

発行250回記念号

■特集記事

「化学療法剤の継続的な不足による懸念」

■癌研究ハイライト

- ・骨髄線維症治療が期待される新たな JAK2 阻害剤
- ・非浸潤性乳管癌(DCIS)の治療法に大きな差
- ・リンパ腫における重要な遺伝子変異を同定

■インサイド NCI

「癌検診について Dr. Barry Kramer 氏は語る」

■スポットライト

「癌治療と生殖機能の温存」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

がんセンター紹介

その他の情報

特集記事

■ 化学療法剤の継続的な不足による懸念

政府および専門家グループの代表者によると、数年前より言われ始めた一般的な化学療法剤の深刻な不足は2010年にさらに悪化し、医療施設に打撃を与えており、患者間また医師の間でも懸念が生じている。継続的な不足は、麻酔や危険な感染症の治療でよく使用される薬剤を含む広範な医薬品不足の一部で、患者の治療

や臨床試験について不安が高まってきている。これらの臨床試験では薬剤が治療の重要な要素であり、その多くがジェネリック医薬品である。

「不満や懸念の高まりを耳にしています」と、スタンフォード大学医学部の小児癌専門医で米国臨床腫瘍学会

(ASCO)の次期会長 Dr. Michael Link 氏は述べた。患者の治療に対する影響の大きさは計り知れないが、判明している限りでは「この 30 年で最悪の不足状態で、その影響は広範囲に及びます」と指摘した。

FDA 医薬品評価研究センターの**医薬品需給監視プログラム**副責任者 Valerie Jensen 氏は、不足している化学療法剤はすべて無菌注射剤として知られる薬剤に分類されると解説した。実際、無菌注射剤は医薬品不足全体の 77%を占める。

生産と品質の問題が薬剤不足の主な原因であったが、問題が製薬ビジネスの実態に由来する可能性もあると、Jensen 氏は電子メールで説明した。これは特に無菌注射剤の化学療法剤の場合に該当する。

以前はこれらの無菌注射剤の多くを製造する適切な数の製薬会社があったが、近年これらの会社の多くが「より新しくより利益の大きい製品を求めて」医薬品の製造中止を選択した、と Jensen 氏は説明し、さらに「工場には限られた数の製造ラインしかないため、保有する製造ラインで一定数の製品しか製造できないのです」と続けた。

例えば、**ロイコボリン**は一時 8 社が製造承認を得ていたが、ごく最近まで製造を続けていたのはわずか 2 社にとどまった。最近 FDA は他社にロイコボリン製造開始の承認を与えたと、Jensen 氏は述べた。

協力して問題に取り組む

問題の大きさおよび解決のめどが立たないことから、ASCO は 11 月に米国病院薬剤師会 (ASHP)、米国医療安全研究所 (ISMP)、米国麻酔医学会と共同で会議を開催し、不足の原因を分析し、最適の対処法および今後このような問題の防止策または抑制策を議論した。ASHP 職員と同様に、不足状況を詳細に追跡し、**ウェブサイト**で供給不足の薬剤の状況について毎日新情報に更新している NCI や FDA の職員も会議に出席した。**議事録**が今月後半にも入手可能となると、Link 氏は述べた。

その間にも、医療施設と医薬品供給者は不足対策に全力を尽くしている。しかし、状況ではとりわけ規模の小さい診療所や施設に大きな打撃を与えているのは明瞭である。1800 人の医療関係者を対象に 9 月に実施された ISMP の調査によると、薬剤不足により代替薬を使用せざるを得ない場合に、病院や他の医療施設は投与量や投与頻度などの問題に対応しなくてはならず、医療ミスリスクが上昇している。回答者の 3 分の 1 以上が、薬剤不足により患者に悪影響をもたらさう医療ミスが

起きたと述べた。

例えば、肺癌など多くの癌治療に使用される**エトポシド**はこの 2 年間断続的に供給不足に陥っている。これを製造する 4 社のうち、理由として製造上の問題を挙げるのができたのは 1 社のみであった。

通常エトポシドは静脈内投与が望ましいと、セントルイス Barnes-Jewish 病院の臨床癌専門薬剤師 Dr. Ali McBride 氏は説明した。しかし静脈内投与製剤不足により、癌専門医はしばしば経口製剤に頼らざるをえなくなり、「これが投薬の問題を引き起こしています」と述べた。エトポシドは小児を含め造血幹細胞移植を受けた患者にも使用される。同氏によると、いくつかの症例で、薬剤剤を入手できずに治療を延期しなければならなかったという。

よく使用される別の 2 つの化学療法剤**ドキシソルビシン**と**シスプラチン**の不足も「現実問題」になっていると Link 氏は言う。「ドキシソルビシンはとても広く使用されていますので、影響は甚大です」と続けた。特に転移性乳癌、肉腫、リンパ腫など多くの疾患で、ドキシソルビシンは治療の中心であるからである。「臨床試験で、転帰の改善の中心を担うことが示されています」と述べた。

シスプラチンについての最大の懸念は精巣癌で、その使用が化学療法で見られるきわめて高い生存率と直接関連する。代替薬の**カルボプラチン**は「若い精巣癌患者での救命率が 10~15%低下します」と、インディアナ大学医学部の Dr. Lawrence Einhorn 氏は最近の ASCO のインタビューで説明した。

薬剤の供給不足が深刻である場合、通常最も利益の得られる患者に薬剤が提供される。McBride 氏は、ほとんどの場合、「治療が有効な患者が優先されます」と言う。

不足の医療施設に対する影響は施設の種類により異なるようだ、ASHP の医薬品使用の品質向上部門長 Bona Benjamin 氏は指摘した。「大病院ほどの使用量がない外来点滴センターなどの施設では、施設規模に比例して薬剤量が少なくなる可能性があります」、「そのためこれらの施設の一部では大規模な医療センターより薬剤不足を実際問題として現実的に感じています」と説明した。

臨床試験への影響

癌の臨床試験も薬剤不足による影響を受けているが、その程度は明らかではない。NCI はその共同臨床試験グループに対し、治療計画の一部である薬剤の供給不

足またはまったく入手できない場合の対処法についてアドバイスしている。

「薬剤不足時の最優先事項は、その時点で試験に登録している全患者の適切な治療を確保すること」と、NCI 癌治療・診断部門の Dr. Margaret Mooney 氏は説明した。連邦規則では、プロトコル治療に不可欠な要素が利用できないなどの緊急の危険が生じた場合、患者の安全性を確保するために試験プロトコルからの逸脱を試験の責任者に認めている。これらの治療の変更は文書に記録し、被験者と臨床試験を監視する審査委員会 (IRB) に通知しなければならない、と同氏は述べた。

さらに、新規患者については、試験で使用している薬剤の適切な供給を受けられるどうかを、試験施設は薬剤師と協議して決定しなければならない、と続けた。供給できない場合は、新しい患者の組み入れを一時的に停止する。不足の長期化が予想される場合、容認できる代替薬があれば IRB の審査と承認を得てプロトコルを改訂する場合もある。これは試験ごとに対処されることであると、Mooney 氏は述べた。

「危機ではありませんが、影響を実感しています」と、米国北中部癌治療グループ (NCCTG) の議長でメイヨークリニックの Dr. Jan Buckner 氏は述べた。同グループは薬剤供給不足で試験の中止に追い込まれた経験はないと指摘した上で、「しかし治療上同等と考えられる代替療法を特定しておかねばならなくなっています」と述べた。

また、薬剤不足により、NCCTG は患者の試験登録前に試験施設で十分な薬剤を入手することに特に気を配るようになった。「グループの試験施設から供給業者の確保または薬剤の分配について援助を求める電話を受けたことがあります」と、Buckner 氏は続けた。「地域の薬

局と施設が十分な供給を確保するために協力しています」。

臨床試験での薬剤不足は臨床試験を減速化または停止させる可能性がある。しかし、薬剤不足により多くの患者が元のプロトコルとは異なる薬剤投与を受けた場合の試験データ解析の問題が今後のしかかってくるであろうと、Link 氏は述べた。代替薬に大きく頼らざるを得なかった試験の解析に、薬剤不足がどのような影響を及ぼすかを現時点で判断するのは極めて困難だと Mooney 氏は強調した。

医薬品不足に関する 11 月の会議で、将来を見据えていくつかの共通の課題が明らかになり対策が提案された、と Link 氏は述べた。一部は法律や規則の変更を要するが、他はより直接的である。「FDA、製薬会社、供給者間の情報交換の改善が絶対に必要です」と述べた。

世界的に癌による負担が大きくなり、一般的に使用される抗癌剤の市場は拡大しているため、全利害関係者はこの問題を注視し続ける必要があると、McBride 氏は強調した。

--- Carmen Phillips

【原文表下キャプション訳】

米国の医薬品不足は過去 4~5 年にわたり悪化し続けているが、供給不足の中で無菌注射剤、特に一般的な化学療法剤の不足数が 2009 年から 2010 年にかけて劇的に増加した。(FDA 医薬品評価研究センター提供データ)

癌研究ハイライト

◆ 骨髄線維症治療が期待される新たな JAK2 阻害剤

Janus-activated kinase 2 (JAK2) タンパク変異と関連する増殖促進シグナルを阻害するよう設計された試験段階の薬剤が、骨髄線維症患者の一部で臨床症状を軽減し持続的反応をもたらした。骨髄線維症は骨髄が線維組織により置換される疾患である。この第 1 相用量増加試験で評価が行われたのは TG101348 という

選択的 JAK2 阻害剤で、1 月 10 日付け Journal of Clinical Oncology 誌に掲載された。

本試験には患者 59 人が登録され、このうち 28 人が用量増加試験に参加した。大部分の患者は脾臓の腫大などの一次的症状が改善した。骨髄線維症では血液細胞

の産生が阻害されることから、重度の貧血、虚弱、倦怠感を呈することがあり、脾臓および肝臓の腫大もしばしばみられる。

消耗性の慢性骨髄増殖性疾患である骨髄線維症の治療用に FDA 承認を受けた薬はない。骨髄線維症は単発で発症する(原発性骨髄線維症)ことがあるほか、他の良性の骨髄増殖性疾患、すなわち本態性血小板血症および真性赤血球増多症の後期に発症することもある。現在のところ骨髄線維症患者に対して行われているのは症状を和らげるための姑息的治療である。

TG101348 は全般的に忍容性が高かったが、特に高用量のときには一部の患者で貧血をおこした。用量調節により患者に貧血を起こさず治療効果を達成できるか、追加の試験を現在計画中である。計画中の別の試験では、真性赤血球増多症患者に同薬を投与する予定である。

「本研究が発する重要なメッセージは、TG101348 などの選択的 JAK2 阻害剤を真性赤血球増多症でさらに追求すべきということである」。主任研究者でメイヨークリニックの Dr. Ayalew Tefferi 氏はこう述べた。次いで、もう一つのメッセージは、現在までに試験が行われた

JAK2 阻害剤はそれぞれ治療効果や副作用が互いに異なることに注意を払うべきであるという。たとえば貧血が起こりそうな患者には、貧血の副作用のない薬剤を考慮すべきだと同氏は述べた。

2010 年 9 月、INCB018424 という実験段階の薬剤を進行した骨髄線維症の患者に使用した試験で良好な結果が得られたことが報告された。TG101348 と異なり、INCB018424 は JAK2 だけでなく JAK1 も阻害する。JAK2 阻害剤は、2005 年に JAK2 遺伝子が活性化する変異が真性赤血球増多症患者の 90%、原発性骨髄線維症および本態性血小板血症患者の 60% で発見されたことを受けて開発に至った。

付属の論説では、JAK2 阻害剤の開発はフィラデルフィア染色体陰性の骨髄増殖性疾患に対する「標的治療の新時代の先駆けとなった」とし、患者の多くは治療開始後 1 カ月以内に症状の改善が見られ、しかもこの改善は持続的なものであるとみられると、テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの Dr. Srdan Verstovsek 氏は書いている。しかし JAK2 阻害剤は悪性クローンを根絶させるわけではないため、最善の使用方法を確認するためさらに研究が必要であるとも述べた。

◆ 非浸潤性乳管癌(DCIS)の治療法に大きな差

非浸潤性乳管癌(DCIS)は非侵襲性ながら侵襲性の乳癌に進行する可能性がある状態であるが、治療法が外科医によって大きく異なり、この違いが癌の再発に関連していると 1 月 3 日付け Journal of National Cancer Institute 誌の電子版で報告があった。

非営利のランド研究所に所属の Dr. Andrew Dick 氏を筆頭とする研究者らは、ニューヨーク州 Monroe 郡もしくはデトロイトの Henry Ford Health System で治療を受けた DCIS 患者 994 人の医療記録を調査した。収集したデータは、腫瘍の大きさ、切除縁(切除した組織の縁から癌細胞までの近さ)の幅など疾患の特徴のほか、外科的手術、放射線治療、**タモキシフェン**などの治療、ならびに転帰(主として同じ乳房での再発)であった。

患者のほぼ全員が一次治療として乳房温存手術を受けていたが、そのうち半数以上の患者は残った癌細胞の除去のため追加手術として乳房温存手術(BCS)もしくは乳房切除手術を 1 回以上受けていた。術後補助療法として放射線治療を行うと再発が減少することが

臨床試験で確認されているにもかかわらず、最終手術として乳房温存手術を受けた患者のうち放射線治療を受けたのは 60% にすぎなかった。

再発率は、乳房切除手術を受けた患者で最も低く、乳房温存手術を受け放射線治療を受けなかった患者が最も高く、BCS 後に放射線治療を受けた患者でその中間となることがわかった。最終手術後に切除断端陽性、または切除縁が小さい場合も、切除断端に癌細胞が存在しない患者と比べ再発リスクが高かった。

治療法および切除縁が外科医によって大きく異なることにより、再発リスクに大きなばらつきが生じているという知見も得られた。著者らは、放射線治療を採用する外科医が増え、切除断端陽性例や切除縁が小さい事例を減らせば、5 年後および 10 年後の再発率を 15~30% 減らせると推測している。

女性患者が侵襲性の低い治療法を推奨する外科医を好む傾向にある可能性や、外科医により意思決定が大きく異なること、各治療法のリスクと効用についての

コミュニケーション不足などがこれらの結果に影響を与えたかについては本研究では明らかにならなかった。しかし、「選択した治療法と切除縁の状態が転帰の予

測に重要であることから、外科医によって異なるこれら説明不能の要素が患者の転帰に深く関与しているかもしれない」と著者らは結論づけている。

◆ リンパ腫における重要な遺伝子変異を同定

癌と関連する複数のシグナル伝達経路を活性化して一部のリンパ腫の増殖を加速させる再発性の遺伝子変異が同定された。MYD88 という遺伝子に起こるこの変異は、活性化 B 細胞様 (ABC) サブタイプびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) のうちもっとも治療が困難とされている一患者のおよそ 3 分の 1 で発見された。追加の実験で可能性のある治療戦略が示されたと、NCI 癌研究センターの Dr. Louis Staudt 氏らが 12 月 22 日付 Nature 誌で報告した。

MYD88 タンパクは通常は生体の免疫応答に関わっている。一方、MDY88 の変異型である L265P は、自発的にタンパク質複合体を構築し、NF- κ B および JAK-STAT シグナル伝達経路を通じリンパ腫細胞の生存を助けることがわかった。調査した 155 人分の ABC DLBCL サンプルのうち、29%に同じ MYD88 変異があり、これは他の DLBCL サブタイプや他のリンパ腫では稀であるか存在しないものだった。

また、MYD88 の L265 変異が構築したタンパク質複合体 IRAK4 の構成成分を阻害することにより、MYD88 の変異したリンパ腫細胞が死ぬことがわかった。製薬各社が炎症および自己免疫疾患の治療薬として IRAK4

阻害剤を開発中であるが、これらをリンパ腫で試験することが可能かもしれないと研究者らは述べた。

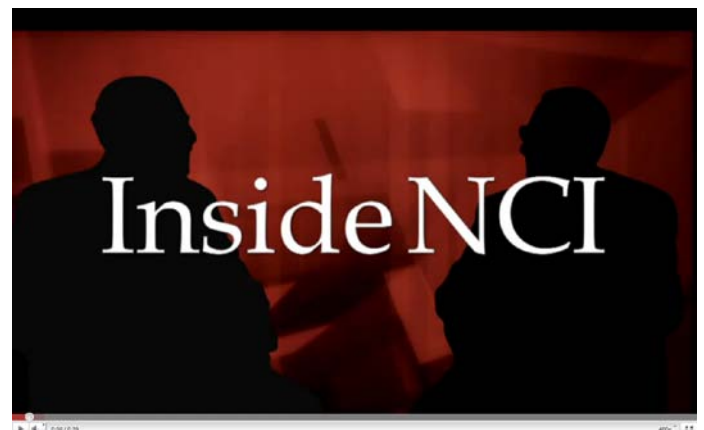
本知見を得るために、研究者らはまず ABC DLBCL の生存に必要な遺伝子を同定した (RNA 干渉と呼ばれる技術による)。MYD88 および IRAK1 (IRAK4 と関連する遺伝子) が不可欠な遺伝子であることを同定したのち、患者サンプルにおけるこれら遺伝子の配列決定を行い、再発性の MYD88 の変異 (L265) を発見した。MYD88 の変異が癌でどのような役割を果たすかの解明が次の課題である。

Staudt 氏は、MYD88 の変異が現在のところ DLBCL で見られるものでもっとも多い変異であることに触れ、「DLBCL の病理の重要な部分が解明されました」と述べた。リンパ腫細胞は免疫調節経路の一つを事実上「ハイジャックして」増殖している、とも述べた。MYD88 の変異は癌細胞における重要な 2 つのシグナル伝達経路をコントロールし、「癌細胞が少しの投資で最大の効果を得られる可能性がある」ことから、この変異はしばしば起こっているのではないかと Staudt 氏は推測している。

インサイド NCI

■ 癌検診について Dr. Barry Kramer 氏は語る

NCI の PDQ (Physician Data Query) 検診・予防編集委員会の編集長が、現在行われている有効な癌検診の種類、および時に癌検診に伴うリスクについて語る。



に集中しています。

【You Tube スクリプト訳】

Rick Manrow 氏: 今週のインサイド NCI によろこそ。NCI コミュニケーション・教育室の Rick Manrow です。今週は、Dr. Barry Kramer 氏です。Kramer 氏は NIH 疾病予防局の前副局長であり、現在は NCI の PDQ の癌検診および予防委員会の主幹を務められています。よろこそ。ご出演いただきありがとうございます。

Barry Kramer 氏: お招きいただきありがとうございます。

Manrow 氏: ランダム化比較試験は、医療介入を評価するうえで最高のエビデンスとなります。

広く一般的に用いられている癌検診のうち、ランダム化比較試験で癌の死亡率が低下するまたは死亡者数を減らすと判明したのはどれで、そうではないのはどれでしょうか？

Kramer 氏: 不利益より利益が勝る検診が首尾よく行われている癌がいくつかあります。

子宮頸部細胞診は、明らかに子宮頸癌による死亡リスクを減らします。

それ以外の試験で、明確に利益が不利益を上回ったのは、便中の潜血を調べる検査です。

これは便潜血検査(FOBT)と呼ばれています。4 つの試験で参加者を FOBT 群と対照群に無作為に割つけて調査したところ、大腸癌による死亡リスクが減少したことが示されました。

最近では、歴史に残る試験が行われました。イギリスで実施された 60cm の軟状 S 状結腸鏡検査によるランダム化試験で、大腸癌による死亡リスクが減少するという結果がちょうど発表されたところです。

Manrow 氏: マンモグラフィ検診についてはいかがお考えですか？

Kramer 氏: マンモグラフィも有効な検査として確立されたものです。

これまで実施された 7~8 の試験結果から、有効性に関しては議論の余地はないと思います。

目下の論点は、特定の年代におけるリスク/利益率

Manrow 氏: 癌検診について社会へ発信されるメッセージは、どれもこれも、検診で癌を早期発見すると命拾いできるというものばかりです。しかしこれは必ずしも真実とは言えないですね？

Kramer 氏: あまりにも多くのキャンペーン CM で、非常に複雑な情報を簡略化しすぎたメッセージにしていますが、検診の領域はそのようなキャンペーンには向いていません。

検診結果は、もっと微妙なものであることが多いのです。

さらに、全ての検診には不利益が潜んでいます。

Manrow 氏: 一般的に、癌検診に関する不利益をいくつかご紹介いただけますか？

Kramer 氏: 癌検診を受けると 7 つのことが起こるとよく言われています。5 つが悪いこと、2 つが良いことです。もちろん 2 つの良いこととは、治療が軽くなること、そして、癌による死亡リスクが減少することです。

それと引き換えに、検診のマイナス面にさいなまれる人もでてきます。

検診は、症状が無い人の早期癌を診断することを目的としています。そして、その結果、雇用や保険などにおいては人々を差別化する可能性があります。

マイナス面には、さらに、偽陽性があります。

癌はかくも恐ろしい病気であるため、偽陽性により健康な人が癌であるかもしれないと示された場合、非常な不安を生じ多くの精密検査を行うことになりえます。

また偽陰性の場合もあります。これは、癌があるにもかかわらず見逃される可能性があるということです。

ありふれているわけではないが最も深刻な不利益は、過剰診断と言われる現象です。検診によって陽性とされた癌患者に過剰診断が起こりえます。発見された癌の進行がとても遅く、もし検診を受けていなければ見つかることもなく患者の生涯において決して悪影響を及ぼさなかったと考えられる場合です。

それにもかかわらず、過剰診断は侵襲的な検査や治療、時には体を傷める大手術、放射線、化学療法などを惹き起こします。

Manrow 氏: 最後に、癌検診を考えている人に何か

助言をお願いします。

Kramer 氏: 不利益の潜むまたは不利益が避けがたい医療処置を検討する場合には、すべての情報を知っておくことが常に最良です。

情報を得る一番の方法は何ですかと尋ねる人がいるかもしれません。NCI の PDQ (Physician Data Query) [サイト注: 日本語訳は「[がん情報サイト](#)」にて閲覧可能] は、患者と医療者の両者にとって素晴らしい情報源だと思います。PDQ には、一般に宣伝されているスクリーニング検査のほぼ全てが記述されています。

自己決定をする際に非常に有益なもう一つの情報源は、米国医療研究品質局 (AHRQ) の米国予防医療作業部会 (USPSTF) と呼ばれる部署から得られます。

ここは、予防と検診について非常に幅広く網羅しています。

Manrow 氏: 本日はご出演いただき本当にありがとうございました。

とても興味深く有意義なお話の数々でした。

癌検診と PDQ についてのより詳しい情報は、NCI のホームページをご参照ください。

Rick Manrow でした。

スポットライト

■ 癌治療と生殖機能の温存

Dr. Neeraj Arora 氏が**非ホジキンリンパ腫 (NHL)**と診断された時、彼は 25 歳の大学院生だった。癌専門医は、癌の急速な増殖を食い止めるため、直ちに強力な化学療法と放射線治療の開始を勧めた。

ある日、医院の待合室で化学療法の順番を待つ間、彼はたまたま NHL の治療に関するパンフレットを手にとった。それを読むと、不妊症は彼が受けていた治療によくみられる副作用であった。

「医師たちは、なぜか私にそのことを伝え忘れていました」と Arora 氏は思い起こして言う。彼は当時独身だったので、父親になることについて深く考えていなかったが、自分が不妊症になるかもしれないリスクについて、誰も重要視していないことにショックを受けた。

これが起こった 1994 年当時は、癌専門医が患者と話し合うべきリスクのうち、癌治療後の子供を作る能力 (妊孕性 [にんようせい]) は、気に留めるほどのことでもなかった。癌のサバイバーシップ、つまり癌を克服した後の生活という概念はまだ生まれたばかりだった。

対話のためのガイドライン

米国で、生殖可能な年齢にある癌サバイバーは現在約 50 万人に及ぶと推定されている。癌の治療法は進化し、有害な副作用が低減されつつあるが、生殖機能にダメージを与える**放射線治療**や多種類の**化学療法**が今も存在する (詳細は表を参照)。

男性の癌サバイバーに最も多い生殖障害の原因は、化学療法や放射線治療が誘発する精子の損傷である。女性の癌サバイバーの生殖機能障害は、未成熟卵やホルモンバランス、生殖器官に悪影響を及ぼすような治療によって起こる可能性がある。

2006 年に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) は、生殖能力温存の選択肢と治療による不妊症の可能性について、癌専門医が生殖可能な年齢の患者と話し合うことや、患者を生殖医療専門医へ紹介するよう推奨する**ガイドラインを発行した**。しかし最近の調査によると、このガイドラインに従っている米国の癌専門医は全体の半分以上にとどまり、さらに患者と定期的に不妊症のリスクについて話し合っている癌専門医ですら、患者を生殖医療専門医に紹介することはまれだという。

癌治療が生殖機能に及ぼす潜在的な影響について、

「癌専門医は、患者やその家族と真っ先に率直に話し合うべき事項であるとは考えていません」とピッツバーグ小児病院の(思春期と若年成人の腫瘍科プログラム) Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology Program の責任者である Dr. Peter H. Shaw 氏は言う。「しかし、この問題は癌と診断されたら直ちに議論すべきなのです」。

Elissa Bantug 氏は 2005 年に乳癌と診断された時、23 歳であった。すでに子供が一人いたが、もっと子供を欲しいと思っていた。彼女を診察した医師らは、治療が生殖能に及ぼす影響についての彼女の質問には取り合わなかった。「ある癌専門医は“Elissa、あなたは子供が欲しいの？それとも生きたいの？これからやろうとすることはそういうことなのよ。”と言いました」と、彼女は回想する。

Bantug 氏の経験は、癌専門医が将来的な不妊のリスクを患者ほど重要視していないという調査結果を反映している。このような調査では、多くの癌専門医が生殖能の温存に関する十分な情報を得られていないと感じており、またこの問題について患者と話し合うことで、癌の診断ですでにストレスを受けている患者にさらなる重荷を負わせてしまうのではないかと心配していると回答した。



Neeraj Arora 医師が 20 代で非ホジキンリンパ腫の治療を受けた時、治療の影響で彼が不妊症になるという可能性について医師は何も言及しなかった。幸いにも彼は不妊症にはならなかった。彼の娘、Shaireel は来月 6 歳になる。

しかし調査結果によると、癌患者は不妊のリスクについて非常に心配しており、そのリスクを軽減する方法を知りたがっている。

「サバイバーシップ(癌治療後の生活)の質を保障するには、初期治療の計画過程で、患者の不安や将来に対する願望について、十分な情報に基づいた対話をするしなければいけません」と NCI 癌サバイバーシップ・オフ

イスの責任者である Dr. Julia Rowland 氏は述べた。「それに、癌治療が完了するまでに妊孕性に関する話し合いをしなければ、生殖機能温存を選択するには遅すぎる場合が多いのです」。

情報収集のオプション

生物学上の子供を持つ能力を温存するという癌患者の選択は、患者の性別、年齢、癌の種類、治療の種類など多くの要素に左右される。多くの温存術はまだ試験的なものである。すでに確立されていて有効とされる方法は、男性患者では精子の凍結保存、女性患者では胎芽(受精卵)の凍結保存の 2 つだけである。

選択肢が既に確立されていようと試験的であろうと、多くの場合費用がかかり、医療保険でカバーされないことが多い。さらに、これらの温存法は癌治療前か治療中に実施されなければならない。癌と診断されたばかりの患者には、生殖機能温存を迫り及ぼすか、もしそうならどの手段が自分にとって最適かなどを決断するための時間がごくわずかしかないことが多い。

NCI が支援する研究者らは、妊孕性温存の選択肢に迷っている患者を手助けするため、インターネット上での意思決定支援を開発している。ここでは、癌が生殖能力に及ぼす影響についての情報提供や、各種の生殖機能の温存方法についてのメリットとデメリットを説明しており、これによって患者が自分の価値観を明確にし、違和感のない選択ができるようサポートする。

「これは難しい意思決定です」とプロヴィデンスのブラウン大学およびロードアイランド病院で、乳癌の女性のための妊孕性温存の意思決定支援を開発中の Dr. Christine M. Duffy 氏は言う。「間違いなく最善だと思えるような選択はなかなかできません。これは、患者の価値観や患者にとって子供を持つことがどれほど重要か、あるいは試練を乗り越える意志の強さに左右されるのです」。

これらの要因は、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. Leslie R. Schover 氏がパイロットテストを行った精子バンクの意思決定支援ツールに組み込まれている。この意思決定支援ツールは、患者や家族、医療従事者向けの、精子バンクに関する総合的な教育ツールの一環である。

Schover 氏によると、一度も子供を持ってないことを悲しいと思うかどうか、また精子提供による人工授精で生まれた子供を家族が受け入れられるかどうかなどの質問を通して、患者は過去に考えたことがなかったことを検討することになる。パイロットテストでは、意思

決定支援を利用した患者は、利用しなかった患者と比べて精子バンクについて下した決断による葛藤が少なかった。

予想に反する結果

Patrick McArthur 氏は、癌発病時に、生殖能に関する情報を得て慎重に考慮した上で意思決定することの利点を証言する。2005年に25歳で局所進行性のリンパ芽球性リンパ腫(NHLの一種)と診断され、治療が生殖能に与える影響や、精子の凍結保存という選択肢について看護師から助言を受けた。「私は、すぐにその保険証書が必要だとわかりました」と彼は言った。

テキサス州サンアントニオの弁護士である同氏は現在、2010年に自然妊娠で授かった女兒の父親である。「妻と私は、失敗しても精子バンクという後ろ盾があるとわかっていたので、自然妊娠に挑みました」と彼は言う。

Bantug氏は乳癌の早期診断の4年後(2007年の乳癌再発の治療後)、夫と不妊治療専門医を訪ね、妊娠が可能かどうか聞いた。「医師には、妊娠は非常に難しいと言われました」と彼女は回想する。しかし、予想に反して彼女はすぐに妊娠した。2010年10月、彼女の娘は1歳になった。Bantug氏は現在、ボルティモアのジョンズホプキンス大学シドニー・キンメル総合がんセンターで、乳癌サバイバーシッププログラムのプロジェクト・コーディネーターをしている。

NCIの癌制御・人口学部門のプログラム責任者のArora氏は現在、来月6歳になる女兒の父親である。「集中的化学療法の毒性に関する私の知識からすると、娘が生まれたのは奇跡だと思います」と彼は言う。

生殖機能温存の意思決定や、若年サバイバーに関する他の分野における課題を取り上げられるようにするため、NCIはランス・アームストロング基金の支援を受けてAdolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience(思春期および若年成人の健康アウトカムと患者の体験:AYA HOPE)研究を後援している。SEER癌登録によって特定された若年サバイバーの集団ベースのコホート研究で得られたデータが、近く公開される予定である。

癌サバイバーの子供たちの生存転帰

癌サバイバーは子供を持つことを強く望むかもしれないが、それと同時に、癌の治療により次世代に出生異常や遺伝的異常などの健康問題が表れるのではないかと不安を抱えている。

しかしこれまでの調査結果では、小児癌のサバイバーから生まれた乳児は早産や低出生体重のリスクがより高いとされるが、出生異常や遺伝性疾患、染色体異常を発現する可能性は他の子供と変わらない。

--- Eleanor Mayfield

癌サバイバーの生殖機能温存に関する情報源

癌と生殖コンソーシアム([Oncofertility Consortium](#))

米国国立衛生研究所(NIH)が支援する学際的リサーチ・コンソーシアム。若年癌患者の保健、疾病、サバイバーシップ、生殖機能温存について研究している。

[MyOncofertility.org](#)

上記Oncofertility Consortiumが提供する患者のための学習情報。

[Fertile Hope](#)

ランス・アームストロング基金と提携している非営利組織。不妊のリスクがある癌患者および癌サバイバーへの情報およびサポート提供を行う。

米国臨床腫瘍学会([ASCO](#))

癌治療を受けた患者の生殖機能の温存における提言を行う。

子供たちのための生殖能温存の新しい選択肢

思春期に達する前に癌と診断された子供たちは、現在、癌を克服できる確率が非常に高い。しかし子供たちの命を救う癌治療が、彼ら自身が子供を持つ能力を損なう可能性もある。今、このような子供たちのための標準的な生殖能温存のための選択肢はない。

青年期の少年や若い男性は、精子バンクに精子を凍結保存するという選択ができる。しかし、もっと若い少年らは、精巣組織にいずれ精子を形成する未熟細胞がある段階で、まだ精子を形成できない。

思春期前の少女の卵巣にあるのはまだ受精できない未成熟卵、あるいは卵胞であるため、卵子凍結(急速に発達しているがまだ試験的な、思春期の少女や若年女性のための生殖能温存の選択肢)は、それより年少の少女には実施することができない。

Dr. Jill Ginsberg 氏率いるフィラデルフィア小児病院の研究者らは、思春期前の少年のための妊孕性温存の選択肢としての精巣組織バンクについて研究している。彼らは患者の片方の精巣から組織の小片を取り出し、生検を行った。標本の半分は患者が将来使えるように凍結された。残りの半分は、ペンシルバニア大学獣医学部の Dr. Ralph Brinster 氏の研究室へ送られた。Brinster 氏は、培養した精子幹細胞を雄ラットに再移植し、その生殖機能を回復する技術の開発に成功している。Brinster 氏は現在、この技術をヒトの精子幹細胞に応用しようと試みている。

これまで 23 人の少年に対して生検が実施されており、「ほとんどの場合、思春期前の少年の両親は、保存された組織が将来息子のために確実に役立つかわからないにもかかわらず、この手順に同意しチャンスを与えられたことに感謝しています」と Ginsberg 氏は言う。

NIH が資金援助する Oncofertility Consortium に参加している 9 施設は、実験プロトコルで思春期前の少女たちに卵巣組織バンクのサービスを提供している。患者の片方の卵巣(卵巣切片)を取り出し、精巣組織バンクの研究と同様に、将来患者が使う可能性に備えて標本の大半を凍結した。一方、残りの部分は、移植や in vitro での卵胞成熟に備えて、卵巣組織を凍結・解凍する技術を最適化するための研究で使用された。

「in vitro での 卵胞成熟の技術はまだ試験段階ですが、癌を発病した若年女性や少女たちの妊孕性温存における重要な新しい選択肢となるかもしれません」と Oncofertility Consortium の責任者である Dr. Teresa Woodruff 氏は述べた。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 注目の臨床試験【原文】

「粘液性卵巣癌又は卵管癌治療の第一選択薬の比較」

初発ステージ 2 から 4 又は再発ステージ 1 と診断された粘液性卵巣癌又は卵管癌の治療第一選択薬として、カルボプラチン及びパクリタキセルのベバシズマブあり対なしとオキサリプラチン及びカペシタビンのベバシズマブあり対なしを比較する第 III 相試験 (GOG-0241)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011111/page6>

◆ がんセンター紹介【原文】

「Thomas Jefferson 大学 Kimmel がんセンター」

Thomas Jefferson 大学 Kimmel 癌センターは、1991 年創立、1996 年に NCI 指定がんセンターになった。ここでは、形質転換細胞の生成、細胞の癌化プロセスとそれに対する個体の反応に関する、分子生物学的研究を行っている。また、NIH、NCI の援助を得て、若手研究者の育成にも力を注いでいる。癌患者のサポート体制も充実しており、日常生活復帰支援、若年癌患者のための悩み相談など様々な支援プログラムがある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011111/page7>

◆ その他の情報【原文】

「NCI の新上級スタッフ John Czajkowski 氏の登用を発表」

「先月の大統領癌諮問委員会の総括報告」

12 月 14 日にベセスダにて、2010—2011 年度第 3 回目の会議が開催された。

「Susan Lowell Butler 氏を偲んで」

卵巣癌サバイバーで、D.C キャンサーコンソーシアム副理事長の同氏が亡くなった。

過去ブレティン記事: 2010/09/21 号◆スポットライト「卵巣癌、十数年後の再発」

http://www.cancerit.jp/xoops/modules/nci_bulletin/index.php?page=article&storyid=433

YouTube 動画:

<http://www.youtube.com/watch?v=N4S4nueWfko>

「NCI キャンサーブレティン、発行 250 号を超える」

過去のニュース、イベントを見るにはこちらをクリック

- [1st issue](#)
- [50th issue](#)
- [100th issue](#)
- [150th issue](#)
- [200th issue](#)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011111/page8>

『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>

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 2011 年 1 月 11 日号

監修者名 (記事順) 小宮 武文 (呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch)

大淵 俊朗 (呼吸器・乳腺内分泌・小児外科/福岡大学
医学部)

斎藤 博 (消化器内科・検診/国立がん研究センター
がん予防・検診研究センター)

井上 進常 (小児腫瘍科/首都医校教員)

顧問 古瀬 清行 (呼吸器内科/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