



NCI キャンサーブレティン2011年5月31日号 (Volume 8 / Number 11) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for May 31, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111>

### ■特集記事

「一部の早期前立腺癌患者では手術による利点はない」

### ■癌研究ハイライト

- ・カボザンチニブにより前立腺癌などの腫瘍と骨転移が縮小
- ・肺癌患者の終末期医療: 米国とカナダ・オンタリオ州の違い
- ・腫瘍細胞がストレス環境に適合する仕組み

### ■特別レポート

「HPV 検査とパップテストを併用すれば、子宮頸癌検診の間隔を延長できる」

### ■クローズアップ

「初期に疑われた子宮頸癌ワクチン、やはり効果はあると証明される」

### ■FDA 最新情報

「膵臓神経内分泌腫瘍の治療にスニチニブを承認」

### ■～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

NCI ウェブサイト Cancer.gov

その他の情報

# 特集記事

## ■ 一部の早期前立腺癌患者では手術による利点はない

米国における待望の臨床試験結果によると、限局性前立腺癌と診断された患者では、手術は生存率を改善しない、つまり前立腺癌による死亡リスクを低下させないことが示された。根治的前立腺摘除術に無作為に割り付けられた男性と、注意深い経過観察(watchful waiting, WW)、つまり経過観察中に疾患が進行し始めた場合に緩和治療を行う群に割り付けられた男性間で、12年の追跡調査後の全生存率および前立腺癌特異的生存率に差がなかった。



5月17日の米国泌尿器科学会(AUA)年次総会で、ミネソタ州ミネアポリスの退役軍人慢性疾患アウトカムリサーチセンターのDr. Timothy Wilt氏はPIVOTと呼ばれる試験の知見を発表した。

一部の研究者らは、特に患者のサブグループの差を分析する場合、確固とした結論に至るには査読雑誌に発表される結果を待つ必要があると警告した。また、この試験は当初計画したよりもかなり小規模になったため、結果に信頼性を与えるには統計的検出力を欠く部分があるかもしれないと他の専門家は述べた。

PIVOT試験は1994年に開始され、早期前立腺癌と診断された75歳以下の731人が登録された。大多数の前立腺癌はPSA検査で検出され、参加者はすべて平均余命が10年以上あった。

全生存率および前立腺癌特異的生存率は両群でほぼ同様であったが、いずれも手術を実施した患者の方がわずかに良かったとWilt氏は語った。しかしながら、両群の絶対差は3%未満であった。

経過観察に比して手術が生存率で利点を示さないという結果は、PSA値が10以下の男性およびPSA値、グリースンスコア、疾患進行期等の因子に基づき低リスクとして分類された男性に対して統計的に最も強く当てはまった。摘除術群で前立腺癌により死亡したのは6%未満であり、経過観察群の全生存率および前立腺癌特異的生存率は摘除術群よりもわずかに良かった(統計的に有意ではないが)。

「さらに解析を行うことが必要ですが、われわれの結果を全体的にみて、全登録患者で全死亡率および前立腺癌特異的死亡率に有意差はないと確信しています」とWilt氏は会見で語り、「研究チームは、低リスク患者およびPSA値10以下の患者について手術は生存率で利点がないことも確信しました」と述べた。

われわれは様々な研究の詳細を注意深く調べ、どのような患者が監視療法(AS)を勧められるべきか、どのような患者が根治的な治療を受けるべきかを見抜くよう努力せねばならない。

— Dr. J. Erik Busby氏

### 研究による蓄積

早期前立腺癌患者は何らかの形の根治的な治療、通常は手術か放射線を受けるべきか、という腫瘍学で最も議論がさかんな問題点の一つに関して、PIVOT試験の結果は、他の2つの研究知見に続く成果を示している。

スカンジナビア3カ国で実施された、同様だが小規模の臨床試験の結果から、手術により早期前立腺癌患者の生存率が改善されることが、今月明らかになった。しかし、その試験ではほとんどの男性はPSA検査ではなく症状に基づいて診断がなされたため、この試験結果は米国患者にはそれほど関連しないとする専門家もいた。一方、ジョンズホプキンス大学で実施された観察研究の最新報告では、監視療法(active surveillance, AS)で治療したきわめて低リスクの前立腺癌患者での素晴らしい長期生存結果が報告されている。監視療法(AS)は、注意深い経過観察(WW)より積極的であり、定期検査と疾患進行に対するPSA検査と前立腺生検によるスクリーニングを義務づけている。

「われわれは多くの早期前立腺癌患者に過剰な治療を行っていることを認識しています」と、アラバマ大学バーミングハム校医学部および総合癌センターのDr. J. Erik Busby氏は述べた。「われわれは様々な研究の詳細を注意深く調べ、どのような患者が監視療法(AS)を勧められるべきか、どのような患者が根治的な治療を受ける

べきかを見抜くよう努力しなければなりません」。

コネチカット州立大学ヘルスセンターの Dr. Peter Albertsen 氏は、疾患のリスクが低く PSA 値が 10 未満の患者について、PIVOT 試験の結果は「監視療法 (AS) を強力に支持するでしょう」と述べた。

「これまで、われわれは PSA 値が 10 未満の患者に手術しようとしていました」。

PSA 値と腫瘍のリスク分類に基づく一部のサブグループで、手術は実際に生存率を改善するよう見えるが、それは患者特性(例、年齢、人種、その他健康状態)に基づくサブグループではない、と Wilt 氏は指摘し、「異なる腫瘍リスク分類に注目すると曖昧であり、われわれはどのプラス効果についてもあまり確信が持てないです」と警告した。

手術によって最も利益があるのは PSA 値が 10 以上の症例と、やや利益は低くなるが高リスク群の患者である。しかもそれは前立腺癌特異的死亡率についてのみである。

## 慎重に前進

PIVOT 試験は当初 2,000 人を登録するようデザインされた。試験参加を打診された 5,000 人以上の男性患者のうち 4,300 人が参加を拒否したが、そのほとんどはランダム化により治療が割り付けられるのを望まなかったからであると Wilt 氏は話した。それでもなお、PIVOT 試験は手術と注意深い経過観察(WW)を比較するため実施された最大規模のランダム化試験であると同氏は強調した。

この試験データは慎重に解釈する必要があると NCI 癌治療・診断部門の Dr. Bhupinder Mann 氏は述べ、不十分な症例数では、偽陽性および偽陰性の危険性が増すと指摘した。研究集団の 20%を占める高リスク群で示唆された手術による生存率の利点は、「確かに考えられる」と同氏は述べ、現行の臨床診療および診療ガイドラインと一致している。さらに多数の高リスク群の患者が含まれていたならば、治療の利点(もし本当にあるとすれば)を明らかにする可能性は、さらに高く信頼できるものであつたらうと付け加えた。しかし、試験サイズが小さいため、陽性または陰性のどちらの結果についても「確信に至るのが難しい」。

入手可能なデータに基づいて、平均余命 10 年以上の

男性では、PSA 値が 10 以上または高リスク患者の大多数で、手術または放射線が依然として推奨される一次治療であろう、とフロリダ州タンパの H・リー・モーフィットがんセンター&研究所の Dr. Julio Pow-Sang 氏は語った。

しかし、推奨される一次治療が手術でない患者でさえ、その状況は多少曖昧である。PIVOT 試験と最近のスカンジナビア 3 カ国の試験で、手術と比較したのは監視療法 (AS) ではなく注意深い経過観察(WW)である。PIVOT 試験結果に基づき、「データは、早期前立腺癌患者の大多数、特に PSA 値が 10 以下の患者と低リスクの患者に対して、監視療法 (AS) や手術による早期介入よりはむしろ注意深い経過観察(WW)を支持しています」と Wilt 氏は述べている。

しかし、米国では泌尿器科医および泌尿器科腫瘍医にとって、早期前立腺癌患者に対して監視療法 (AS) でさえ説得することが難しく、患者の多くは依然として診断後に手術を受けている。Albertsen 氏と Busby 氏は、これらの背景を考えれば、米国の医師が多くの患者に経過観察(WW)を推奨するとは考えにくいという考えで一致した。

「われわれの大多数はこの方法(経過観察)について多少神経質になっています。われわれは生検で悪性度の高い疾患を見逃していないという自信が持てないのです」と Albertsen 氏は述べた。

結論として、早期前立腺癌の治療は個別に決定する必要があると Pow-Sang 氏は強調し、「治療介入は特定の患者には役立ちますが、何も介入しなくても他の患者はうまくいくことをわれわれは知っています」と述べた。

— Carmen Phillips

**結論として、早期前立腺癌の治療は個別に決定する必要がある。**

**— Dr. Julio Pow-Sang 氏**

# 癌研究ハイライト

## ◆ カボザンチニブにより前立腺癌などの腫瘍と骨転移が縮小

第2相臨床試験において、カボザンチニブ(XL184)は卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌など数種類の固形腫瘍を縮小、または増殖を阻止した。また同薬剤は乳癌、前立腺癌、悪性黒色腫患者の骨転移病変を縮小させた。この知見は、米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会に先立って行われた5月18日の記者会見で、アリゾナ州スコッツデールのPinnacle Oncology HematologyのDr. Michael Gordon氏から発表された。

カボザンチニブは、細胞のシグナル伝達分子の肝細胞増殖因子受容体(MET)や血管内皮細胞増殖因子受容体2(VEGFR2)の働きを阻害すると同時に、他のシグナル伝達分子も阻害する可能性がある。METを介するシグナル伝達は全身での癌細胞の増殖や広がり(転移)を促進し、VEGFR2は腫瘍血管新生に関与する。

Gordon氏らにより試験に組み入れられた483人の患者のうち398人で、治療中の抗腫瘍効果が評価された。この臨床試験はランダム化治療中止試験(randomized discontinuation)という方法で行われた。すべての患者はカボザンチニブの投与を12週間受けた。最初の12週間で、病気が進行した患者は試験から除外され、腫瘍が縮小した患者は継続してこの薬剤の投与を受け、病気が安定していた患者はカボザンチニブまたはプラセボの投与に無作為に割り付けられ、この薬剤が本当に病勢安定に役立っているのかが判定さ

れた。

最善の結果は、肝臓癌、前立腺癌、卵巣癌の患者で認められ、肝臓癌患者29人中22人、前立腺癌患者100人中71人、卵巣癌患者51人中32人で、腫瘍の部分的な縮小または安定がみられた。

骨転移がある患者68人中59人で、試験中に転移巣が縮小もしくは消失した。これらの患者の多くで疼痛が軽減し、疼痛管理のための麻薬の必要が減った。

これらの結果は、シグナル伝達分子が「ひとつの経路だけではなく、全体のネットワークを追及する」ことの有益性を示していると、ASCOの癌情報委員会(Cancer Communications Committee)委員長で今回の記者会見の司会を務めたDr. Mark Kris氏は述べた。

本薬剤の前立腺癌患者の転移巣縮小における「優れた有効性」や卵巣癌患者における強い効果が示されたことにより、この試験が拡大され、各癌に非無作為化群150人が組み込まれた。これらの群の結果は、来月シカゴで行われるASCO年次総会で発表される予定である。

### 関連記事：カボザンチニブがいくつかの稀な甲状腺腫瘍を縮小させる可能性

テキサス大学MDアンダーソンがんセンターのDr. Razelle Kurzrock氏が率いる研究者らによると、カボザンチニブの第1相臨床試験において、甲状腺髄様癌(MTC)患者の転移性または手術不能の腫瘍がこの分子標的薬により縮小する可能性があることが明らかになった。カボザンチニブによる治療を受けた37人の進行MTC患者における結果が、5月23日付Journal of Clinical Oncology誌電子版で発表された。

この薬剤に対する抗腫瘍効果を計測できた35人の患者のうち、10人で腫瘍が縮小した(部分奏効)。37人中15人の患者では腫瘍が6カ月間以上安定していた。本試験の85人の患者のうち90%で1つ以上の有害事象が発現したが、有害事象の約半数は軽度であった。

10人の患者に認められた部分奏効は「これまで治療選択肢が実質的になかったので注目に値する」と、マサチューセッツ総合病院のDr. Yariv Houvras氏とDr. Lori Wirth氏は付随論説で述べた。MTC患者におけるカボザンチニブの第3相臨床試験が現在進行中である。

## ◆ 肺癌患者の終末期医療：米国とカナダ・オンタリオ州の違い

米国およびカナダ・オンタリオ州で、非小細胞肺癌患者の亡くなる前5カ月間のケアに関する調査を行った研究者らは、この2カ国には大きな違いがあることを明らかにした。例えば、米国の患者は亡くなる数カ月前でも抗癌剤治療を受ける傾向が強く、またオンタリオ州の患者は病院で死亡することが多かった。NCI 癌制御・人口学部門の Dr. Joan Warren 氏らはオンタリオ州の研究者らと共同で、高齢者の終末期医療を比較した。これらの知見は、5月18日付 Journal of the National Cancer Institute 誌電子版に掲載された。

研究者らは、SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) メディケアのデータベースと、カナダで一番人口が多いオンタリオ州に繋がるデータベースのデータを用いて調査した。この調査には、米国在住患者 13,533 人とオンタリオ州在住患者 8,100 人が含まれていた。対象者全員が、1999～2003 年の間に死亡した 65 歳以上の非小細胞肺癌患者であった。

これら2地域の人口統計学上の差異を調整した後、終末期医療パターンに有意な差があることが明らかとなった。抗癌剤の使用と死亡場所の違いに加え、大多数の米国の患者は、人生最後の数カ月はホスピスを利用していた。オンタリオ州には正規のホスピスプログラムがなく、代わりに、自宅、外来クリニック、病院で緩和ケア

が行われていた。

救命救急室の利用や入院に関しては、両国の患者とも死期が近づくと増加した。しかし、最後の30日間の救命救急室の利用率は、米国患者ではオンタリオ州患者に比べて12%少なかった。また、この30日間を病院で過ごした患者も米国の方が少なかった。

一方、オンタリオ州の患者の6割以上は最後の一月を病院で過ごし、入院患者として緩和ケアを受け、その8割以上は病院で死亡していた。「これら多くの患者は、支持療法のために入院していたことが判明した」と筆者は記した。米国では、ほぼ同じ割合の患者が人生最後の一月をホスピスで過ごし、病院以外で亡くなることができた。

「米国では地域的支持療法の利用が比較的高いにもかかわらず、入院患者の死亡率はとても高いが、オンタリオ州では更に高かった」とダートマス医科大学の Dr. David Goodman 氏は付随論説に記した。しかし、Goodman 氏は、個々の患者の望みを気にも留めずにやみくもにホスピスへの入所が拡大することに対して警告し、現在両国の患者は、「終末期医療の決定に、まだ十分に参加していない」との結論を下した。

## ◆ 腫瘍細胞がストレス環境に適合する仕組み

新たな知見によると、一部の腫瘍細胞は、ストレス環境において生存して増殖するために、通常脳にしか存在しないタンパク質を利用しているかもしれない。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1C (CPT1C) として知られる酵素であるこのタンパク質は、生体の主要エネルギー源であるグルコースの代わりに脂肪酸を使って腫瘍細胞のエネルギーを作ることを可能にしている。

トロント大学の Dr. Tak Mak 氏率いる国際研究チームは、この知見を Genes & Development 誌 5月15日号に発表した。この研究は、CPT1C タンパクが癌治療の新たな標的になりうることを示唆している。

乳癌、肺癌、大腸癌といった固形腫瘍にある細胞は、正

常細胞が死んでしまう環境下でも生存し増殖することができる。腫瘍細胞は、代謝転換として知られる現象である代謝の変化を通してこの生存便宜を獲得している。この現象は以前より知られていたが、脂肪酸が腫瘍細胞のエネルギー源である証拠は最近になって明らかとなった。

「これは中東油田のパイプラインが切断されたようなことである。エネルギーを得るために、ありとあらゆる代替源を利用しなければならない」と、腫瘍細胞の代謝の研究をしているがこの研究には関与していない NCI 癌研究センターの Dr. James Phang 氏は説明した。

Mak 氏らが、CPT1C 遺伝子の発現と抗癌剤ラパマイシ

ンに対するマウス乳房腫瘍細胞の耐性ととの相関性を明らかにしたことが、CPT1C タンパクが代謝転換に関与しているかもしれないということの最初のヒントになった。ラパマイシンはグルコースの細胞への侵入を遮断し、その結果、細胞を飢餓状態にする。

研究者らは、次に CPT1C 遺伝子の発現がヒトの癌細胞で増加するかどうかを調べた。非小細胞肺癌患者 16 人中 13 人で、CPT1C タンパクを作る CPT1C 遺伝子のメッセンジャーRNA (mRNA) 量が、癌組織では同一患者の正常肺組織と比べて顕著に多かったことが判明した。

追加試験により、栄養や酸素が枯渇した腫瘍細胞では、CPT1C 遺伝子の mRNA 量が増加することが示された。ヒトの乳癌や大腸癌の細胞から CPT1C タンパクを除去すると、低酸素および低グルコース環境下における細胞の増殖能力が低下した。CPT1C タンパクを喪失した癌細胞は、マウスに移植した際に、腫瘍の増殖が鈍化した。

これらを踏まえて、この結果は、「CPT1C 阻害剤の単独投与あるいは他の抗癌剤との併用による投与が、前途有望な新たな癌治療法になる可能性を示唆している」と、筆者らは記している。

Mak 氏はインタビューで、「既知の癌遺伝子は非常に数が多いため、癌治療の標的とするのは容易ではなく、むしろ癌遺伝子に比べて代謝経路を再調整する道筋のほうが少ないため、癌細胞の代謝適応の結果、またはその組み合わせを標的にした治療法の開発に努める時期なのかもしれない」と述べた。

Phang 氏は、とりわけ CPT1C 標的は、「いくつかの癌に対する治療のアプローチとして有望である」ことに同意したが、「どういう状況下でどのくらい効果的であるか、現時点では不明である」と述べた。

## 特別レポート

### ■ HPV 検査とパップテストを併用すれば、子宮頸癌検診の間隔を延長できる

子宮頸癌や癌の前兆となる病変部の検診を受けるために、多くの女性が婦人科や一般開業医を毎年訪れる。しかし、癌を起こす種類のヒトパピローマウイルス (HPV) の有無を検出する検査を組み込んでいけば、大半の女性は子宮頸癌検診を毎年行う必要がないことを示すエビデンスが増え続けている。

複数の婦人科学と腫瘍学のグループは、パップテストが正常で、HPV 検査が陰性であった 30 歳以上の女性においては検診の間隔を 3 年に延ばすように推奨してきた。しかしこの推奨は一般の医療現場には広く浸透していない。

米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会に先立ち開かれた 5 月 18 日の記者会見で、北カリフォルニア地域のカイザー・パーマネンテ [Kaiser Permanente of Northern California: KPNC (非営利医療団体)] が行った臨床治療についての大規模研究の結果が発表された。もはや毎年のパップテストは不必要であるという、おそらく最も強力な確証を提供するものである。この試験では、30 歳以上の女性でパップテストの結果が正常で HPV 遺伝子検査も陰性であった場合、そ

の後 3 年間に癌、あるいは前癌状態の変化が検出された例はほとんどないことが明らかになった。

「検診を行わない 3 年間の癌リスクへの不安という点で、この試験結果は臨床医や患者に対して、この間隔が安全であるということを保証するものです」と、試験の責任医師で NCI 癌疫学・遺伝学部門 (DCEG) の Dr. Hormuzd Katki 氏は述べた。

試験では、HPV 陰性の女性における非常に低い癌リスクを、パップテストが大幅に改善するものではないことが示された。一方、HPV 陽性の女性においては、パップテストが癌の高リスク群を特定するのに役立つことが示された。これらの知見は、HPV 検査を先行して行い、陰性の場合は 3 年後に検診を受けるよう勧めてもよいという「強力な仮説」を示していると Katki 氏は述べた。HPV 検査が陽性だった場合、子宮頸部の癌の徴候を調べるコルポスコピー (腔鏡診) を実施するかを決めるために、パップテストは有用である。

「しかし、この手順を実際の臨床でルーチン化する可能性について確認できるまでには、さらなる研究と評

価が必要です」と同氏は述べた。

## 現実の医療現場での研究

この試験が特に重要なのは、「現実の医療現場での経験」に基づいているからであると、ASCO 会長 Dr. George Sledge 氏は記者会見で述べた。試験には大規模総合健康管理団体である北カリフォルニア地域のカイザー・パーマネンテに登録する 33 万人以上の女性が参加し、この種の分析としては今までで最大規模のものとなった。

「この試験は癌検診の今後を示しています。細胞病理学といった古い技術から、さらに分子に基づく技術への移行により、子宮頸癌患者において癌の特異的な原因を実際に調べることが可能になるのです」。

この試験に参加した女性達は、2003 年にカイザー・パーマネンテが始めた HPV 検査とパップテストの併用プログラムに自主的に登録していた。プログラムに参加したすべての女性は毎年検診を受けた。パップテストの結果が正常で HPV テストの結果も陰性だった女性では、5 年以内に癌になる率が極めて低く、年間で 10 万人中 3.2 人であった。HPV 検査単独での検診もかなり有用で、癌を生じる割合は年間で 10 万人中 3.8 人であった。パップテストのみが正常だった女性のリスクは 2 倍近くと推定され、癌の発生は年間 10 万人中 7.5 人であった。

パップテスト単独で陽性だった場合と比較し、1 回の HPV 検査で陽性だった場合の方が、5 年後に癌あるいは前癌状態の病変部が見つかる可能性が高かった。つまり HPV テストは子宮頸癌や前癌状態の早期検出に適しているといえる。

Katki 氏は次のように強調した。パップテスト陽性という情報は、HPV 検査も陽性の女性にとっては大変重要で、すでに生じている癌あるいは癌になる可能性の高いある種の頸部病変を発見する可能性を高めるものである。

## 状況を変化させるのに十分か？

パップテストと HPV 検査の併用および検診間隔の延長を推奨する診療ガイドラインやこれらの推奨を裏付けるデータの継続的な蓄積をもってしても、医師の診療を変えるのは非常に難しいと、テネシー州ナッシュビルにあるバンダービルト・イングラムがんセンターの婦人科腫瘍学の部長である Dr. Howard Jones 氏は述べた。医師がパップテストに併せて HPV 検査を使用する例は徐々に増えているというエビデンスも示

されているが、同時に検診間隔を 1 年以上にすることには多くが抵抗を持っていることを複数の試験が示唆している。

HPV 検査導入の遅さと、検診間隔を延ばす試みの失敗には複数の要因が関わっていると Jones 氏は続けた。検診間隔延長の失敗についての最も大きな理由のひとつは、多くの女性が毎年のパップテストを当然のものともみならずようになってきていることである。

医師は両方のテストが陰性であった受診者に対して、子宮頸癌の検診はもう 3 年間受ける必要はないと言ってよい、と Jones 氏は述べた。しかし、「次の年にも検診を受けに来た受診者に対しパップテストは必要ないと言っても、『でも検査をして欲しい』という人が多いのです」と言い、さらに「医師として、10 分間ほど女性を説得することもできますが、午前中にまだ 10 人もの患者が診察を待っているのです。多くの医師は黙って検査をして不満を解消し、時間を節約しているのです」と続けた。

医師は両方のテストが陰性であった受診者に対して、子宮頸癌の検診は向う3年間受ける必要はないと言ってよい。

— Dr. Howard Jones氏

医師が検診間隔を空けるのに消極的なのは、女性が毎年の検査に来なくなるという怖れにも関連している。「多くの産科医や婦人科医が抱く検診間隔の延長に関する問題は、大半の女性にとって医師の診察を受ける唯一の理由がパップテストであるからなのです」と、オースチンにある Texas Oncology の婦人科医 Dr. Ellen Smith 氏は述べた。「多くの女性にとって、パップテストは、血圧や、体重測定、また一般検査を受ける唯一の機会なのです」。

すでにかかなりの割合の女性が開業医や産科医、婦人科医にかかっていないとして、Smith 氏は「もし子宮頸癌検診の間隔が 3 年ごとになったら、どうなることでしょうか？」と続けた。

まず少女や若い女性が HPV ワクチン接種を受けて子宮頸癌を予防すること、そして検診を定期的に受ける女性を増やすことという 2 つの面を、当面の間は強化する必要があると Smith 氏は強調した。子宮頸癌と診断された女性の半数以上は、検診を 5 年以上受けていなかったと同氏は述べた。

現在の HPV 予防ワクチンが防げるのは子宮頸癌の 70%でしかなく、ワクチン接種を受けた女性も検診を

受けるべきであることを現在のガイドラインは推奨している、と Katki 氏は強調した。

あらゆる問題点に関して、「医師への指導、患者への啓発を行い、前に進み続けなければならないのです」と Jones 氏は語った。

—Carmen Phillips

参考文献:「[変わりつつある子宮頸癌検診のアプローチ](#)」(NCI キャンサーブレティン 2007 年 12 月 18 日号スポットライト記事)

【上段画像下キャプション訳】

子宮頸癌検診に用いられる HPV 検査は写真に示されたヒトパピローマウイルスのうち高リスク HPV タイプの有無を検出する。[\[画像原文参照\]](#)

#### ◆現行の子宮頸癌検診ガイドライン◆

最も多く引用される 3 種類の子宮頸癌検診のためのガイドラインは、米国癌協会 (ACS)、米国産科婦人科学会 (ACOG)、および米国予防医療作業部会 (USPSTF) により開発された。下の表は米国疾病対策予防センター (CDC) が掲載した情報を改変し、3 つのガイドラインの主要な項目を比較したものである。

検診方法と間隔	ACS2002	USPSTF2003	ACOG2009
細胞診 (従来法)	毎年。ただし細胞診結果が 3 回陰性だった 30 歳以上の女性は 2-3 年毎*。性経験を検診の頻度を上げる根拠とすべきでない。	最低 3 年毎	21 歳から 29 歳は 2 年毎。ただし細胞診が 3 回陰性だった 30 歳以上の女性は 3 年毎*。
細胞診 (液体検体法)	2 年毎。ただし 30 歳以上で細胞診結果が 3 回陰性だった女性は 2-3 年毎*。性経験を検診の頻度を上げる根拠とすべきでない。	エビデンス不十分	21 歳から 29 歳は 2 年毎。ただし 30 歳以上で細胞診結果が 3 回陰性だった女性では 3 年毎*。
細胞診 +HPV 検査 (併用法)	29 歳以下の女性には推奨されない。30 歳以上で HPV が陰性で細胞診結果が正常であった女性では 3 年以内。性経験を検診の頻度を上げる根拠とすべきでない。	エビデンス不十分	30 歳以上で、新しい性パートナーがいても HPV が陰性で細胞診結果が正常であった女性では 3 年以内。30 歳未満の女性には推奨されない。
HPV 検査 (単独法)	米国食品医薬品局 (FDA) 未承認	米国食品医薬品局 (FDA) 未承認	米国食品医薬品局 (FDA) 未承認

\*以下に該当する女性を例外とする (例: 免疫不全、出生前の合成エストロゲン製剤 DES (ジエチルstilbestrol) への曝露、HIV 陽性、子宮頸部上皮内腫瘍または癌などの治療歴がある)

## クローズアップ

### ■ 初期に疑われた子宮頸癌ワクチン、やはり効果はあると証明される

子宮頸癌は、世界の女性の癌による死亡原因の第 2 位を占めている。米国や他の先進国では、検診手段、

とりわけ [パップテスト](#) がルーチンとして広く利用でき、発生数は劇的に減少しているが、発展途上国では子



宮頸癌は依然として大きな公衆衛生上の問題である。幸いにも、ほぼすべての子宮頸癌症例の原因となるウイルス群は、ワクチン開発に特に適した特徴を持っている。

**ヒトパピローマウイルス (HPV)** が子宮頸癌の発生原因であることが発見されたことをきっかけに、長期間の共同研究者であった NCI 細胞腫瘍研究室 (LCO) の所長 Dr. Douglas Lowy 氏と腫瘍性疾患部門主任 Dr. John Schiller 氏は、1980 年代初期に、これらのウイルスがどのように細胞に感染するかを解明する研究を始めた。HPV 感染、ひいては癌を予防するワクチンをデザインするという目標が掲げられたのは、1990 年代初期になってからであった。

「われわれがこの研究を始めたときには、HPV ワクチンは HIV ワクチンにもまして楽観できないと考えられていました。事実、HPV ワクチンにはそもそも効果があるのかという疑念がありました」と Schiller 氏は述べた。

研究者らの執念が報われたのは、2006 年米国で、子宮頸癌予防に**ガーダシル**が最初の HPV に対する予防ワクチンとして承認されたときであった。続いて 2 番目のワクチンである**サーバリックス**が 2009 年に承認された。性行為開始前にいずれかのワクチン接種を 3 回完了した女性や少女では、特定の HPV タイプによる感染をほぼ 100% 予防できる。効果の持続期間は不明だが、少なくとも 5 年間は持続することが示されている。両ワクチンは、子宮頸癌全体の約 70% の原因となる 2 つの高リスク型、すなわち発癌性のある HPV16 型、18 型感染に対する予防効果を有する。ガーダシルは HPV6 型、11 型の感染も予防するが、これらは性器いぼの 90% の原因である。

「局所的性器感染用ワクチンの開発成績は良くありませんでした」。単純ヘルペスワクチン開発の試みが長い間成功していないことを例にあげて、Lowy 氏はこのように述べ、「驚くのは HPV ワクチンが本当によく効くことだと思います。いくつかの異なる要因によって、この非常に高いレベルの予防が可能になっているとわれわれは現在考えています」とも語った。

### セレンディピティと良い研究の組み合わせ

Schiller 氏と Lowy 氏は、HPV ウイルスの表面タンパク質を調べることから研究を始めたが、そのタンパク質は、感染開始の標的となる上皮細胞への結合に関与するようであった。

「ウイルスを中和する抗体をつくる最良の方法は、本

物のウイルスに似たものをカラダに与えることです」と Schiller 氏は説明する。「HPV には癌遺伝子があるため死滅または弱毒生 HPV を投与することはできなかったため、ウイルスの外殻と似たものをつくろうと決めました」。主要な HPV 表面タンパク質 L1 が、単独またはマイナーな表面タンパク質 L2 とともに、元のウイルス構造に酷似した非感染性の粒子を自然に形成し、培養細胞で感染を防ぐ抗体を高濃度でカラダに産生させることができるということは重要な発見であった。

HPV 感染プロセスの研究を開始するために、研究者らは L1 または L1+L2 ウイルス様粒子 (VLP) を細胞とともに培養した。両タイプの VLP は細胞表面に結合することができ、L1 がこの結合に関与することが示唆された。このことを理解して、研究者らは L1 VLP を用いてワクチン開発を始めることにした。注目すべきことに、L1 VLP の繰り返しが多量に多い構造と空間的配置は、抗体産生を制御する免疫受容体の活性化に理想的であり、HPV ワクチン接種後にみられる抗体レベルが強固であることを説明できる。

HPV ワクチンの筋肉内注射によって産生された抗体は血流によって循環する。しかし、HPV 感染は子宮頸部の表面で起こるため、こうした循環抗体がどのようにウイルスと接触して感染を防ぐのかは不明であった。この一見謎に見えることは、ウイルスのライフサイクルのさらなる研究により解明されている。

Schiller 氏と Lowy 氏は、感染開始には、ウイルスが子宮頸部の上皮細胞下層の基底膜に結合しなければならないことを、マウスモデルを用いて発見した。基底膜は、その上にある細胞が物理的あるいは化学的に損傷した場合にのみ表出する。この損傷(または微小な傷)が、カラダを刺激して損傷部位で抗体を放出させ、抗体とウイルスが結合できるようになる。

動物研究によって HPV が子宮頸部上皮細胞に感染する機序も明らかになった。ウイルスの L1 タンパク質が基底膜に結合すると、ウイルス表面のタンパク質が再編成して L2 タンパク質が現れる。その後、基底膜上の酵素が 1 個の L2 を切り取り、L1 タンパク質のそれまで隠れていた部分が現れる。この L1 の領域が上皮細胞表面の受容体に結合し、ウイルスは細胞内に入ることができる。

「ほとんどのウイルスでは、そのライフサイクルの第一段階は細胞表面受容体への結合ですが、パピローマウイルスは細胞表面に結合する前に基底膜上で数時間過ごすようです。このため、抗体がウイルス粒子に結合し、感染を防ぐ機会がより多くなるのです」と Lowy 氏は説明する。

HPV がワクチン開発に適しているもう一つの特徴は、二本鎖 DNA ゲノムを有することで、そのため DNA 上の変異の蓄積が困難なことにあると Schiller 氏は説明する。これにより、HPV ウイルスは、HIV など進化の速い一本鎖 RNA 遺伝子を持つウイルスのように、効果的に免疫系から逃れることができない。

## さらに研究が必要

現在の HPV ワクチンは、HPV 感染および子宮頸癌予防における重要な進歩であるが、まだ改善の余地がある。

ガーダシルとサーバリックスは、HPV のいくつかの型に特有な L1 VLP を用いて開発されたため、それらの型だけを標的としている。ガーダシルの標的となる HPV 型の数を増やすため、メルク社は次世代ワクチンには、HPV16 型、18 型に次いで子宮頸癌の原因となることの多い 5 つの型の L1 VLP を加えようとしている。他社は、L2 タンパク質を用いてワクチンを開発する新しい手法を採用している。一部の L2 タンパク質は、その L2 の起源である HPV 型だけでなく、既知のほとんどの HPV 型の感染を防ぐ抗体の産生を誘発するようである。

克服すべき現実の障害もある。ワクチンは複数回接種する必要があり、高価であるため、**普及の大きな妨げとなっており**、発展途上国にとっては特にそうである。「今ワクチン接種を受けている少女や女性のほとんどはこの先(子宮頸癌の)検診を受けるでしょうから、実際リスクはきわめて低いのです。われわれのしていることはほとんど前癌病変の予防です」と Schiller 氏は述べた。「将来検診を十分に受けられない女性集団にこのワクチンを接種することができたら、それが本当の成果だといえるでしょう。それがこのワクチンの本当の効果となるでしょう」。

— Jeniffer Crawford

【画像下キャプション訳】子宮頸部上皮の正常な細胞層が損傷されて、その下にある基底膜が現れている部位でのみ、ヒトパピローマウイルス(青い丸型)は感染を開始できる。HPV ワクチン接種を受けた女性では、この損傷が刺激となって、ウイルスに結合して感染を防ぐ抗体(黒い Y 型)が放出される。(画像提供: NCI の Dr. Douglas Lowy 氏と Dr. John Schiller 氏) [画像原文参照]

## FDA 最新情報

### ■ 膵臓神経内分泌腫瘍の治療にスニチニブを承認

米国食品医薬品局(FDA)は、手術による切除不能または転移性の膵臓神経内分泌腫瘍(PNET)患者の治療のために、**スニチニブ**(スーテント)を承認した。これは本疾患に対して同月内で 2 番目の新薬承認であり、FDA は 5 月初旬に PNET 治療に対し**エベロリムス**(アフィニール)を承認している。

FDA の今回の承認は、スニチニブ投与を受けた患者は、プラセボ投与患者に比べ当該疾患が転移あるいは悪化することなく、より長く生存したという**試験結果**

に基づいている。この無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 10.2 カ月と 5.4 カ月であった。

スニチニブは細胞増殖および腫瘍血管形成を阻害する小分子チロシンキナーゼ阻害薬である。多く報告されている副作用として、下痢、嘔吐、疲労、高血圧、腹痛、口内炎、好中球減少などがあげられる。FDA は進行期の腎臓癌および消化管間質腫瘍の治療に対してもスニチニブを承認している。

# その他の記事タイトルと要約(原文)

## ◆ 注目の臨床試験【原文】

「初期乳癌患者に対するメホルミン療法」

初期乳癌患者に対し、メホルミンとプラセボの効果を比較する第 III 相試験 (CAN-NCIC-MA.32)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/page6>

## ◆ 各分野のトピック【原文】

「ツイッターで学会に参加？」

6月4～8日にシカゴで開催される全米臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会に先立ち、2週間前からオンライン上で4000もの論文の抄録が発表された。これは、ツイッター上での意見交換が目的だ。これにより世界中から多くの研究者がリアルタイムで学会に参加することが可能となる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/page7>

## ◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 【原文】

「アジア系アメリカ人のためのより正確な乳癌リスク判定」

NCIは、アジア系アメリカ人の乳癌リスク測定モデルの最新版を発表した。4000人のアジア人女性の病歴、出産歴、家族歴などの詳細な調査データを使って、個人的ファクターと関連する様々なファクターから乳癌リスクを算出し、より正確なリスク予想を可能にした。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/page9>

「リカバリーアクトによる地域レベルの癌ケア促進と雇用創出を特集」

NCIによる、リカバリーアクトに関するウェブサイトでは、同法令により地域病院での科学的な癌ケアおよび研究が促進されている状況を特集している。米国では、地域癌センタープログラムが癌ケアに大きな影響力をもつ。また、リカバリーアクトの補助金交付による地域癌センターの増設は、雇用創出にもつながる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/page9>

## ◆ その他の情報【原文】

「NCIの科学者、Douglas R. Lowy氏とJohn T. Schiller Sabin氏がメダル受賞」

「癌サバイバーワークショップ、次回のテーマは、介護者のストレス対処法」

電話ワークショップを開催。6月14日午後1:30から2:30(EDT)

「癌ケア・予防に携わる開業医のための研修プログラム参加者募集中」

「癌補完代替療法局(OCCAM)、CAMニュース2011年春期号を発行」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/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>

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5月31日号

監修者名（記事順）

榎本 裕（泌尿器科/東京大学医学部付属病院）

小宮 武文（呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch）

辻村 信一（獣医学/農学博士・メディカルライター）

後藤 悌（呼吸器内科/東京大学大学院医学研究科）

林 正樹（血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院）

顧問 : 古瀬 清行（日本・多国籍臨床試験機構JMT0）

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