



NCI キャンサーブレティン2010年11月16日号 (Volume 7 / Number 22) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 16, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610>

■特集記事

「米保健社会福祉省による米国新タバコ規制戦略についての発表」

■癌研究ハイライト

- ・遺伝子変異が急性骨髄性白血病(AML)の予後不良に関連している
- ・ホジキンリンパ腫新規薬剤の腫瘍縮小効果は大きい
- ・イマチニブ治療を無期限に必要としない慢性骨髄性白血病(CML)患者もいるかもしれない
- ・ラソフォキシフェン、乳癌リスクを低下させる新たな選択肢となるか
- ・間質中の一部細胞が、免疫システムの抗腫瘍効果を阻害

■クローズアップ

「肺癌検診における低線量 CT がヘビースモーカーの死亡率に明らかな有効性をもたらす」

■スポットライト

「手探りのユーイング肉腫治療法開発」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

各分野のトピック

米政府規制情報

NCI ウェブサイト Cancer.gov. 最新情報

その他の情報

特集記事

■ 米保健社会福祉省による米国新タバコ規制戦略についての発表

米国保健社会福祉省(HHS)は先週、喫煙者の禁煙を支援し、非喫煙者が喫煙を始めることを阻止しようとする新しい**包括的なタバコ規制戦略**を発表した。本計画の中で最も注目度の高い内容の一つが、2012年に始まる健康に関する大胆な警告文であり、警告文はタバコのパッケージ両面の上半分と、タバコ製品の広告の20%以上を占めなければならないことになる。

「われわれは、タバコの箱を手にする全ての人があるリスクをはっきりと理解していることを確認したいのです」と、HHS 長官の Kathleen Sebelius 氏は、ワシントン D.C. のジョージ・ワシントン大学で開かれた記者会見で述べた。また、この会見では、米国食品医薬品局 (FDA) 長官の Dr. Margaret A. Hamburg 氏、および HHS の医療担当次官補 (Assistant Secretary for Health) の Dr. Howard Koh 氏による発言も注目された。

「これは、タバコに関する健康への警告とタバコ広告における、25 年以上ぶりの最も重大な変化となることでしょう」と、Hamburg 氏は語った。2009 年に可決された『**家庭内での喫煙防止とタバコ規制法** (The Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act)』により、FDA 当局はタバコ製品の製造、営業、および流通を規制する権限が付与されたが、この新しい警告文は、その規制がいかに公衆衛生に利益をもたらすのかを示す具体例となると同氏は続けた。

他の国々においてもタバコのパッケージに同様な写実的警告ラベルの取り組みが実施されている、と米国国立癌研究所 (NCI) の癌制御・人口学部門 (DCCPS) タバコ規制調査課 (TCRB) 長を務める Dr. Cathy Backinger 氏は語った。そして、最近の**研究結果**から、米国における新しい警告ラベルは喫煙率の引き下げに役立つことが期待されている。「データによると、喫煙の危害の本質と重大さを表記することは、喫煙者が禁煙を行う動機づけになると示されています」と、Backinger 氏は述べた。

エビデンスベースの利用

これらの警告文は、Sebelius 氏の語る喫煙者の禁煙を支援し、非喫煙者が喫煙を始めないよう計画された初の包括的な新戦略の一部である。「本戦略は、4 本の戦略的行動という柱の上に成り立っています」と、本計

画を策定した作業グループの共同議長を務める Koh 氏は補足した。

『**Ending the Tobacco Epidemic: A Tobacco Control Strategic Action Plan** (タバコによる流行病の終結: タバコ規制戦略的行動計画)』に記述されている目標は、小児、青年、若年成人によるタバコ使用の開始を削減し、現の喫煙者が首尾よく禁煙できるよう支援することで、今後 10 年間で現在の成人喫煙率を約 20% から 12% まで低下させるという数値目標を中心に展開している。また、本計画には非喫煙者の受動喫煙への暴露の削減、およびタバコ製品の製造、営業、流通を規制する FDA の役割を支援することも含まれる。

本計画で概説している主要な戦略的行動とは次のとおりである。国と地方におけるタバコ規制取り組みの促進、全国メディアや通信手段を介した社会規範の変化による国民の関心の増大、HHS 内での模範となるタバコ規制対策の実施による指導、および科学的根拠と監視態勢の拡大による知識の向上である。

NCI の研究者らは 4 つすべての主要行動分野に関与し、DCCPS の理事である Dr. Robert Croyle 氏は、本計画を策定した運営委員会の共同議長として米国国立衛生研究所 (NIH) を代表する。「NCI のタバコ規制調査が、保健社会福祉省長官の新計画に貢献できたことを嬉しく思います」と、DCCPS の副理事である Dr. Debbie Winn 氏は述べた。「タバコを吸う国民が減っていくことで、肺癌や喫煙に起因する他の疾病による死亡者が減ることでしょう」。

NCI は、本計画の活動の実施および資金提供を受けた研究基盤の設立に貢献している連邦機関の一つである。Backinger 氏は、**国と地方レベル**のタバコ規制プログラムに長年にわたり資金を提供してきた部署に属し、本計画が実施された際に研究および調査のモニターを行う小委員会の共同議長として任務にあたる。

今がその時

「われわれは、わが国の公衆衛生の歴史において、実に前例のない時代に生きています」と Koh 氏は述べ、タバコの影響がもたらしたものは流行病であると指摘する。20 世紀においてタバコ関連の原因により 100 万人という人の命が失われた一方、「21 世紀では、タバコという

流行病により 10 億人(世界中)の死亡者がでると推定されています」と、同氏は語った。

肺癌は米国においてまれな疾患であるべきであり、癌死亡の主因となるべきではない、と Koh 氏は強調した。「なぜなら、これは全て防止できることだからです」と、同氏は続けた。「わが国はあまりにも長期間にわたり、耐え難い事実へ耐え、容認できない実態を容認することを余儀なくされてきました」。

ウィスコンシン大学のタバコ研究・介入センター (Center for Tobacco Research and Intervention) の理事で、本計画を創出した多くの専門家の 1 人である Dr. Michael Fiore 氏は、米国の公衆衛生において今こそが前例のない時代であり、進歩を遂げる機会であることに同意する理由を次のとおり述べた。

「20 世紀後半において公衆衛生に関する最も重要な功績の中で、アメリカのタバコ依存症の割合が 1960 年代半ばでは約 42%であったのが、今日では 20%をわずかに超えるほどになりました」と、Fiore 氏は述べた。しかし、この進歩は公平ではないと同氏は続けた。なぜなら「タバコを使用する人が低所得者、教育水準の低い人々、さらに他の精神や健康状態を患う人々のような、タバコを断つ手段に乏しい階層に集中してきているからです。例えば『メディケアおよびメディケード(貧困や高齢者のための米国の公的医療保険制度)』により保障を

受けている人々を含め、このような人々に変化をもたらすための機会が今日たくさんあります」。

Fiore 氏によると、連邦政府のみではこれらの機会を十分に活用することはできないという。「HHS と政府全体ができることは指導力を発揮することです」と同氏は述べた。「しかし、本計画の目的を現実にするためには、研究と民間地域との全面協力が不可欠です」。

--- Addison Greenwood

詳細について

米国保健社会福祉省は、戦略計画の完全版と、関連するプレスリリースおよびプレス報道を[オンライン](#)で配信している。

推奨されるタバコ警告ラベルの実例は、FDA の[ホームページ](#)を参照のこと。

NCI では、ファクトシート、禁煙のガイドライン、その他の手段および情報を含む、禁煙支援のための多くの[リソース](#)を有する。

NCI 禁煙ライン

1-877-44U-QUIT(1-877-448-7848)

癌研究ハイライト

◆ 遺伝子変異が急性骨髄性白血病の予後不良に関連している

急性骨髄性白血病(AML)患者の 1 群において頻繁に変異がみられる遺伝子が同定された。このような患者の経過は、正常アレルを持つ患者と比較してきわめて悪い傾向にある。この知見が確認されれば、変異遺伝子を有する患者の早期治療をより強度にすることで生存期間を延長できるかどうかを調べる臨床試験が行えると、セントルイスのワシントン大学医学部の Dr. Timothy Ley 氏は述べた。この知見は 11 月 10 日付の New England Journal of Medicine 誌電子版で報告された。

この変異は AML 患者 281 人のうち 62 人(22%)に見

つかったものであり、DNA メチルトランスフェラーゼ 3A (DNMT3A) 遺伝子上に起こっていた。DNA メチルトランスフェラーゼ 3A は胎児の発達に関わっており、その後は造血細胞で働く。変異がどのように発病を促すかはまだ明らかでないが、変異を持たない患者の全生存期間の中央値が 41 カ月であるのに対し、変異を有する患者では 12.3 カ月であった。すべての変異が**全生存期間**の短さと関連があり、「AML 細胞に致死性を付与する重要な一般的役割を担っている」と研究者らは書いている。

これらの変異は染色体検査に基づいて分類された「標

準リスク」群患者(56人、全患者数166人中33.7%)にもっとも多く認められ、低リスク患者79人には一人も認められなかった。標準リスク群には標準治療の奏効が認められる患者と認められない患者が含まれているが、現時点で医師はこのような患者の区別はできない。今回の新たな発見はDNMT3A遺伝子の変異が予後不良の患者を特定するバイオマーカーとなりうることを示していると研究者らは述べた。

「DNMT3A遺伝子の変異を持つ患者はみな予後不良となることに本当に驚いた」とLey氏は述べた。彼のグループがはじめてDNMT3A遺伝子の変異を発見した

のは、初回診断の2年後にAMLが再発して死亡した女性の癌細胞ゲノムを再びシーケンス解析していたときであった。彼らは2008年に報告した研究でこの患者の正常細胞ゲノムと癌細胞ゲノムの配列解析を行っていた。しかし、新たなシーケンス技術を用いて彼女のDNAをふたたび解析するまで、DNMT3A遺伝子の変異を発見することはなかった。

「癌ゲノムの塩基配列決定から非常にまれな変異が判明」も参照

◆ ホジキンリンパ腫新規薬剤の腫瘍縮小効果は大きい

先週、強力な化学治療薬と結合させたモノクローナル抗体からなる臨床試験薬が、第1相臨床試験でホジキンリンパ腫患者の約40%に完全な腫瘍消失もしくは大幅な腫瘍縮小をもたらしたと報告された。結果は11月4日付のNew England Journal of Medicine誌に発表された。

臨床試験では、前治療(幹細胞移植を含む)からの再発もしくは標準治療抵抗性であるホジキンリンパ腫患者42人および未分化大細胞リンパ腫(ALCL)患者3人に対して、ブレンツキシマブ・ベドチン(SGN-35)が投与された。この薬剤の抗体部分はリンパ腫細胞表面上のCD30と呼ばれるタンパク質を標的としている。抗体と結合しているのはモノメチル・アウリスタチンE(MMAE)と呼ばれる強力な試験中の化学療法薬である。

Seattle Genetics社が開発したMMAEは、同社によれば、他の化学療法治療薬と比較して100倍から1,000倍の効力を持つという。抗体はこの薬剤を癌細胞に直接結合させ、吸収され癌細胞核の酵素により変性を受けることで、MMAEを放出し癌細胞を死滅させる。

中等度の奏効が認められた患者17人のうち、11人は治療後に腫瘍は認められなかった(完全寛解)。また、残りの患者には50%以上の腫瘍縮小が認められた(部分寛解)。この試験は第1相試験であるため、患

者により投与量は異なっていた。もっとも奏効が高く、重症な副作用がもっとも少ない用量(最大耐量)を投与された12人の患者のうち、6人に中等度の奏効が認められた。全般に試験に参加した患者の86%に少なくともいくらかの腫瘍縮小が認められ、副作用はわずかであった。

これまで30年間にホジキンリンパ腫の新規治療薬の開発はほとんど進まなかった。したがって、このような結果は患者にたいへん期待を抱かせるものであると、試験責任医師のチーフであるテキサス大学M.D.アンダーソンがんセンターのDr. Anas Younes氏は述べた。「第1相試験の治療で大多数の患者に腫瘍縮小が認められたことは素晴らしいことだ」と彼は電子メールで述べた。

Seattle Genetics社によれば、同薬剤の同一の患者集団を対象とする第2相臨床試験の初回結果は第1相試験よりもずっと強力であるようだという。同社は9月末に、第2相試験に参加している、全例が再発性・難治性のホジキンリンパ腫患者102人の75%に客観的奏効が認められたと発表した。また、同社は10月上旬に、別のブレンツキシマブ第2相試験に参加しているALCL患者では中等度の奏効率が認められたのは86%であったと報告した。双方の試験に関するよりまとまった結果や詳細は12月上旬に開かれる米国血液学会の年次総会で発表される予定である。

◆ イマチニブ治療を無期限に必要としない

慢性骨髄性白血病(CML)患者もいるかもしれない

フランスで行われた小規模臨床試験で、慢性骨髄性白血病(CML)患者のなかにはチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の**イマチニブメチル酸塩**(グリベック)による治療を中止しても再発しない患者がいることが示された。この**結果**から、患者のなかにはイマチニブと類似治療薬による治癒の見込みがあり、永久的に継続治療を行う必要がないと考えられる患者がいることが示されたこと、試験を行った研究者らは2010年11月号 Lancet Oncology 誌に掲載された記事を締めくくっている。

この試験はイマチニブ治療後に分子学的に判定された完全寛解(腫瘍所見なし)を2年間維持している患者で、その後投薬を中止した患者100人を対象に行われた。患者の69人の追跡期間の中央値は24カ月であり、このうちの約40%がイマチニブ治療後に最低1年間の無病生存期間を得た。再発患者については、ほぼすべての症例が投与中止後6カ月以内の再発であり、イマチニブ治療を再開すると奏効がみられたが、このうちのすべての患者が2度目の治療で完全寛解を得られたわけではない。

このような患者は「薬剤に対する感受性を保持し続けており...投与中止によってもイマチニブへの抵抗性は獲得されないため、安全性に関する問題が持ち上がることはない[と考えられる]」と Dr. Francois-Xavier Mahon 氏は書いている。続けて著者らは、イマチニブ治療で

寛解が維持される患者は多くないため、「イマチニブの投与を受けている患者のうち治療の中断が可能であると考えられる患者はごく少ない」としている。

研究者らは投与中止後も寛解状態を維持できる可能性のある患者を予測する因子をいくつか同定した。このなかには、男性、寛解持続期間4年以上、初回診断時の標準的な予後診断ツールで良好な予後が示されること、がある。

イマチニブと分子標的を同じくする**ダサチニブ**(スプリセル)や**ニロチニブ**(タシグナ)といったCMLの承認治療薬である第2世代チロシンキナーゼ阻害薬によってより優れた成果が生まれるかといったことも含め、この領域の研究は継続している。イマチニブの投与中止は「継続中の臨床試験の場でのみ」行われるべきであると著者らは警告している。

付随**記事**でウィーン大学医学部の Dr. Peter Valent 氏は「いま、薬剤によってもたらされるCMLの治癒への希望が生まれた」と同意しつつも、重要な問いに答えていくためにはさらに研究を行う必要があると続けている。「今後、新しいチロシンキナーゼ阻害薬やさまざまな薬剤の組み合わせによる治癒可能性は、臨床試験で明らかになっていくであろう」と彼は述べた。

◆ ラソフォキシフェン、乳癌リスクを低下させる新選択肢となるか

タモキシフェンおよび**ラロキシフェン**と同系統である試験薬が、両薬剤と同じかそれ以上に一部の女性において乳癌リスクの低下に有効である、という大規模な臨床試験の結果が発表された。この試験薬はラソフォキシフェンとよばれ、タモキシフェンおよびラロキシフェンと同様に骨および心臓の健康に重大な利益をもたらすとみられている。また、タモキシフェンおよびラロキシフェンにおいてまれにおこる重篤な副作用がないとみられている。同臨床試験の**結果**は、11月4日付けの Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に発表された。

発表されたのは、PEARL 試験とよばれるランダム化臨

床試験における知見で、同試験には骨粗しょう症をもつ閉経後女性8500人以上が参加し、プラセボまたは投与量の異なるラソフォキシフェン(0.25mgまたは0.5mg)のいずれかを毎日5年間摂取するように割り付けられた。3年間の追跡期間に基づく**初期結果**によると、プラセボを投与された女性と比べ、0.5mgのラソフォキシフェンを投与された女性において、エストロゲン受容体(ER)陽性の乳癌のリスクが減少した。

5年間の追跡期間に基づいて今回発表された結果によると、プラセボを投与された女性と比べ、0.5mgのラソフォキシフェンを投与された女性において、乳癌全体のリスクが79%、ER陽性浸潤性乳癌のリスクが83%低

下した。

フレッドハッチンソンがん研究センターの Dr. Andrea LaCroix 氏らによる報告によると、0.25mg のラソフォキシフェンを投与された患者においてもリスクの低下は見られたが、統計上有意な減少では無かった。また、0.5mg のラソフォキシフェンを摂取した女性において、脊椎および非脊椎骨折、心血管イベント、脳卒中において統計上有意な減少がみられた。著しい副作用は、血栓がおこるリスクの上昇のみであった。

また、同臨床試験に参加している乳癌患者 49 人全てとプラセボ投与を受けている 156 人を含め、コホート内症例対照研究が実施された。臨床試験参加当時にエストラジオールホルモン値の高かった女性が、ラソフォキシフェンからより大きながん予防効果を得ていたとみられる。しかし、これは全乳癌発生率においてのみ統計的に有意であり、ER 陽性乳癌においては有意でない。

「ラソフォキシフェンの長期的な有効性については、利益、不利益両方の転帰についてのより完全な情報が必要だ」と Geisinger 医療センターの Dr. Victor Vogel 氏は付随論説で述べた。タモキシフェンとラロキシフェンによる乳癌リスク減少効果を確定づけた STAR 試験に参加した患者に比べ、今回の臨床試験に参加した女性の平均年齢が有意に低かったにも関わらず、乳癌全体のリスクも低かった(参加患者のゲイルモデルによる計算に基づく)。

それにも関わらず、Vogel 氏は、PERAL 試験において「劇的な」リスク低下がみられたことを前提として、今回の知見は「有望である」と述べる。ラソフォキシフェンはまだ試験薬の段階である。同試験薬を製造するファイザーは、5 月、骨粗しょう症の治療薬として販売するための FDA 申請を撤回した。スポークスマンによると、同社は他社への売却を含めたいくつかのオプションを検討しているという。

◆ 間質中の一部細胞が、免疫システムの抗腫瘍効果を阻害

臓器の結合支持組織である間質中のある細胞集団が、免疫システムによる腫瘍増殖への攻撃・阻害を妨害している可能性があることがわかった。マウスにおいて、間質細胞にあるこの細胞集団を除去すると、比較的小さい腫瘍の増殖が止まったと、英国ケンブリッジ大学の Dr. Douglas Fearon 氏らが 11 月 5 日付 Science 誌に発表した。

人の免疫システムがしばしば腫瘍微小環境内で抑制されているとみられる理由について、癌研究者は長いこと解明を試みてきた。Fearon 氏らは、間質細胞が細胞表面に線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)と呼ばれるたんぱく質を発現していることがひとつの要因である可能性を現在提唱している。ヒトにおいて結果を確認する必要があるが、患者の腫瘍免疫反応を刺激するように作られたワクチンが今までほとんど成功しなかった理由の説明がつく可能性がある。

FAP を発現する間質細胞による免疫システムの抑制について、「発生過程でプログラムされた組織保護機能である可能性があるが、腫瘍について考えた場合恐ろしく不適切な機能である」と Fearon 氏は述べた。

シカゴ大学の Dr. Hans Schreiber 氏および Dr. Donald Rowley 氏は、今回の研究結果が、「腫瘍内の線維芽細胞を免疫化すれば、癌に対する免疫反応を顕すことができる」と示唆する他の研究結果を支持することにもつながると、付随論説において述べた。両氏によると、FAP を発現する細胞を除去すれば、自然発生する小さな腫瘍の増殖を阻害することになり、そうすれば臨床的に検知されないが、原発腫瘍を摘出する前にすでに転移している癌細胞を除去することができる可能性がある。

■ 肺癌検診における低線量 CT がヘビースモーカーの死亡率に明らかな有効性をもたらす



米国国立癌研究所は 11 月 4 日の記者会見で**全米肺癌検診臨床試験(NLST)**の初期結果を発表した。この初期結果では、低線量**ヘリカルコンピュータ断層撮影**(ヘリカル CT)による検診を受けた 55~74 歳の現在および元ヘビースモーカーは、標準的な胸部 X 線による検診を受けた参加者群よりも肺癌による死亡率が 20% 低かったことが明らかになった。

「これはまさに、検診の手法が肺癌による死亡率低下に効果を及ぼしうることをはっきりと示した初の試験です」と NCI 副所長の Dr. Douglas Lowy 氏は記者会見で述べた。

「この試験結果は人々の健康にとって重要な意味をもっており、肺癌のリスクが最も高い人々の中で多くの命を救う可能性があります」と NCI 所長の Dr. Harold Varmus 氏はコメントした。しかし、Varmus 氏は次のように明確にした。「この発表を聞いて、喫煙に対する意識を変えずに喫煙を続けたり喫煙を始めたりしても、もう安全だと考えてほしくないのです。検診は肺癌の予防になりませんし、大多数の参加者では検診は肺癌による死亡の予防になっていません。喫煙しないことおよび禁煙することが依然として人々の重要な健康目標であり、肺癌の最良の予防策です」。

試験デザインの強み

NLST は、NCI の癌治療・診断部門(DCTD)の助成による、NCI の癌予防部門と米国放射線学会画像ネットワーク(ACRIN)との共同研究を代表する試験である。本試験は全米 33 カ所の試験施設で実施された。

募集およびデータ保持がアメリカ癌協会(ACS)と共同で行われたため、同協会の地域事務局の活動を通じ、地域社会レベルでこの試験に対する関心が高まった。2002 年 8 月に NLST の最初の参加者が登録され、2004 年 1 月に目標症例数である 50,000 例に**到達した**。最終的には 53,000 人超が登録された。

NLST は参加者が多数であったことに加え、ランダム化デザインを採用したため、ヘリカル CT による検診が肺癌による死亡の予防に役立つかどうかに関する決定的な答えを確実に得ることができた。試験結果に強みをもたらしたもう 1 つの要素は、試験の主要評価項目が肺癌による死亡者数であり、検診で検知した肺癌

の数ではなかったことである。

第三者的立場にあるデータ安全性評価委員会の要請によって NLST は中止となり、同委員会は 10 月 20



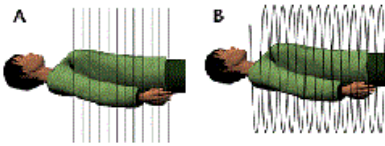
NIH臨床センター放射線科のスタッフは、この356列の東芝製スキャナを用いて低線量ヘリカルCTや他の種類のCT撮影を行っている。

日、この試験の主な論点に答えを出すために必要なデータはすべて収集済みであると判断した。興味深いことに、初期結果では低線量ヘリカル CT 群で何らかの原因(肺癌を含む)による死亡率が 7%低下したことが認められたが、NLST の研究者らは今のところ、この低下に寄与している因子のすべてを理解しているわけではない。「今後数カ月以内に[完全な]結果が論文審査のある学術専門誌で早急に発表され、全文がすぐに公開されます」と NLST の主任統計学者の 1 人である Dr. Richard Fagerstrom 氏は言う。

体の中を見る、体の表面からではなく

肺癌検診に関して胸部 X 線検査の有効性を調べたこれまでの試験では、一様に期待外れの結果が示されてきた。X 線は身体の組織の撮像に用いる放射線が極度に低線量であるという利点があるが、X 線技術では検知できる異常の大きさや位置に限界がある。

「胸部 X 線検査では、[直径]約 1cm までの結節を見つけることができますが、それは結節の場所によります」と米国国立衛生研究所臨床センターの放射線・画像診断科学部門長の Dr. David Bluemke 氏は説明した。「血管周囲の肺野など、いくつかの肺領域では 1 cm より大きくないと見つけることができません。胸部 CT では、大きさ 1~2mm の結節がはっきりと認められます」。



大多数のCTスキャナは、水平方向のスライス（図A）またはらせん状の連続した1つの画像（図B）として画像を収集し、コンピュータプログラムで再構成する。

「さらに、胸部 X 線では、骨、血管や他のたくさんの解剖学的構造を通して結節を見つける努力が必要なのです」Bluemke氏はこのように続ける。「胸部CTでは結節を隠すものはほとんどありません。患者の表面から見るのではなく、体内を見ているのです」。

CT が臨床現場に登場した 1970 年代当時、スキャナは平行方向のスライス（図 A 参照）で遅い速度で画像を収集していたために、収集される画像には若干の臓器情報不足が存在し、コンピュータプログラムによりその不足を補うための再構成が必要であった。1990 年代には、ヘリカルCT（別名スパイラルCT）技術が登場した。ヘリカルCTは、らせん状に迅速に作動して（図 B 参照）身体の連続画像を収集するため、収集される画像に臓器情報不足がない。

「CT 検査が X 線よりもずっと正確であることが最初に明らかになったとき、人々は CT を検診用に開発する可能性に注目し始めましたが、装置の性能が常にネックとなっていました」とNCI 癌研究センターの腫瘍内科学部長であり胸部腫瘍学部長を兼任する Dr. Giuseppe Giaccone 氏はコメントした。「しかし、過去約 10 年にわたるスキャナの開発は目覚ましいものでした。90 年代には、スキャンの実施には数分かかっていました。それが今では、息を止めている間に終わってしまうのですから」と Giaccone 氏は付け加えた。

「肺の小結節の検出を可能にしているのは、ヘリカルCTの速度に加え、スライスの重複性です」とNCIのNLSTプロジェクト責任者、Dr. Christine Berg氏は言う。「そのため、検診への適用にはヘリカルスキャン技術が重要であり、線量を低くしたとしても、おそらく明確に見えるだろうということにも気付いたのです。放射線量については長い間関心はもたれていますが、[NLSTの]検診で用いられた線量は診断用CTの線量より実質的には低くなっています」とBerg氏は説明した。

注意および警告

「この試験の結果は、リスクの高い高齢の集団を対象とした低線量ヘリカルCTを用いた検診の利点に関する客観的なエビデンスを示しており、低線量ヘリカルCTによる検診を責任をもって実施すれば、異常のある個人を適切に追跡でき、何千もの生命を救える可能性があります」とACRIN担当NLST全国主任研究員のDr. Denise Aberle氏は言う。「しかし、肺癌と喫煙との強い関連性を考慮して、肺癌による死亡を予防する唯一の最善策は喫煙を始めないことであり、すでに喫煙している場合は永久的にやめることだということを試験責任医師は再度強調しているのです」。

試験結果に対する1つの主要な警告は、研究者らは現在のところ、この試験に参加した集団、すなわち、30年間1日1箱以上に相当する量の喫煙歴を有する55～74歳の現喫煙者又は元喫煙者（試験登録時より15年以内に喫煙をやめた人と定義）にしか結果を十分に当てはめることができないということである。

「NLSTの結果は、不特定多数の人々がすぐに定期的なCT検査を受けなければいけないという意味に捉えるべきではありません」とLowy氏は注意喚起している。「この試験はリスクの高い特定の集団についての特定の論点に対する答えを出しました。この検診法をより幅広く用いる可能性について具体的な推奨を行う前に、NLSTのデータのさらなる解析とモデル化が必要になります」。

この時点では、NCIは何らかの集団を対象とした肺検診へのCTの使用に関する推奨は発表していない。最終データの解析が完全に終了し、公表された時点で、米国予防医療作業部会やアメリカ癌協会などの、医療に関する推奨を通常行っているいくつかの団体のうちのいずれかが推奨を行うであろうとVarmus氏は説明する。

肺癌検診のリスクが潜在的利益と並んで存在し、それも将来の推奨に織り込む必要がある。この試験のスキャン全体の約25%が偽陽性結果を示しており、これは、認められた異常が経過観察時に癌でないと判明したということである。偽陽性と判定された患者は全員、高線量の放射線を用いる診断用CTから肺生検にわたる、何らかの診断法を経過観察時に追加で受け、中には開胸術（胸部の外科的切開）を受けた患者もいる。これらはいずれもリスクをもたらすものであるとGiaccone氏は説明した。

「リスクの高いこのグループを対象とした場合にもこの技術を用いるにはどうすべきかに関して推奨を作成する上で、これは考慮すべき重要なことです」と記者会見でVarmus氏は述べた。

Giaccone 氏によれば、CT による肺検診が医学会で幅広く採用されるようになるにつれ、偽陽性結果のリスクと経過観察時の不必要な診断法がより大きな問題となる可能性がある。「地域の病院や小規模な診療所でこの検診法がより広く普及する際には、慣れるまでに時間がかかるであろう」と Giaccone 氏は説明する。

しかし、線量と検診で発見された異常の評価の両方に関するガイドラインはすでに公表されていると Berg 氏は説明する。ACRIN は、この試験で用いられた低線量スキニングのパラメータを公開した。また、胸部放射線科の国際的な集学的医師会であるフライシャー学会 (Fleischner Society) は、CT 検査で認められ

た肺結節の評価に関するガイドラインを発表した。

「このように、画像取得の数的指標や異常の解釈の評価指標はすでに公表されています」と Berg 氏は言う。「後は単にそれに従わなくてはならないだけです」。

---Sharon Reynolds

全米肺検診臨床試験 (NLST) に関する詳細情報はインターネット上で閲覧可能

- ・NLST (米国肺検診臨床試験) : Q&A 日本語訳
- ・Cancer.gov NLST ホームページ
- ・試験の中止を勧告する NLST データ安全性評価委員会の声明 (PDF)
- ・データ安全性評価委員会から NLST の参加者に送られた通知 (PDF)
- ・NLST で用いられた画質管理プログラムの詳細

スポットライト

■ 手探りのユーイング肉腫治療法開発

2010 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会において、カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) ジョンソン総合がんセンターの Dr. William Tap 氏は、第 1 相臨床試験の一環としてモノクローナル抗体治療薬 AMG479 を投与された若年のユーイング肉腫患者の症例を説明した。この抗体製剤は、1 型インスリン様成長因子受容体 (IGF-1R) の活性を阻害する。

初回治療の 8 日後、この患者の腫瘍は縮小しはじめた。そして 3 年後、試験薬の投与を継続することによって、寛解を維持している。同臨床試験に参加した他の 11 人の患者は、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍であった。腫瘍の一部縮小を経験した患者がもう 1 人いたが、骨髄障害により除外を余儀なくされた。残りの 10 人は「AMG479 治療不応でした」と Tap 氏は説明した。

この経験は、ユーイング肉腫など肉腫患者に対する他の IGF-1R 阻害剤 (いずれもモノクローナル抗体) の早期臨床試験の結果と瓜二つである。つまり、完全に腫瘍が消失したごく少数の症例に加え、部分奏効や病勢安定など有効例が一部みられるものの、それ以上の有効性はない。

「ユーイング肉腫に対する [AMG479 の] 有効性の程度は、乳癌に対するトラスツズマブ (ハーセプチン) が初めて第 2 相臨床試験に進んだときの結果とほとんど同一です」とミシガン大学の Dr. Laurence Baker 氏は言った。同氏は米国 Southwest Oncology Group (SWOG) 臨床試験団体の理事として、肉腫に対する新治療を試みる数々の臨床試験にかかわって

きた。

しかし、ユーイング肉腫の罹患者は全米で年間わずか 400~500 人で、若年者が多数を占める。これに比べると、乳癌に罹る患者は非常に多く、著しい対照をなしている。しかも、薬が一番よく効きそうな患者を特定するバイオマーカーとして HER2 タンパク過剰発現が存在するトラスツズマブとは異なり、目下研究中の IGF-1R 阻害剤にはそのようなバイオマーカーがまだ見つかっていない。

この事実から、IGF-1R 阻害剤が晴れて臨床医薬品となるに至る険しい道程を乗り越えられるかどうか疑問を呈する向きもある。そのような疑念から、ある大手製薬会社は IGF-1R 阻害剤開発を中止したほどである。

しかしながら、IGF-1R 阻害剤は「一部の患者には信じられないほどの利益を」もたらすと、米国国立癌研究所(NCI)癌研究センターの科学理事である Dr. Lee Helman 氏は強調する。同氏は、IGF-1R 阻害剤をはじめ、ユーイング肉腫など肉腫に対する新治療法開発の最先頭に立って尽力してきた。しかし「まだまだなすべきことが多いのは明らかです」と同氏は認める。

一寸刻みの前進

投与対象となる患者を特定するバイオマーカーなど、IGF-1R 阻害剤に関わる喫緊の問題に少しでも応えるために、SARC 011 という第 2 相臨床試験が計画された。その名の通り、非営利団体である肉腫に関する共同研究連携([Sarcoma Alliance for Research through Collaboration](#): SARC)が立ち上げたこの臨床試験では、ロシュ社が製造したモノクローナル抗体 R1507 が用いられた。しかし、2009 年 12 月、臨床試験進行中に、ロシュ社は R1507 開発を中止すると通告した。

開発中止決定は、即座に影響を及ぼした。SARC 011 試験は、30 人登録を目標とする「強化群」(臨床試験で集積されたデータによれば試験薬が効く可能性が高いと試験実施者が予想した患者集団)に 6 人の患者が登録された段階で、未完のまま中止を余儀なくされたのである。さらに、すでに米国食品医薬品局(FDA)の実施許可が得られていたにもかかわらず、R1507 化学療法併用の第 2 相臨床試験計画も破棄せざるを得なかった。

同社の開発中止決定は「ジレンマの元となってます」と Helman 氏は認めた。「この 1 年間ある患者に [R1507] を投与してきましたが、彼女は復学して順調

に経過しています」と同氏は言う。同氏によれば、R1507 の開発が再開されるかどうかは未知数である。

SARC 011 試験には合計 321 人の患者が登録され、そのうち 135 人がユーイング肉腫であった。臨床試験の遂行にあたり、非営利団体 SARC は、SARC 指定研究者が主導することを条件に大規模国際第 2 相臨床試験を支援してもらえないか、IGF-1R 阻害剤を開発中の他の製薬会社にも打診したと、ミシガン大学腫瘍学看護師で SARC 理事長の Denise Reinke 氏は説明した。結局 SARC はロシュ社と連携することに決めた。

「参加者登録は信じられないほど着々と進みました」と Reinke 理事長は説明した。「臨床試験は 2007 年 12 月に開始され、2008 年 12 月までに 220 人の患者が登録しました。うち 75 人はユーイング肉腫患者でした」。

このような稀少癌で十分な人数の患者、つまり単剤での有効性を十分に示すために必要な統計検出力を保証するのに十分な症例数を確保するには、国際臨床試験が必要であった。「まれな癌でさらに一部の患者だけにしか奏効しないことがわかっている標的治療をする場合は、大規模な国際臨床試験が必要です」と Helman 氏は述べた。

稀少疾患の場合、もっとも重要性の高い科学的問題に対する答を出せるように新治療の臨床試験を設計することも重要であるから、共同研究の重要性はますます高まる、と同氏は言い添えた。

SARC 011 試験は終了し、研究チームは最新の結果に基づく原稿をすでに用意していると Reinke 氏は語る。ロシュ社が IGF-1R 阻害剤開発から撤退したうえ、相対的に罹患数の多い癌(肺癌、**大腸癌**など)に対する IGF-1R 阻害剤の臨床試験において生存期間の延長が示されていないことから、一部の研究者は SARC 011 試験を頼みの綱としている。本試験の結果は「肉腫に対する同種の標的治療の将来を占う上で要となる可能性が高い」と、ロンドンのロイヤル・マースデンがんセンター国民保健サービス(National Health Service、NHS)基金トラストの Dr. David Olmos 氏は今年、共著で書いた。

展望の拡大

IGF-1R 阻害剤の将来に関わって、何が必要かについてはほぼ満場一致の見解がある。「奏効した患者は何が違うのかまだ解明されていません。ですから、[バイオマーカーの開発]がまさに次の決定的に重要な一

歩なのです」とオレゴン健康科学大学 Doernbecher 小児病院の Dr. Suman Malempati 氏は言う。同氏はこれまで、NCI との共同研究開発契約のもとでイムクロン社が開発中のシクスツムマブ (cixutumumab) という IGF-1R 阻害剤の、早期臨床試験 2 件に携わってきた。

細胞毒性化学療法併用での IGF-1R 阻害剤の臨床試験も必要だと Baker 氏は強調する。「既知事項はいずれも、大多数の〔標的治療〕は単剤よりも併用が有効であることを示唆しています」と同氏は言う。前臨床および動物モデル研究によれば、「化学療法と併用できれば、IGF-1R 阻害剤は有益な相乗効果を発揮すると考える根拠が十分あります」と Baker 氏はつけ加えた。

IGF-1R 阻害剤併用療法の臨床試験は「今後いかに研究を進めるべきかを示す突破口となるでしょう」と、ジョージタウン大学ロンバルディ総合がんセンターの Dr. Jeffrey Toretsky 氏も賛意を示す。これまでの臨床試験結果に基づけば、「IGF-1R 阻害剤を単剤で現行治療に取り入れることは、まったく考えられません」と、同氏は言った。

肉腫に対する IGF-1R 阻害剤併用療法の臨床試験が 1 件進行中である。Malempati 氏は、小児腫瘍グループ (COG) が主導するパイロット研究の責任研究者である。この研究は、横紋筋肉腫患者に対する多剤併用化学療法レジメンへ **テモゾロミド** を併用する群と併用しない群にシクスツムマブ追加効果を比較する。

COG はまた、ファイザー社の IGF-1R 阻害剤フィグツムマブ (figitumumab) をユーイング肉腫患者に投与する一連の臨床試験実施について同社と協議中であり、その中には併用療法の臨床試験も含まれることを期待していると、COG 会長の Dr. Gregory Reaman 氏は言った。

しかし、期待を担うのは IGF-1R を標的とするモノクローナル抗体だけではない。数社が、早期臨床試験へと進む可能性のある IGF-1R 標的低分子薬も有している。低分子薬は目指す標的に対する特異性が低い傾向があるため、諸刃の剣となり得ると Malempati 氏は説明する。特異性の低さは「癌の成長を助長する複数の過程を同時に阻害することができるかも知れないので」利点ともなり得る、と同氏は言う。しかしながら「それはまた、標的以外の副作用が多くなるおそれがあるということでもある」と同氏は続けた。(下記**囲み記事参照**)

IGF-1R の活性を阻害するために使用する薬剤の種類にかかわらず、IGF-1R を標的とする治療によって得られる有用性は不透明である、と Toretsky 氏は考える。しかし、「その潜在的可能性を十分に精査することができるよう」IGF-1R 阻害薬についてさらなる研究を「する必要がある」と判断するに足る成果が今までに実現されていると、同氏は述べた。

--- Carmen Phillips

かくして低分子は融合タンパク質と出会う...

2010 年 10 月、Toretsky 氏は、ユーイング肉腫に有用であることを期待する阻害低分子薬の開発をすすめるため、**米国復興・再投資法**の下で NCI から 440 万ドル近い交付金を受けた。しかしながら、この化合物は IGF-1R を標的とするものではない。標的は、EWS 遺伝子の一部と FLI1 遺伝子の一部が染色体転座によって融合して生じる融合タンパク質 EWS-FLI1 である。この融合タンパク質はユーイング肉腫の腫瘍中に存在することが多く、肉腫の発生を促す重要要素であると考えられている。

いまだ**予備的段階**にあるものの、このアプローチは標的化治療の中できわめて斬新である。なぜなら、Toretsky 氏が共同研究している低分子は、腫瘍形成を促すために必須の別のタンパク質と融合タンパク質が結合することを阻止する初めての阻害剤だからである。

「うまく機能するためには、肝心かなめの融合する相手を見いださなければならないことがわかっていました」と Toretsky 氏は説明する。やがて、その相手が見つかった。RNA ヘリカーゼ A (RHA) タンパク質である。Toretsky 氏らは、EWS-FLI1 と結合する化合物がないか、3,000 種類を保管する NCI の低分子ライブラリーを探索した。すると、首尾よくヒットしたうえ、その化合物は融合タンパク質が RHA と結合するのを阻止するという幸運にも恵まれた。ロンバルディ総合がんセンターの化学者と共同で、この化合物のアナログが開発された。YK-4-279 というアナログは、タンパク質-タンパク質結合をより強力に阻止する薬剤である。

「NCI の交付金は、この化合物の薬物動態学、毒物学のみならず、臨床試験を始める

ための FDA 治験薬承認申請の資金となるでしょう。本研究は、臨床試験開始が妥当であることを証明していると思います」と Toretsky 氏は説明した。研究には時間がかかり、どんなに急いでも早すぎるということはない。「ユース肉腫患者の家族から、毎週 2-3 通の電子メールを受け取っています」と同氏は言った。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 注目の臨床試験【原文】

「進行したカポシ肉腫に対する併用療法」

進行したカポシ肉腫成人患者に対する、リポゾーマルドキソルピシンとベバシズマブの併用療法後のベバシズマブ単剤療法の予備的研究 (NCI-09-C-0130)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/page6>

◆ 各分野のトピック【原文】

「リ・フラウメニ症候群患者の家族及び研究者の集会開催される」

稀少遺伝性疾患である、リ・フラウメニ症候群に関する国際ワークショップが開催され、患者、家族、研究者達が集まった。リ・フラウメニ症候群は、乳癌、軟部組織や骨の肉腫、脳腫瘍などの複数の原発性癌が発症する難病である。そのスクリーニング、治療、予防について、国際的な協働研究が望まれる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/page7>

◆ 米政府規制情報【原文】

「第 111 回下院議会閉会」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/page8>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov. 最新情報【原文】

「NCI Cancer Bulletin のスペイン語版がリニューアル」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/page9>

◆ その他の情報【原文】

「セレン及びビタミン E 癌予防試験 (SELECT) と前立腺癌予防試験 (PCPT) の生物検体が利用可能」

「Dr. Joseph F. Fraumeni, Jr.氏、アメリカ癌協会および米国イタリア人癌財団から表彰される」

「NCI、臨床研究チームリーダーを表彰」

生物検体に関する新パンフレット発行

「癌治療格差解消センター、ニュースレターを刷新」

「APHA(アメリカ公衆衛生協会)Expo で NCI の展示コーナーが優勝」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111610/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11月16日号

監修者名 朝井 鈴香 (獣医学・免疫学)

林 正樹 (血液・腫瘍内科／敬愛会中頭病院)

原 文堅 (乳腺科／四国がんセンター)

中村 光宏 (医学放射線／京都大学大学院医学研究科)

大淵 俊朗 (呼吸器・乳腺内分泌・小児外科／福岡大学医学部)

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