法による治療を受けた女性では、すぐに治療を受けなかった女性よりも、悪性度の高い子宮頸癌前駆病変が大幅かつ統計的に有意に減少したことが、コロンビア大学の研究者らによって最近報告された。このランダム化スクリーニング臨床試験の長期結果は、9月30日付の Journal of the National Cancer Institute 誌電子版で報告された。

Dr. Thomas Wright, Jr.氏率いる研究チームは、35～65歳の南アフリカ人女性6,637人の追跡調査を実施した。女性全員の子宮頸部から採取した検体に、リスクの高い HPV の DNA が存在するかどうかを検査した。また、全員に対して子宮頸部の視診も行った後、次の3つの試験群のいずれかに無作為に割り付けた。1) DNA 検査＋治療群。この群では、DNA 検査で HPV 陽性が認められた女性にすぐに凍結療法を行った。2) 視診＋治療群。この群では、前駆病変が認められた女性にすぐに凍結療法を行った。3) 対照群。この群では、さらなる評価および治療を6カ月遅らせた。全員に対して6カ月後にコルポスコピーと生検を施行し、試験登録時に HPV 陽性または視診で陽性だった女性全員を含む一部の女性を36カ月間経過観察した。

36カ月後、子宮頸部病変の進行 (CIN+2: 子宮頸部上皮内腫瘍グレード2) に対する累積リスクは、DNA 検査＋治療群の女性では、対照群の女性より73%低

かった。病変進行のリスクは、視診群では対照群と比較して32%低下した。

「これらの結果は、定期的な間隔で女性に再検診を行うことが難しく、費用もかかる場合に、資金の少ない状況に対して凍結療法が長期的に重要な意味を持つ可能性があることを示している」と研究者らは書いている。

研究者らは、対照群の女性と比較して、検診＋治療を実施した2群の女性では、HIV 感染率が増加したことも認めた。しかし、この感染率の増加は統計的に有意ではなかった。著者は、HIV 感染の発症率が高い状況で実施された検診＋治療プログラムでは、この関連性を注意深く評価するように助言している。

NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Julia Gage 氏および Dr. Philip Castle 氏は付随論説で、HPV ワクチンは存在するが、ワクチンが子宮頸癌の発症率に全世界的な影響を及ぼすようになるまでには数十年かかり、世界の一部の地域では、検診＋治療というアプローチが子宮頸癌予防の貴重なツールとなるであろうと述べている。

「より簡単で、より確かな技術で女性の検診を行い、検診で陽性と認められた女性をすぐに治療すれば、集団内の子宮頸癌の発症率を低下させることができる」と Castle 氏は言う。「これは、予防プログラムのための資金が限られている発展途上国で必要となるアプローチである」。

## ◆ 進行癌の黒人患者は終末期に望まない延命治療を受ける傾向がある

進行癌を持つ黒人患者と比べて、白人患者は終末期医療を受ける際に自らの価値観を反映できる優位性があるようだと、前向き縦断的コホート試験を行った著者らは結論している。米国北東部とテキサス州の多数の病院で行われたこの試験の結果は、Archives of Internal Medicine 誌9月27日号に掲載された。

黒人患者は白人患者と同じくらい頻繁に終末期の問題について担当医と話し合っていたが、延命処置をしない (do-not-resuscitate: DNR) 意思表示をしない

傾向があることを研究者らは明らかにした。さらに、DNR の意思表示をした患者でも、しなかった患者と同程度に終末期延命医療を受ける傾向があった。

2002～2007年の間、ダナ・ファーバー癌研究所の Dr. Jennifer W. Mack 氏らは、Coping with Cancer Study 試験に参加している71人の黒人患者、261人の白人患者と面接を行った。全ての患者は癌転移があり、化学療法が効かなくなっており、この試験期間中に全員が亡くなった。



面接を通じて研究者らは、終末期の問題についての患者と担当医の話し合いの程度、末期癌であることの認識、DNRを望むかどうか、死に際して痛みや不快感を伴う延命治療と緩和ケア(痛みと不快感の軽減)のどちらを望むかについて確認した。死に際して実際どのような処置が行われたかは診療記録や医療提供者への問い合わせによって調査した。

患者と医師のコミュニケーションを超えた問題、例えば治療の継続性や医療提供者側にある患者が望むものに対する先入観によって、患者の希望から実際の終末期医療への変換が人種により異なることが説明できると研究者らは述べた。「これらの問題は、引き続き進行中の研究のテーマであり、終末期の患者を診療する医師は優先して考えるべきである」と結論した。

## ◆ 消化管間質性腫瘍(GIST)の解明への糸口が遺伝子研究で見つかる

消化管間質性腫瘍(GIST)のいくつかのタイプの進展に関わる可能性がある ETV1 という遺伝子が発見された。まだ予備的な研究だが、これらの発見により ETV1 はこの疾患の診断マーカーになる可能性があり、治療の標的にできる可能性が示唆された。スローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)の Dr. Charles Sawyers 氏とロックフェラー大学の Dr. C. David 氏らはこの発見を Nature 誌電子版 10 月 3 日号で報告した。

この遺伝子は、GIST に特異的な遺伝子発現データセットを調査中に見つかった。ETV1 は 3 つのデータセットで発現していた 11 の遺伝子のうちの 1 つであり、他の遺伝子の活性を調節する転写因子である ETS ファミリーの 1 つであった。他の ETS 転写因子の過剰発現が前立腺などの癌と関連していたので、この遺伝子もすぐに注目された。ETV1 は調べた全ての GIST 腫瘍検体と細胞株、そしてこの腫瘍が原発の可能性が

ある部位の細胞で高い活性を示した。さらに研究を行い、ETV1 は GIST の増殖と進展に不可欠であることが明らかとなった。

さらにこの転写因子は、GIST の進展において KIT 遺伝子産物と協働している可能性が明らかにされた。ほとんどの GIST は KIT を活性化する変異を持っているが、これらの変異だけでは GIST の発生に十分ではない。共著者で MSKCC の Dr. Yu Chen 氏によると、この理由は KIT の変異は ETV1 発現レベルが高い時だけ癌発生を促進するからかもしれない。

「これらの発見により GIST における ETV1 の癌遺伝子としての役割が確認された」と著者らは結論した。転写因子は「薬剤の標的にならない」と考えられてきたが、最近の研究ではこの考え方に疑問が出始めていると著者らは述べた。

## 特別レポート

### ■マンモグラフィと乳癌死亡率に関する新たな 2 つの研究データが示される

北欧での 2 つの試験結果が公表され、異なる年齢層において定期的なマンモグラフィ検診は乳癌による死亡リスクをどの程度減らすことが可能であるかの新たな情報が示された。しかし両試験とも観察研究であったために試験の限界が結果の解釈に影響を及ぼし、乳癌死亡率を減らすというマンモグラフィの利益の程度をめぐる論

争を解決するものではないだろうと注意を促している。

両試験は、乳癌検診プログラムが郡毎に徐々に広がっていったスウェーデンとノルウェーで定期的なマンモグラフィの有効性を調査するものであった。スウェーデンの試験は、定期的なマンモグラフィ検診が 40~49 歳の女

性の乳癌死に及ぼす影響に厳密に焦点を当てた一方で、ノルウェーの試験は、高齢者層におけるマンモグラフィの死亡率改善の解析と乳癌の認知度の変化と長い時間をかけた治療の改善を広く考慮したものであった。(詳細については下部の囲み記事参照のこと)これらの試験の結論は異なるものであった。スウェーデンの試験は、定期的なマンモグラフィ検診により若年女性の乳癌死亡者数が大幅に減少したことを示しており、ノルウェーの試験は 50~69 歳の女性群において乳癌死亡率減少が極めて少なかったことを示している。

2 つの試験は異なる年齢層を調査し、そして全く異なる結果ではあるが、「どちらの試験も乳癌検診を行うことで乳癌により死亡する女性がより少なくなることを示している」と、NCI の癌制御・人口学部門の Dr. Stephen Taplin 氏は述べた。そして、マンモグラフィ検査により死亡率を減らすことが可能であることは知られているが、「何が変化してきているかと言うと、利益の大きさが年齢層によって異なる可能性があり、そしてまた治療の**進歩**による貢献という認識が加わったことである」と続けた。

## 若年層に対する調査

SCRY と呼ばれるスウェーデンの試験では、40~49 歳の女性において、検診群の女性は非検診群の女性と比べて乳癌死が 29%減少したとの結論に達した。乳癌の死亡を一人減らすか遅らせるために約 1,250 人の女性が癌検診を受けなければならなかったと、この試験の筆頭著者である Dr. Hakan Jonsson 氏はワシントン DC で開催された米国臨床腫瘍学会 2010 年乳癌シンポジウムで報告した。この**試験結果**は 9 月 29 日付の Cancer 誌電子版にも掲載された。

「本報告は、この年齢層におけるマンモグラフィによる検診による利益を明確に示している」と、米国癌協会の内科担当副会長である Dr. Len Lichtenfeld 氏が自身のブログに記した。しかし同時に、本試験により何が正しくて何が疑わしいのか、そしてどの疑問が解決されてどの疑問が未解決であるかについて専門家による慎重な検討がされていることも認めた。

NIH の疾病予防副部長の Dr. Barry Kramer 氏によると、このデータの解析方法は、マンモグラフィの死亡率改善が過大評価に繋がる可能性があるとのことである。定期的な乳癌検診を実施していない郡と実施している郡の女性の乳癌死亡者数の過剰な人数を計算するために、研究者らは、それぞれの郡の全乳癌死亡率を比較するのではなく、(主にマンモグラフィにより)乳癌と診断された女性に起きた乳癌による死亡のみを比較したと Kramer 氏は指摘した。マンモグラフィは非致死性の癌を検出できるため、「彼らの解析は、検診に関連する過

剰診断を考慮していない可能性がある」と Kramer 氏は説明した。「これは小さな問題ではない。検診に有利に働くと考えられる重要なバイアスである」。

定期的な検診導入前の郡における乳癌死の相違分析、および検診が実施されるかどうかに影響を及ぼすと思われる社会経済や郡における資源の相違の調整を行わないなどの方法論的な問題もマンモグラフィに関連する死亡率改善を水増しする可能性がある」と Kramer 氏は続けた。

40~49 歳の年齢層の女性に対して定期的なマンモグラフィ検診を実施すべきかどうかについて多くの議論が続いている。2009 年 11 月、米国予防医療作業部会 (USPSTF) は、50~74 歳女性は 2 年毎の乳房 X 線撮影による検診を推奨する**最新ガイドライン**を公表した。しかし特別調査委員会は、平均的な乳癌リスクを持つ 40~49 歳の女性に対する定期的なマンモグラフィ検診を支持せず、若年女性の絶対リスク減少率は高齢女性に比べて少なく、そして若年女性においては偽陽性の結果がより大きな懸念となると指摘した。代わって、同作業部会は、この年齢層の女性に対するマンモグラフィ検診に関する決定は、「個人により患者の状況を考慮すべきである」との推奨を行った。アメリカ癌協会 (ACS) や全米総合癌情報ネットワーク (NCCN) などいくつかの癌関連団体は、40~49 歳女性に対する年 1 回のマンモグラフィ検診の推奨を続けている。

この年齢層の多くの女性は、「マンモグラフィ検診を受けるかどうかに関する明白な推奨を望んでいます」と、ノースシオア大学健康システム (イリノイ州) の Dr. Jennifer Obel 氏は試験結果の記者会見の席で述べ、「重要な点は、40 歳からの全女性は、検診の潜在的な利益と不利益および何が自分に最適であるかを理解するためにマンモグラフィについて主治医と話をすべきであると思います」と続けた。

## 高齢者に対する精査

一方、オスロ大学病院 (ノルウェー) の Dr. Matte Kalager 氏らは、50~69 歳女性に対する定期的なマンモグラフィにより、乳癌死は減少するが数値は期待よりも少なかったことを明らかにした。この**結果**は、9 月 23 日付けの New England Journal of Medicine 誌電子版に掲載された。

主に 1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて行われた臨床試験に基づき、この年齢層における定期的なマンモグラフィと関連する死亡率減少は 25%に達すると見積もっていた。しかしこのノルウェーの試験で、検診プログラムの実施による乳癌死亡率減少は 10%である

ことが明らかとなった。検診プログラムを実施しなかった郡でさえ、同期間における乳癌の死亡率はさらに 18% 低下した。この減少の要因は、乳癌の認知度がより高まり、そして術後補助化学療法などの治療が向上したためであると筆者らは推論した。

Taplin 氏は、治療が死亡率改善に関係している可能性があることに同意した。ノルウェーでの検診プログラムの一環として、集学的乳癌管理チームが各郡に設けられるようになった。「組織的支援が死亡率減少に貢献した可能性があるという事実も、乳癌管理チームが必要であることを示唆するものであり、米国においてもこのようなアプローチを検証する必要がある」と Taplin 氏は述べた。

ノルウェーの試験では、スウェーデンの試験で見られたいくつかの方法論的問題点を回避したと Kramer 氏は述べた。Kalager 氏のチームは、人口に基づく乳癌死亡率を用い、そして定期的なマンモグラフィの実施前後の各郡における死亡率を比較した。これらの特性は、「データに証拠力と妥当性を加えた」と Kramer 氏は述べた。

ノルウェー試験の結果から示唆されるのは、「マンモグラフィ検診は、現在より過去においてより効果的であったとうことは非常に説得力がある」ということであると、ダートマス医科大学の Dr. H. Gilbert Welch 氏が付随

論文に記した。「現在、女性が乳房にしこりを見つけてより早く病院に来るようになれば、検診の利益はより少なくなる。臨床的に見つかった乳癌(つまり検診以外の方法で見つかった腫瘍)の治療が向上したため、検診の利益はより少なくなります」。

ノルウェーの試験では診断後の平均追跡調査期間は 2.2 年であり、これにより確定的な結論を下すことは困難であると、Taplin 氏は警告し、検診が死亡率に及ぼす影響をより明確に把握するために、長期の追跡調査が必要であると指摘した。

マンモグラフィを評価するための現行対策の一環として、NCI は米国地域社会の実質上の背景における乳癌(大腸癌と子宮頸癌も同様に)の検診プロセスを改善する方法を評価するために、「個別レジメンを介した、人口に基づく検診最適化調査(Population-based Research Optimizing Screening through Personalized Regimens: PROSPR)」と呼ばれる新たな戦略を開発中であると Taplin 氏は説明した。「多くの人を救うと同時に、多くの人を失っている。従って、検診技術、治療方法、介護の調整の改善を目指してより努力を継続しなければなりません」。

---Carmen Phillips

### 試験の詳細

1996 年、ノルウェーでは 50~69 歳女性を対象とした郡ごとによる乳癌検診プログラムが始まり広まっていた。女性は 2 年毎の乳房 X 線撮影を受けることができ、定期的検診が実施される前に専用の学際的乳癌管理チームが各郡に設立された。

ノルウェーの検診試験には、1986~2005 年の間に乳癌と診断された女性 4 万人以上が含まれていた。参加女性は 4 つのグループに属していた。つまり、1996~2005 年に検診プログラム導入済み郡の女性、1996~2005 年に検診プログラムがまだ導入待ちであった郡の女性、および 2 つの歴史的対照群として 1986~2005 年に同じ郡に住む女性であった。2 つの「現行プログラム」のグループと比較をすることが、研究者らに、乳癌の死亡率減少に関連している可能性のある治療や認識などの経時的な変化要因による混乱の回避を認めた。そして歴史的対照群を用いることで、乳癌による死亡率といった郡間により異なる要因を調整し、各郡において同等の追跡調査を実現した。平均追跡調査期間は診断後 2 年少々であり、最長はほぼ 9 年であった。

歴史的対照群に相当する女性と比較すると、現行検診群女性の乳癌死亡率は 28% の相対的減少であった(歴史的対照群の乳癌死亡者数は 10 万人年あたり 25.3 人であるのに対して検診群では 10 万人年あたり 18.1 人で、その差は 10 万人年あたり死亡者数 7.2 人である)。しかしながら、検診未導入群の女性の乳癌による死亡率も歴史的対照群と比較すると大幅に減少していた。この場合は、死亡率において 18% の相対的減少であった(10 万人年あたり 26.0 人対 21.2 人の死亡者数で、その差は 10 万人年あたり 4.8 人)。



結果として著者らは、唯一「全体の群間差は[10万人年あたり2.4人の死亡者数]、単独検診プログラムに起因している可能性があり、これは死亡率全体の推定減少率の3分の1を意味する(7.2人中2.4人)」との結論を下した。言い換えれば、検診プログラムにより乳癌死亡率が絶対値として10%減少するという結果であった。

スウェーデンの試験は、定期的なマンモグラフィが実施された郡(試験群)と定期的なマンモグラフィが実施されていない郡(対照群)に住む40~49歳の乳癌と診断された女性を直接比較する点が異なっていた。1986年初頭、50~69歳の女性に対して定期的なマンモグラフィの案内通知は義務付けられたが、若年女性については任意であった。

スウェーデンの試験が実施されている1986~2005年の間に、100万人以上の女性のデータが分析された。平均的追跡期間は14年以上であった。乳癌による死亡者数は、試験群(730万人年中)803人、対照群(880万人年)では1,238人であった。実際に検診を行った女性の乳癌死亡率は29%減少し、そして検診の案内を受けた女性に限定した解析の場合には26%の減少であった。

## クローズアップ

### ■ 免疫系により小児癌を攻撃

2009年春に神経芽細胞腫の患児のためのランダム化臨床試験を率いていたDr. Alice Yu氏は、試験のモニタリングを行っていた統計学者から電話を受けた。試験では患者の免疫細胞を刺激して癌細胞を攻撃させる実験的治療について検討していた。この治療法はYu氏が開発して、カリフォルニア大学サンディエゴ医療センターで20年以上にわたり推進し続けている手法である。

「電話は吉報か、行き詰まりかのいずれかであることを知っていました」とYu氏は回想する。電話は吉報であった。中間解析は明らかな有用性を示していた。2年後に生存して病気が現れていなかったのは、免疫療法と標準治療を受けた患者で66%であったのに対し、標準治療のみの患者は46%であった。

この知見はNew England Journal of Medicine (NEJM)誌9月30日号で報告され、研究者らは、新たに神経芽細胞腫と診断され、再発リスクが高く、初期の標準治療に反応した小児で免疫療法がその生存率を改善する、と結論づけた。

神経芽細胞腫は生後1年以内に診断される癌のなかで最も頻度が高い癌である。この病気は交感神経系

の発生中の細胞内で生じ、首、胸、腹の腫瘍に至ることが多く、高リスク患者では診断時に転移を伴うことも



Jessica Masonは、NCI-フレデリックの生物医薬品開発プログラム施設でch14.18抗体の精製を行っている。

ある。米国では毎年約700人が新しく神経芽細胞腫と診断され、ほぼ半数の患者は高リスク型で、治癒の可能性は30%度である(中~低リスクの患者では50~90%)。

「この臨床試験はこの恐ろしい病気に対する大きな進歩となりました」と、小児腫瘍グループ(COG:臨床試験協同団体)の同僚らと226人の患者の試験を実施

した Yu 氏は述べた。昨年の中間解析の後、研究者らはランダム化を中止して、すべての適格患者に免疫療法が行われるようにした。

## アイデアの検証

1980 年代後半に Yu 氏が概念の検証を開始して以来、変更を加えつつ多くの免疫療法が検討されてきた。現在の治療では ch14.18 と呼ばれるモノクローナル抗体を使用するが、これが神経芽細胞腫細胞表面の GD2 という脂質に結合する。この方法により免疫細胞が癌を攻撃できるようになる。

免疫療法を受けた小児は既に化学療法、放射線治療、幹細胞移植による初期治療に反応していた。癌細胞の死滅作用を増強するために、研究者らは抗体を 2 つの免疫刺激剤サイトカイン GM-CSF とインターロイキン 2 (IL-2) と共に投与した。

「治療により最大の抗腫瘍効果を得るために、癌細胞を殺すことができる免疫細胞をできるだけ多く活性化させたいと思いました」と共著者である Dr. Paul Sondel 氏 (ウィスコンシン大学マディソン校) は述べた。「免疫療法は明らかな利益を提供しますが、これはまだ完全な解決法ではありません。治療に適格な患児の 40% が再発して死亡していますので、さらに改善しなければなりません」。

なぜ一部の患児が 2 年以内に再発し、他の患児再発しないのかを解明するために、研究者らは患者の腫瘍と免疫応答について研究し、反応の生物学的マーカーと治療をより効果的にする解決法を見つけたいと願っている。

もう一つの課題は、抗体やサイトカインにより引き起こされる痛みなど、免疫療法の副作用を軽減することである。「副作用は強いのですが、われわれは痛みに対処する方法を習得しましたので、激しい痛みを伴わずに安全に治療をすることができます」と Yu 氏は述べ、より毒性の低い免疫療法を開発中であると指摘した。

## 継続と協力による成果

Ch14.18 抗体は今な神経芽細胞腫の治療薬として開発中であるという事実は、Yu 氏と COG 臨床試験団体の研究者らとの継続と協力の証である。初期の臨床試験のために抗体を製造していた小さい製薬会社は 2 回も大会社に買収され、2 回目には抗体の製造が中止された。

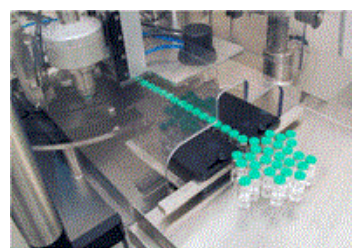
転機は、Yu 氏がワシントン D.C. に飛んだ 1996 年に訪れた。この時、旅行カバンには初期の臨床試験の患者から得た X 線写真と病理プレパラートが詰まっていた。専門家委員会はこの証拠を検討し、抗体を用いる免疫療法の開発の継続を NCI が支援するように勧告した。

「わたしは委員会の決定にとっても感謝しています。なぜなら、そうでなければこの抗体は死んでしまっていたでしょう」と Yu 氏は述べた。COG 臨床試験団体の第 3 相臨床試験のためにどの製薬会社も ch14.18 を製造しようとしなかったとき、NCI が試験のためにこの薬剤の製造を開始したのである。

「この試験の成功の大半は、基礎を築き、サイトカインの併用により抗体の効果をより強くできることを示した Yu 氏や Sondel 氏ら研究者の功績です」と、NCI の癌治療評価プログラム (CTEP) の Dr. Malcolm Smith 氏は述べた。

この抗体の歴史も小児癌などまれな疾患に対して、より効果的な治療法を開発するうえで NCI が果たすことができる独自の役割を示していると、Smith 氏は付け加えた。NCI は発見段階から治療の有効性を証明する第 3 相試験まで研究を支援し、その後、治療に適格な患者すべてに十分いきわたるように抗体の製造を増やしたと彼は述べる。

シルバースプリング (メリーランド州) に拠点を置く United Therapeutics 社が ch14.18 の製造を引き継ぎ、神経芽細胞腫の高リスク患者の治療に使用するために FDA の承認獲得の責任を担う予定である。



ch14.18 抗体は、充填され、栓と蓋をして密封した後ラベルを付けて NCI 癌治療評価プログラムに提供される。

## 成功までの 25 年

Dr. Ralph A. Reisfeld 氏は 1985 年に免疫療法の標的になる可能性のある GD2 を特定したが、臨床でその概念を証明するのにほぼ 25 年かかった。しかし研究者らは、今回の臨床試験が今では他の癌の治療の一部として、リツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシ

マブなどのモノクローナル抗体とサイトカインの併用を試験するモデルとなりうると指摘する。

「われわれの結果に基づけば、大きな腫瘍の残っていない適切な患者でこれらのモノクローナル抗体を GM-CSF や IL-2 と併用して試験することは理にかなっていると思います」と Sondel 氏は述べた。今回の試験の反応者のほとんどは、徹底した一次治療の後で寛解の状態、あるいは癌がほとんど見られない状態にあった。

「答えを得るのに25年かかりましたが、神経芽細胞腫はまれな疾患で、答えを得られたことは素晴らしいことです」と、Sondel 氏は指摘した。彼は、成功は主に COG の試験医師間の協力と NCI の支援と関与のおかげだとした。

ここに至るまでの多くの困難にもかかわらず、初期の臨床試験で患者の改善を見た後、Yu 氏は常にこの方法を信じていた。「初期の試験の患者の一部は死亡すると思われてきましたが、彼らは今も生きています」と述べた。「2歳の時にテネシーから私の診察を受けにやってきた患者は、今22歳です」。

--- Edward R. Winstead

\*「試験的治療により神経芽細胞腫患者の生存期間が延長」も参照

#### その他の学術誌報告: 神経芽細胞腫の低リスク患者で薬剤の減量が有効

再発リスクが中程度の患者で、かなり低い用量と短い投与期間での化学療法が神経芽細胞腫において、より強力な治療と同じ効果を示したと、研究者らは先週の New England Journal of Medicine 誌に報告した。前向き非ランダム化臨床試験の患者は、低用量の化学療法を受け、以前は使用されていた放射線療法を受けなかった。目標は、化学療法の用量を減量し期間を短縮し、生物学に基づく治療法により90%を超える3年間の推定全生存率が維持できるかどうかを判定することであった。

試験で患者の3年間の平均全生存率は96%であった。「化学療法の用量を劇的に減らし放射線療法を排除することにより、これらの患者で優れた生存率を維持することができました」と、共著者でフィラデルフィア小児病院とペンシルベニア大学医学部の Dr. John Maris 氏は述べた。

Maris 氏によると、この臨床試験と Yu 氏の試験を合わせ、研究者は治療法の作成の際は患者のリスクレベルを考慮する必要があると考えられる。中程度のリスクのグループでは、目標は用量を減らし、毒性を発現させずに治癒に達することであった。しかし、高リスク患者ではすでに標準治療の毒性が耐えられる最大レベルに達しているため、その目標はより標的を絞った方法を用いることであった。

# その他の記事タイトルと要約(原文)

## ◆ 注目の臨床試験【原文】

「若年がん患者の科学療法に伴う難聴の予防」

シスプラチン化学療法を受けている、胚細胞腫瘍、肝芽腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、骨肉腫その他の悪性腫瘍と新たに診断された、若年患者に対する聴器毒性を予防するチオ硫酸ナトリウムの第 III 相ランダム化試験。(COG-ACCL0431)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510/page6>

## ◆ 癌研究者紹介【原文】

「Dr. Pier Paolo Pandolfi 氏」

Beth Israel Deaconess メディカルセンター内  
癌研究センター兼癌遺伝子研究プログラムディレクター

ローマ大学で哲学を専攻していた Pier Paolo Pandolfi 氏は、ある日突然科学者になろうと医学部に転科、その後ペルージャ大学に移り医学部を修了、ロンドン大学を経てニューヨークへと、多くの変遷を経てきた。氏の研究も、急性前骨髄球性白血病の遺伝子の発見を皮切りに、ノックアウトマウスや遺伝子導入マウスの開発など次々に最先端の研究を行ってきた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510/page7>

## ◆ コミュニティ情報【原文】

「NIH、医療助手(PA)の役割を高く評価」

10月6日から12日まで、NIHは全米医療助手週間を設けて、癌治療、研究に多大に貢献している医療助手の役割をクローズアップし、その果たす役割の大きさを讃える。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510/page8>

## ◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報【原文】

「NCI、科学関係者向けのウェブサイトをリニューアル」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510/page9>

## ◆ その他の情報【原文】

「NCI、ヒトパピローマウイルスに関する、メディカルライターセミナー開催」

10月19日、9:00~11:30

「NCI、ナノテクノロジー次期プログラムを承認」

「NCI、小児癌への認識普及促進活動への助成金交付」

「大統領癌諮問委員会、今後の全米癌対策計画について討論」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/100510/page10>



『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://www.mag2.com/m/0000232914.html>

『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2010年10月05日号

監修者名 田中 文啓（呼吸器外科／兵庫医科大学病院呼吸器外科）

原 文堅（乳腺腫瘍科／四国がんセンター）

九鬼 貴美（腎臓内科） 監修

辻村 信一（獣医学／農学博士、メディカルライター

寺島 慶太（小児科／テキサス小児病院）

顧問 古瀬 清行（JMT0:日本・多国籍臨床試験機構）

久保田 馨（呼吸器内科／国立がん研究センター中央病院）

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