



NCI キャンサーブレティン2011年11月1日号 (Volume 8 / Number 21) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 1, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110111>

## ■特集記事

「臓器移植患者では、さまざまな癌の発症リスクが増加」

## ■癌研究ハイライト

- ・年1回の胸部 X 線検査で肺癌死は減少しない
- ・乳房温存術施行後の放射線療法で生存率が改善
- ・まれなタイプの甲状腺癌に対し、標的治療が利益をもたらす
- ・レトロゾールはタモキシフェンよりも乳癌再発予防効果が大きい
- ・一部のメラノーマ患者では小さい切除範囲でも十分に安全
- ・HPV ワクチンにより肛門部 HPV 感染と前癌病変が減少

(その他のジャーナル記事)

- ・マウス試験から低用量ニコチンは肺腫瘍を増殖させない
- ・携帯電話は脳腫瘍リスクを上昇させない

## ■特別レポート

「アスピリンにより大腸癌高リスクの人の発症率が低下することが示される」

## ■クローズアップ

「癌悪液質の謎に挑む」

## ■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

CDC(米国疾病対策センター)報告

NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報

その他の情報

# 特集記事

## ■臓器移植患者では、さまざまな癌の発症リスクが増加

腎臓、肺、心臓などの固形臓器移植を受けた患者では、一般人口に比べて癌の発症リスクが約 2 倍であり、そのリスクは多様な癌種にわたるとする**研究報告**が、11 月 1 日付 JAMA 誌に掲載された。

医師らは、臓器移植が始まった当初から、この人命を救うことも多い手術の合併症として癌が起り得ることはわかっていた。今回の試験は、米国の固形臓器移植患者の大規模集団において、癌リスク(あまり一般的でない癌種を含む)の傾向を概説した初の試験である。

「癌のリスクは、非常にさまざまな癌種で高まります」と、NCI 癌疫学・遺伝学部門(DCEG)に所属する試験責任医師 Dr. Eric Engels 氏は述べる。「今回の試験では、リスクが高まる癌の範囲が明らかになりました。これによって、なぜそういうことが起り得るかを考える一助となるでしょう」。

Engels 氏らは、176,000 人近くの移植患者を対象とした **Transplant Cancer Match Study** において、32 の癌種でリスクが増加することを発見した。

臓器移植患者で癌リスクが増加する大半の原因は、ドナーの臓器を拒絶する免疫機能を抑えるために用いる薬剤にある。免疫機能の抑制はある種の癌、特にウイルスなどの感染病原体によって引き起こされる癌のリスクを高めてしまう。

最近実施された試験によれば、EB ウイルスが引き起こす非ホジキンリンパ腫が最も発症頻度が高く、臓器移植患者のリスクは一般人口と比較して、大幅に増加した。また、感染症との関連が確立されていない癌(メラノーマ、口唇癌および甲状腺癌など)についてもリスクが増加することがわかった。肺癌、腎臓癌および肝臓癌も一般人口と比べて、発症頻度が高かった。

この試験結果は、癌の予防に免疫システムが重要な役割を果たしていることを裏づけている、とオーストラリアにあるニュー・サウスウェールズ大学の Dr. Claire Vajdic 氏は指摘する。同氏は、本試験には関わっていないものの、臓器移植と癌に関する研究に携わっている。

「本研究結果から、この集団では、極めて幅広い種の固形癌および血液癌のリスクが高まることが非常に明確に示されました」と、同氏は電子メールに書いた。「このハイリスク集団における癌予防対策は、極めて重要なことです」。

移植患者の癌リスクについて理解を深めれば、悪性腫瘍の発症に関わる免疫機能、感染症およびその他

の要因の役割を解明する手助けになるのではと、試験の著者らは指摘する。また、臓器移植の安全性を高めるための方法が明らかになる可能性があるとも述べた。



NCIの研究者らは、Transplant Cancer Match Studyの結果、臓器移植患者において32の癌種で発症リスクが増加することを発見した

Engels 氏らは、U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients(米国移植レシピエントの科学的登録)(1987~2008 年)および 13 の州と地域の癌登録所に登録された固形臓器移植患者のデータを分析した。過去に実施された試験の大半は、あまり一般的でない癌に対するリスク・プロファイルを明らかにするには、規模が小さすぎるものであった。

「この試験結果にはとても興奮しています」と、保健資源事業局内移植部門の医長を務める Dr. James Bowman 氏は述べている。「現在まで、こうしたあまり一般的でない癌に対して、信頼できる数値を得る方法がなかったのです」。

Bowman 氏によれば、癌リスクに関する情報は、ひいては一般開業医が、臓器移植を受けた患者の潜在的な癌リスクに関して「警戒をやめない」ための一助となる可能性がある。

本試験によって、一般的な癌は移植後 6 カ月以内に発症する確率が高いことが明らかになったと Vajdic 氏は言う。しかし、これらの確率は、手術や免疫システムによって発症した癌ではなく、患者自身の臓器に以前から存在していたが、移植時には発見されていなかった癌が含まれた数字かもしれないとも同氏は忠告した。

時折ニュースで、腫瘍の診断が未確定であるドナーから臓器提供を受けた後に、同じ部位に癌を発症した可能性があるという例が報道されている。しかし、

Engels 氏は、今回の試験から、この種の報道内容は、たとえあるとしても、おそらく非常に稀有な事例にすぎないのではないかとしている。

今回の試験で説明がつかないのは、腎臓以外の臓器提供を受けた患者で腎臓癌のリスクが増加したことである。英国の試験責任医師らも最近、同様の結果が得られたことを報告している。

「この件に関する解釈は不明ですが、こうした結果は、なぜ移植患者で癌が発症するのかについて、試験責任医師らに新たな疑問を投げかけているのかもしれませんが」と Engels 氏は述べた。「癌リスクを高めているのは単に免疫機能の抑制だけではなく、他の要因も関わっているように思います」。

Dr. Israel Penn 氏が移植患者における癌の発症を初めて報告してから 40 年以上が経った。臓器移植のパイオニアとして、氏は国家登録を開始したことで移植患者における癌リスクの研究を促進し、近年実施されている試験の土台を作ってきた。

「臓器移植は、現代医学が起こした奇跡の一つであり、これは臓器不全のある患者にとって寿命が延びることを意味します」と、Engels 氏は述べる。「われわれは、こうした患者が抱える癌の重荷をどうすれば最小限に抑えられるのかを知るため、研究を続けていくのです」。

—Edward R. Winstead

## 癌研究ハイライト

### ◆ 年1回の胸部 X 線検査で肺癌死は減少しない

肺癌検診として年1回の標準的胸部 X 線検査を実施しても、年 1 回検診をしない場合と比較して肺癌の死亡率を減少させないことが NCI 主導の前立腺癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌スクリーニング試験 (PLCO) により確認された。中央値約 12 年の追跡調査から得たこの結果は、10 月 26 日付 JAMA 誌電子版に掲載された。

本試験の参加者は、年 1 回 4 年連続で胸部 X 線検査を受ける群と、各自治体で一般的な通常ケア群にそれぞれ無作為に割り付けられたが、両群間で肺癌による死亡率にはほとんど差が認められなかった。

PLCO はこれまでに実施された癌検診試験の中でも最大規模の試験である。PLCO 試験には 55 歳から 74 歳までの約 15 万 5000 人が参加した。そして 1993 年 11 月から 2001 年 7 月までの間に指定 10 施設のうちの 1 カ所で 4 つの異なる癌の検診を受けた。

昨年末に初回報告された全米肺検診臨床試験 (NLST) とは異なり、PLCO の参加者は癌の高リスク群ではなかった。現在喫煙中である参加者は 10% のみであり、過去の喫煙経験者は 42% であった。PLCO 参加者のうち 91.3% が 1 回以上、83.5% が 4 回すべての胸部 X 線検査を受けた。通常ケア (対照) 群で、4 年の介入期間中に肺癌検診のための胸部 X 線検査を受けたのは 11% のみであった。

NLST では低線量ヘリカル断層撮影 (CT) を用いた検診を実施し、主に喫煙歴から肺癌高リスク群と判断された患者の胸部 X 線と比較した。その結果、CT 検診群の肺癌死亡率が 20% 低かった。PLCO 研究者らが、今回の試験参加者のうち喫煙歴に基づいて NLST 試験に参加し得た (参加資格を満たせた) 3 万人におけるサブセット解析をみたところ、追跡調査 6 年および 13 年で検診による肺癌死亡率の低下がわずかながら認められた。しかし、この結果に統計的有意差は認められなかった。

PLCO の検診で肺癌と診断された 18% のみが、介入期間中に肺癌の確定診断を受けた。しかし、PLCO および NLST の試験責任医師である NCI 癌予防部門の Dr. Christine Berg 氏は、さらに長期間検診を継続しても、肺癌高リスク群の死亡率を低下させるにはおそらく至ることはないであろう、と述べている。

試験の結果は「大部分の研究結果と同様、確固たるもの」と Berg 氏は述べた。「胸部 X 線による検診では、個々の背景などを考慮したとしても、肺癌死亡率の低下に対する有益性が得られないことは事実である」。

研究グループは、今回の試験における CT 検診に関連した偽陽性率の高さとの関係を含めて、さらに NLST の結果を分析中である、と Berg 氏は述べている。

## ◆ 乳房温存術施行後の放射線療法で生存率が改善

乳房温存術後の放射線療法施行により乳癌再発リスクが大幅に減少し、本疾患による死亡リスクがやや低下したことが Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(早期乳癌研究者共同グループ)によるメタ解析の最新結果で明らかになった。

Lancet 誌電子版で 10 月 19 日に発表された**本結果**は、乳房温存術に放射線療法を併用するのと併用しないのとを比較した 17 のランダム化試験に参加した約 11000 例の女性のデータに基づいている。放射線療法は術後乳房に残存する微小疾患を取り除くことで、乳癌再発や他の部位への転移を予防するのに役立つ可能性がある。

著者らの報告によれば、放射線療法は最初の 10 年において乳癌再発の絶対リスクを 16% 低下させ(35%から 19%へ)、術後 15 年の乳癌死の絶対リスクを 4% 低下させた(25%から 21%へ)。

乳癌の生物学的分類によって放射線療法の乳がん再発抑制効果に差があることを本試験は明らかにした。エストロゲン受容体陽性の腫瘍を有する患者のほうがエストロゲン受容体陰性やトリプルネガティブ乳癌の女性よりも有益であった。

10 年乳癌再発率の相対リスク約 50%の低下は、化学療法単独やホルモン療法単独で得られる結果を上回ると、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Thomas Buchholz 氏は付随**論評**で述べた。この改善は HER2 陽性乳癌患者に対する**トラスツズマブ**(ハーセプチン)により得られるベネフィットとほぼ同等であったと、彼は続けた。

今回の解析を含む臨床試験に患者が参加して以来、検査や手術、病理、放射線療法、全身療法はかなり変化している。そのため、再発に関し放射線療法がもたらす絶対リスクの低下は、今後の患者においてはこれらの試験の記録とはかなり異なることが考えられると著者らは述べている。

それでもなお、このベネフィットは絶対リスクが大きく異なる幅広い患者の間で確認されたものである。このことから、本アプローチが乳房温存術を受ける未来の患者においても、本研究で解析した試験に含まれる女性と同じではないものの、同様のベネフィットを受ける可能性があることが示唆されたと著者らは結論づけた。

## ◆ まれなタイプの甲状腺癌に対し、標的治療が有益

複数分子を標的とした分子標的薬 **バンデタニブ**[vandetanib] (Caprelsa)を用いた治療により、甲状腺髄様癌(MTC)を有する患者において無増悪生存期間の延長が認められたとの知見が 1 つのランダム化比較試験から得られた。今年、米国食品医薬品局(FDA)は第 3 相試験から得た最初の知見に基づいて MTC 患者の治療に対しバンデタニブを承認した。MTC は全甲状腺癌の 5%にすぎないまれな癌であり、癌が進行期に至ると、放射線療法と化学療法は限定的な効果しかもたらさない。

本試験の**結果**は 10 月 24 日付 Journal of Clinical Oncology 誌電子版で発表された。

追跡期間 24 カ月の時点では、バンデタニブ投与患者の無増悪生存期間はいまだ中央値に至らないと NCI 癌研究センターの腫瘍内科に所属する Dr. Samuel Wells 氏らは報告した。プラセボ投与患者における無増悪生存期間が 19.3 カ月であったのに比べて、バンデタニブ投与患者の無増悪生存期間は 30.5 カ月であった。

この二重盲検試験には MTC 患者 331 人が登録し、バンデタニブもしくはプラセボに無作為に割り付けられ

た。すべての患者は局所進行疾患か遠隔転移を有していた。疾患に進行の徴候がみられた場合、プラセボ群の患者はバンデタニブの服用を選択することが出来た。

無増悪生存期間の延長に加え、バンデタニブ群ではプラセボ群に比較して部分奏効率が高く、その他の疾患関連の測定値が良好であった。この薬剤が標的とする分子の一つは RET キナーゼであり、奏効率は、RET 変異のないものに比較して RET 変異がある患者において高いようであった。RET 変異がないことが確認された患者は非常にわずかであったため、RET 変異のない患者の奏効率は不明である。

プラセボ群の 52 人がバンデタニブを服用したことから、この試験では全生存期間の改善を示すことは不可能であろうと著者らは述べた。

バンデタニブ投与例で、下痢、悪心や高血圧などを含む副作用がより多くみられ、副作用により患者の 12%が服薬を中止した。

バンデタニブの副作用プロフィールは、この薬剤による MTC 患者の治療に影響するであろうと、オーストラリアにあるピーター・マッカラムがんセンターの Dr.

Benjamin Solomon 氏と Dr. Danny Rischin 氏は付随論説に記した。バンデタニブで治療した患者の 8%で、心律動障害の一種である QTc 延長がみられたことが特に懸念される、と彼らは続けた。QTc 延長のリスクにより、**リスク評価・軽減戦略**のもとでのみバンデタニブは使用可能である。

症状を示さない進行 MTC 患者については、疾患進行の徴候を経過観察するのみにすべきだと、Solomon 氏と Rischin 氏は忠告した。「一方で、症状があり、疾患による苦しみが大きい場合や疾患が急速に進行している場合には、バンデタニブでの治療により多くの患者がベネフィットを得ることになるだろう」。

## ◆ レトロゾールはタモキシフェンよりも乳癌再発予防効果が大きい

大規模ランダム化試験の追跡期間中央値 8 年後において、アロマターゼ阻害剤**レトロゾール**を 5 年間投与したエストロゲン受容体陽性の乳癌女性では、**タモキシフェン**を 5 年間投与した女性よりも追跡期間中の癌再発や死亡の割合が少なかった。さらに、5 年間の順次治療(レトロゾールで 2 年治療後にタモキシフェンで 3 年治療、あるいはタモキシフェンで 2 年治療後にレトロゾールで 3 年治療)は、再発予防や死亡の抑止という点において、5 年間のレトロゾール単独治療を上回ることはなかった。BIG 1-98 試験で得られたこれらの**結果**は、10 月 20 日付 Lancet Oncology 誌電子版で発表された。

27 カ国の研究者らは、手術により切除可能な浸潤性乳癌の閉経後女性 8010 人を本試験に登録した。術後、女性らは、レトロゾール 5 年間(レトロゾール単独療法)群、タモキシフェン 5 年間(タモキシフェン単独療法)群、2 つの順次治療群の 4 グループのいずれかに無作為に割り付けられた。レトロゾールのメーカーであるノバルティス社が、NCI や International Breast Cancer Study Group(国際乳癌臨床試験団体)とともに本試験に資金提供した。

本試験の 2005 年の**予備結果**では、早期再発予防の点でレトロゾール単独療法がタモキシフェンをしのぐことが明らかになるとともに、クロスオーバー(※別の群へ乗り換え)の選択肢が与えられた場合、タモキシフェン単独群の 2459 人中 619 人がレトロゾールへのクロスオーバーを選択したことが明らかになった。クロスオーバーが試験結果の解釈を困難にする可能性があるため、研究者らは従来から用いられている

intent-to-treat 解析(最初に割り当てられた治療のデータのみを含める)と、クロスオーバーを考慮するよう設計された方法で解析した。

intent-to-treat 解析では、レトロゾールを単独投与した女性の 8 年後の無病生存率は 73.8%、タモキシフェン単独では 70.4%であった。レトロゾール単独投与の女性はタモキシフェン単独投与の女性よりも 8 年後の全生存率が良好であった(83.4% vs. 81.2%)。両群間のこの差は、クロスオーバーを考慮した解析のほうがわずかに大きかった。2 つの順次治療群の結果は、いずれもレトロゾール単独を上回るものではなかった。

これらの最新結果によって、レトロゾールがタモキシフェンと比較して再発リスクを低下させ生存を改善することが示されたが、「再発リスクが低～中等度であったり、レトロゾールで開始あるいは継続が禁忌の患者や、5 年間のレトロゾールが入手不能である可能性がある場合では順次治療が妥当であるかもしれない」、と著者らは結論づけた。

「これら 2 つの薬剤の副作用は異なり、本試験によって、女性に選択肢があることが示された」と、本研究には関与していない NCI 癌治療・診断部門の乳癌治療リーダーである Dr. Jo Anne Zujewski 氏は述べた。「もしレトロゾールの副作用が耐え難いものであれば、ホルモン治療をすべて中止するよりもタモキシフェンに切り替えることでベネフィットを維持できる」。

参考文献:「**レトロゾールは早期乳癌にタモキシフェンより有効**」

## ◆ 一部のメラノーマ患者では小さい切除範囲でも十分に安全

この研究は 1992 年から 2004 年の間にヨーロッパの 9 施設において実施され 936 人の患者が登録され 2cm か 4 cm のいずれかの切除範囲で治療を受けた。中央値 6.7 年の追跡調査後、死亡患者は 2cm 切除群で 181 人、4cm 切除群で 177 人であった。両群とも 5 年生存率は 65%であった。

厚みのある悪性黒色腫の最適な切除範囲については長年にわたり議論され意見が分かれていた、とカロリンスカ研究所(スウェーデン)の Dr. Peter Gillgren 氏を筆頭とする本研究の著者らは言う。広範囲に及ぶ切除は外観を損ね、リンパ浮腫や入院期間の長期化を招く可能性がある。また、皮膚移植を頻繁に行わなければならない、皮膚弁再建が複雑になる。「広範囲に

切除すれば外科的困難が生じ、小さく切除すれば再発リスクが高くなるという相反性が生じるため、無病生存率や、さらに全生存率に関してまでも妥協せざるを得ない」と研究者らは記した。

コクラン共同計画による最近のいくつかの研究とメタアナリシスによると、悪性黒色腫を小さく切除した場合の局所再発率や全生存率に対する有意差は認められていない。しかしながら、過去の研究において「2mm以上に肥厚した黒色腫患者を対象に切除範囲を2cmと4cmで比較した同規模のランダム化対照試験は実施されていない」と研究者らは記している。

オーストラリア・メラノーマ研究所の Dr. John Thompson 氏とノースカロライナ大学チャペルヒル

校 Dr. David Ollila 氏は付随論説の中で、現在の研究の結論としては2cmと4cm幅の比較について「当初計画していた同等性試験は集積患者2000人を対象とした臨床試験デザインであったが、実際は登録者1000人未満であり調整する必要がある」と述べた。

結果的にこの試験は両治療法の同等性を実証する統計的有意差に欠けるものであるが、2cmの切除は4cmに対して劣らないことが示された。論説ではまた、1cmの切除が2cmと同等か非劣性かを確認する試験を計画中であるとも述べている。

## ◆ HPV ワクチンにより肛門部 HPV 感染と前癌病変が減少

抗ヒトパピローマウイルス(HPV)6型、11型、16型、18型効果を有するワクチン、**ガーダシル**が同性と性交歴のある男性を対象とした研究により、HPV 肛門持続感染のリスクを低下させ、肛門癌の前駆病変として知られる肛門上皮内腫瘍の発症率を低下させることが明らかとなった。この**結果**は10月27日付 New England Journal of Medicine 誌に掲載された。

肛門癌の発症率は一般集団において1年に約2%の割合で上昇し続けている。肛門癌は同性と性交歴のある男性に特によくみられる。

H・リー・モーフィットがんセンター & 研究所の Dr. Joel Palefsky 氏とマウントサイナイ医科大学(ニューヨーク)の Dr. Anna Giuliano 氏は16歳から26歳の男性602人を HPV ワクチン接種群とプラセボ群に無作為に割り付けた。36カ月の追跡調査後、全3回接種した男性は HPV6型、11型、16型、18型に関与する肛門上皮内腫瘍の発症率が77.5%低

かった。同型 HPV の肛門部ウイルス持続感染の危険率は94.9%減少した。ワクチン接種による重大な副作用は報告されなかった。

肛門癌に対するワクチンの直接的効果を評価するには、今回の研究期間は十分とは言えないが、これらの結果から**過去の結果**同様 HPV ワクチンが HPV16型、18型による肛門癌リスクを低下させる可能性が示唆された。

「現在のところ肛門癌リスクを減らすようなグレード2または3の肛門上皮内腫瘍の治療法や定期検診は存在しない」と著者らは説明している。「ワクチン接種がおそらく肛門癌および肛門コンジローマのリスクを減少させる最適の長期的予防法であろう」。

### その他のジャーナル記事

#### マウス試験によると、低用量ニコチンは肺腫瘍を増殖させない

マウスによる最近の研究から、これまでのいくつかの前臨床試験の結果とは逆に低用量ニコチンは肺腫瘍の増殖を促進しないことが判明した。10月25日発行 Cancer Prevention Research 誌電子版に掲載されたこの**研究結果**によると、ニコチン置換療法(NRT)を長期間継続使用することに対する是非は米国食品医薬品局(FDA)により検討中であるが、喫煙経験者の肺癌リスクを上昇させないことが示された。肺腫瘍の形成、腫瘍増殖、転移に対するニコチンの影響を確認するために、NCI 腫瘍内科の Dr. Phillip A. Dennis 氏と共同研究者らは、ヒトが NRT を使用したときと同量にあたるニコチンを飲み水に添加しマウスに与えた。

低用量ニコチンにより「腫瘍数、大きさとも増加せず、全生存率にも影響を与えなかった」と研究者らは記した。またニコチンは、K-ras 遺伝子変異を誘発する化合物を与えたマウス由来の肺腺癌細胞株から発生させた腫瘍に対する増殖および転移にも影響を与えなかった。K-ras 変異はタバコに起因するヒト肺癌によくみられる変異である。

これらの結果から、低用量ニコチンは腫瘍発生に大きく影響しないことが示唆され、より高用量のニコチンを投与した過去の研究とは異なる結果となった、と著者らは結論づけた。しかし Dennis 氏はこれらのマウスモデルから得た結果は、すべての喫煙関連肺癌に適用されるわけではないと警告している。

### 携帯電話は脳腫瘍リスクを上昇させない

デンマーク全国で登録されたコホート研究の最新報告によると、携帯電話の使用は脳腫瘍のリスクを上昇させないことが 10 月 19 日発行 British Medical Journal 誌に掲載された。研究者らはまた、10 年以上の携帯電話契約者を対象としたコホート研究に限定し、神経膠腫および髄膜腫を個別に分析した。また携帯電話機と最も距離の近い解剖学的領域の腫瘍を分析したが、リスクは上昇しなかったと付随論文で述べた。

この研究は 1990 年から 2007 年の期間にデンマークにおける携帯契約者 358,403 人の腫瘍発生率を非契約者と比較したものである。携帯電話に関する他の研究に影響を与えてきた潜在的な統計的バイアスを除去するために、研究者らは契約と登録のデータを利用した。

NCI Cancer Bulletin 関連記事：「携帯電話と癌リスクーDr. Martha Linet 氏との対話」、「携帯電話の使用によって総体的な脳腫瘍のリスクは上昇しないことが研究で判明」

## 特別レポート

### ■ アスピリンにより大腸癌高リスクの人の発症率が低下することが示される



高用量アスピリンはリンチ症候群を有する患者の大腸癌の発症率を約60%低下させた。

大腸癌リスクの高い人々において、高用量のアスピリンを少なくとも 2 年間使用する、この種類では初めての大規模臨床試験の知見から、癌の発症が大幅に減ることが示唆された。

英国で実施された CAPP2 と呼ばれる試験において、リンチ症

候群として知られている、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) を有する男性および女性で 1 日あたり 600 mg のアスピリンを服用した患者群とプラセボ群を比べた結果、アスピリンを服用した患者群では大腸癌発症率の約 60% の低下が認められた。HNPCC は遺伝性の疾患で、ある遺伝子群に変異を有しており大腸がんや他の癌の発症リスクを大幅に高める。DNA ミスマッチ修復と呼ばれる遺伝子修復過程における遺伝性の変異を持つ患者の多くが 40 代で癌を発症する。これは全大腸癌の約 15% にあたり、ミスマッチ修復遺伝子における欠陥に起因している。

Lancet 誌 10 月 27 日電子版に掲載された今回の知見は、2008 年に発表された最初の試験結果を最新情報に基づいて更新したものである。当時、追跡調査の平均 29 カ月では、アスピリンの日常使用が大腸

癌や前癌病変の発生を減らすことは確認されなかった。

今回の改訂された結果は、HNPCC を有する参加者 861 人、追跡調査の平均値が約 56 カ月のデータに基づいている。全般的に、アスピリンを服用していた試験参加者では大腸癌の発症率が低下する傾向が強くみられたが、統計学的有意性は示されなかった。

しかしながら、アスピリンを最低 2 年間服用していた参加者 (258 人) では、同じ期間プラセボを服用していた参加者と比較して大腸癌の発生率が約 60% 低下した。最低 2 年間のアスピリン使用は、HNPCC に関連する神経膠芽腫を始め、胃、尿管、胆管、皮膚 (皮脂腺)、また子宮内膜などにおける他の癌の 55% の発症率低下と関連していた。

「最近の研究と併せ、この結果はリンチ症候群における標準的治療としてアスピリンによる化学的予防を推奨するための根拠の一つを提供するものです」と、試験責任医師であるニューキャッスル大学の Dr. John Burn 氏は述べた。「至適用量および治療期間についてはこれから検証が必要です」。

これらは、アスピリンが癌の予防薬となる可能性を示した最新の知見である。昨年、他の臨床試験 (アスピリンを対象としていたが、癌の発症率をあらかじめ評価項目として定義していなかった) から得られた知見の 2 つのメタ解析で、平均 4 年間のアスピリンの日常

的使用が全体的な癌リスクおよび大腸癌リスクの**大幅な低下**に関連していることが示された。

アスピリンを対象とした他のランダム化試験で、癌発症率を事前に評価項目として規定した唯一の試験は Women's Health Study であったが、全体的な癌や特定の癌での発症率の低下は**認められなかった**。しかしながらこの試験の参加者には、癌リスクの上昇もなく、1日おきに摂取したアスピリンの量は約 100 mg であった。ただしアスピリン摂取量が多い CAPP2 の参加者よりも投与期間は長かった。

CAPP2 試験参加者の継続的な追跡調査は、試験であらかじめ指定された要素であったと研究者らは説明した。「観察研究では、癌を遅延させる化学予防の概念は明らかであり、アスピリンを常用している患者では、癌への予防作用により発症までの期間は約 10 年である」と研究者らは述べている。「長期の結果は、大腸癌に対するアスピリンの遅延効果の仮説を支持している」と研究者らは続けて述べた。

Lancet 誌の付随論文においてテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Scott Lippman 氏とハーバード大学医学部の Dr. Andrew Chan 氏はそれぞれ、この知見は「リンチ症候群の患者におけるアスピリンの常用に対する強い論理的根拠を与えるものである」と同意した。標準検診の手段を用いた継続的な「集中癌観察」にこの知見を加えるべきだと付け加えた。

アスピリンを服用している試験参加者では他の HNPCC 関連癌の発症も低い。癌の高リスクにある他の患者において、「最も少ない副作用で患者に最大のベネフィットをもたらす」至適用量および治療期間についての今後の研究が必要であると、NCI 癌予防部門の Dr. Asad Umar 氏は述べた。

特発型の大腸癌とは異なり HNPCC を有する患者では、癌の発症に炎症は関与していないようであると Umar 氏は付け加えた。同氏は 1990 年代の研究により、細胞における重要な DNA 修復過程により損なわれた遺伝子変異がこの症候群に関連していると特定した。アスピリンおよび他の非ステロイド系抗炎症薬、NSAID の主な作用機序は、身体の炎症反応の

基である COX1 および COX2 タンパクを阻害することである。

「この研究は、少なくとも HNPCC を有する患者にあってはアスピリンが全く違う作用機序を持って作用していることを現実に示唆しています」と Umar 氏は述べた。(囲み記事参照)

CAPP2 からの新しい知見には、特にアスピリンや他の抗炎症薬に関連する消化管出血などの副作用に関する情報は含まれていなかった。低用量のアスピリンでも癌の予防効果があるのかを特定することが重要であると Umar 氏は強調した。癌予防のための、短期あるいは長期のアスピリン使用による毒性を抑制できる可能性があるからである。

作用機序への洞察が得られるよう、アスピリン投与群とプラセボ投与群とに分けた試験参加者から採取した腫瘍標本を分析し、両群での差異を特定できるかを調べる予定であると、CAPP2 研究チームの Burns 氏は Lancet 誌の音声ファイル (podcast) で述べた。また、HNPCC を有する患者に対し、アスピリンの投与量を検証するために新たに CAPP3 試験を現在準備中であると語った。

**【爆弾質問】:アスピリンはどのように癌を予防するのか?アスピリンや、糖尿病薬といった一般的に使用されている医薬品が癌リスクや死亡率を低下させるという蓄積された証拠は十分に説得力があるため、NCI 局長 Dr. Harold Varmus 氏の爆弾質問実例集に収められた。特にこの爆弾質問 (PQ 5) は、アスピリンや、抗癌作用を発揮する他の薬剤の作用機序を解明することに的を絞った研究プロジェクトの実施を強く求めるものである。**

「癌の予防がここ何年かで長足の進展を遂げる可能性と必要性がある領域だという認識が広まっています」と Umar 氏は述べた。「これらの薬剤がどのように作用しているかを特定することが、このプロジェクトの非常に重要な部分であり、この分野の研究者が研究申請してこの重要な問題に答えを出すよう奨励しています」。

## クローズアップ

### ■ 癌悪液質の謎に挑む

一部の推計によると、癌死亡の 3 分の 1 近くは悪液質と呼ばれる消耗性症候群が原因の可能性があると

いう。悪液質は、患者とその家族にとって悲惨な状態になることもある。骨格筋量が劇的に減少し、しばしば



相当な体重減少を伴うという特徴がある悪液質は一種の代謝異常で、体内では骨格筋および脂肪組織が過度に分解される。悪液質となった患者は非常に虚弱なために歩くことすら困難を伴うことが多い。

悪液質は多くの癌に起こり、通常は病期が進行した頃に起こる。もっともよく見られる癌の種類は膵臓癌と胃癌であるが、肺癌、食道癌、大腸癌、頭頸部癌にも見られる。

悪液質が死亡率に与える影響の大きさや、治療に対する反応や患者が治療に耐える力を悪液質が妨げること強く示唆するデータがあるにも関わらず軽視されている、と筋肉消耗の専門家らは語る。今まで悪液質を予防したりその進行を阻止する効果的な治療法は見出されていない。食べることのできる患者さえ(悪液質では食欲抑制、食欲不振が普通に見られる)、栄養改善を行ってもまったく進行を止められないことが多い。

それでもここ数年間で癌悪液質の根底にある生物学を理解するための研究が始まった。いくつかの研究では大きな効果をもたらす可能性を秘めた治療アプローチが見出されており、研究新薬や他の用途に承認された薬などの臨床試験が数多く実施され、一部は進行中である。

「複数の研究が注目を浴びようになり、臨床試験も前へ進んでいるのは非常に刺激的です」と、メイヨークリニック総合がんセンターの腫瘍医 Dr. Aminah Jatoi 氏は述べた。

「腫瘍医はこれらの臨床試験についてよく知り、自分の患者に参加を呼びかけることが重要です」と話すのは、今年早々に、癌関連悪液質をより正確に定義する **コンセンサス声明**を出した臨床医および研究者の国際グループのメンバー、Jatoi 氏である。この声明では悪液質の分類法も出されており、ある意味で腫瘍のステージ分類に似たものとなっている(詳細は下記囲み記事「癌悪液質の定義」を参照)。

悪液質は癌に限ったことではない。AIDS 患者や、慢性の腎臓病、心疾患などのほか、重度の外傷または熱傷でも普通に見られる、とハーバード大学医学部の Dr. Alfred Goldberg 氏は話している。同氏は筋肉消耗とタンパク質分解の研究を続け、癌治療薬 **ボルテゾミブ**(商品名:ベルケード)を開発した。臨床に応用できる可能性は広く、Goldberg 氏は「この領域にお

ける治療探索の可能性は実に膨大です」と述べた。

### なぜ、どのように悪液質となるか

もう一人の共著者であるクリーブランドクリニックがんセンターの Dr. Mellar Davis 氏によると、このコンセンサス声明はいい滑り出したという。しかし、癌患者においてどのように悪液質が進行するのか、また、栄養、身体活動性から疾病に特異的な因子(癌治療や鎮痛オピオイドによるテストステロン低下)に至るまであらゆる因子は悪液質の進行にどのような影響を与えるのか、なお深く掘り下げる必要がある、と Davis 氏はさらに述べた。

悪液質の発生および進行には多くの因子が関わることは明らかだ、と Goldberg 氏は説明している。Goldberg 氏は、悪液質の本質は「空腹、外傷、病気と戦うために適応してきた宿主反応を越えてしまったもの」だと考えていると述べた。この反応が起こっているあいだ、体は追加エネルギーをアミノ酸の形で筋肉から得てブドウ糖に変換し、脳機能を維持しようとする。ここで問題となるのは「患者に十分な栄養を与えても、癌においてこの反応を断ち切ることができない」ことだと Goldberg 氏は言う。

フィラデルフィアのジェファーソン・キンメルがんセンター所属の Dr. Teresa Zimmers 氏は、炎症が「癌も含め多くの疾患における悪液質に共通する課題の一つ」であることが多くの研究で示唆されている、と述べた。

炎症は腫瘍に対する体の免疫応答の一部として発生し、その結果前炎症性サイトカインが産生される、と NCI 癌生物学部門(DCB)の Dr. Konstantin Salnikow 氏は説明。炎症性サイトカインは腫瘍細胞を殺傷するように働くこともあるが、一部は体内の代謝を異化、すなわち筋肉中のタンパク質および脂肪を分解する方向に傾けてしまうと思われる。

特に、数種のサイトカイン濃度の上昇と癌患者における悪液質および死亡率が密接に関係している。たとえば NCI が支援したマウスモデルにおける研究で、Zimmers 氏はサイトカインである IL-6 の濃度が上昇すると悪液質が惹起されることを示している。Zimmers 氏らは IL-6 が悪液質を引き起こす可能性のあるメカニズムの一部を **解明する研究を開始した**。

### 治療法を求めて

癌悪液質の根底にある生物学の理解は不完全なままであるが、可能性のある治療法のいくつかについては臨床試験の初期段階に入っている。

悪液質(特に病期が進行した後に起こる場合)に打ち勝つには、2 種以上の薬剤を要するだろう、と DCB の Dr. Barbara Spaholz 氏は話している。「癌の種類やその他の因子によってそれぞれ異なる標的を攻

治療探索の可能性は実に膨大です。

-Dr. Goldberg氏

撃しなければならぬでしょう」と Spaholz 氏は述べた。

もっとも研究が進んでいると思われるのが、テネシー州メンフィスに本社がある GTx 社が開発した選択的アンドロゲン受容体調節剤の GTx-024 (商品名:オスタリン)である。同社は 8 月にこの試験薬に関する第 3 相臨床試験を 2 つ立ち上げ、これに POWER1 および POWER2 という愛称をつけ進行性非小細胞肺癌患者における悪液質の予防または治療を試みた。

研究者や医薬品、バイオテクノロジー関連会社は、筋肉の成長に非常に大きな影響を及ぼすいくつかの増殖制御物質、とりわけアクチビンおよびミオスタチンにますます標準を合わせるようになっていく。ミオスタチンの本来の機能は筋肉成長のブレーキ役となることである。ミオスタチンの産生を支配する遺伝子に変異がある羊、マウス、犬、牛では過度に筋肉質となる。2004 年に報告された症例では、出生時に「異常なほど筋肉質で、大腿および上腕の筋肉が突出していた」ドイツ人の子どもはミオスタチン遺伝子に変異が生じていた。

昨年報告された 2 件のマウスモデル研究 (1 件は Zimmers 氏主導の研究、もう 1 件はバイオテクノロジー関連の Amgen 社所属の Dr. H.Q.Han 氏の研究)で、ミオスタチンおよびアクチビンの活性を阻害すると、悪液質に大きな効果をもたらす可能性があるという強力な証明がなされた。両研究では、ミオスタチンおよびアクチビン受容体を変形させた ActRIIB という試験薬の別バージョンをそれぞれ使用した。ActRIIB はミオスタチンおよびアクチビンのデコイ (おとり) として働き、これらのタンパク質を循環系から排除してしまう。

Zimmers 氏の研究では ActRIIB が大腸癌マウスモデルの悪液質を改善する可能性が示された。Han 氏らは、同じマウスモデルを用い、この治療によって悪液質が改善するだけでなく、治療したマウスは腫瘍が普通に増殖し続けても未治療のマウスに比べ相当長く生存することを示した。本研究の共著者である Goldberg 氏はこの知見は「きわめて注目値する」と述べている。同研究ではまた、ミオスタチンおよびアクチビンを標的とすることで悪液質による心筋の喪失が改善されることが初めて示された。

### これから上り坂

マウスでは期待される結果が出たものの、まだ解決されていない疑問や課題がある、と強調するのはジョンズホプキンス大学の Dr. Se-Jin Lee 氏だ。同氏はミオスタチンを発見し、2005 年に製薬会社の Wyeth 社 (現在は Pfizer 社の一部門) の研究者と共同で ActRIIB の最初の型を開発した人である。

「もっとも有益な研究の一つとして、消耗を経験した患者から筋肉サンプルを採取して (アクチビンおよびミオスタチンによって制御される) 経路が活性化されているかを見る研究が考えられます」と Lee 氏は述べた。

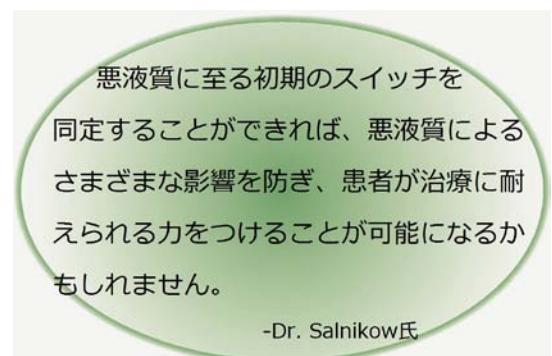
Lee 氏はさらに、ActRIIB をヒトで使用するには改良が必要かもしれないと述べた。これは同薬がミオスタチンおよびアクチビン以外のタンパク質にも結合してしまうため (マウスでは強力であった理由の一つ)、想定外の望まぬ副作用を生じる可能性がある。

少なくとも 1 社、マサチューセッツ州に本社を置く Acceleron 社で、ActRIIB を標的としてある型の筋ジストロフィーの治療をめざす第 2 相臨床試験が 2 件実施された。これらの試験は、患者で治療に関連する出血が認められたことから今年すでに中止されている。Amgen 社の代表は以前のマウスモデル研究で使用した試験薬の開発状況に関する調査に応じなかった。

Lee 氏は、「この経路を標的とするのは、たとえそれが (筋肉の消耗を) 惹起する役割を果たしていないとしても、経路をたたくことで筋肉量の維持という点からみて臨床上の大きな利益となるからです」と述べた。

Salnikow 氏は、悪液質を標的とすることは、おそらく筋肉の過度な分解によって得られたエネルギー分子を癌細胞から奪うことにより、腫瘍に対する波及効果をもたらす可能性を指摘した。同氏は他に期待するところもある。

「悪液質に至る初期のスイッチを同定することができれば、悪液質によるさまざまな影響を防ぎ、患者が治療に耐えられる力をつけることが本当にできるかもしれません」と Salnikow 氏は話している。



—Carmen Phillips

## 癌悪液質の定義

今年 5 月、Lancet Oncology 誌で発表された、癌患者における悪液質を診断するための基準となる癌悪液質の定義及び分類に関する国際的コンセンサスは次のとおり。

- 過去 6 カ月以上にわたって 5%を超える体重減少がある
- BMI が 20 未満で 2%を超える体重減少がある
- 補正四肢筋量が別の消耗性症候群であるサルコペニア(骨格筋減少症)と同等で、2%を超える体重減少がある

合意に達した癌悪液質の病期分類は次のとおり。

- 前悪液質: 体重減少は 5%未満で、耐糖能異常や食欲不振を伴う
- 悪液質: 体重減少が 5%を超え、他の症状や状態が悪液質の診断基準に一致する
- 不応性悪液質: 癌治療に応答しなくなった患者における悪液質で、パフォーマンススコアも低く余命 3 カ月未満と予測される

## 筆者から

この記事を書いたのは義兄弟 Gene が 2011 年 4 月に亡くなったのがきっかけだ。彼は 2 カ月ほど前に転移性肺癌と診断された。最後に会ったとき、一緒にテレビでアンディ・グリフィス・ショーを見た。テレビでは多くの番組をやっているが、Gene はいつもホームコメディや警察ものを好んで見ていた。体格は大きくなかったが、生来、力が強くがっしりしていた。握手すると痛かったものだ。カウチに一緒に座って、テレビの中の出演者たちがへまをやらかしてまたもおかしな災難に見舞われるのを見ながら、Gene が劇的に変化してしまった様子には私はショックを受けた。彼はあっという間に 25 ポンドもやせてしまったのだ。立つことさえ難しかった。皮膚は黄色くなり、顔はやつれ、声はかすれ、眼の色は曇っていた。その一週間後、Gene は衰弱のため自分でベッドから出ることもままならなくなった。体重はさらに落ち、例のカウチに座するには自身を運んでもらわなければならなくなった。しばらくして、彼は妻と 12 歳の娘がよりそうなか天に召された。

私の妹が記憶するところでは、主治医は「悪液質」という言葉は一度も使わなかったという。私は悪液質という単語は聞いたことがあり、それが何たるかの一般的な知識は持っていた。だが、Gene が亡くなったことで、悪液質やこの悲惨な状態に関する研究の現在についてもっと知りたくなった。それをまとめたのがこの記事である。

—Carmen Phillips

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

「HPV 関連の中咽頭癌におけるセツキシマブと放射線治療」

ヒトパピローマウイルス関連の中咽頭癌の患者に対し、放射線治療にシスプラチンを併用する場合とセツキシマブを併用する場合を比較するランダム化第 III 相試験(RTOG-1016)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110111/page6>

### ◆ CDC(米国疾病対策センター)報告【原文】

「男児への HPV ワクチン接種の制度化を推奨」

予防接種実施諮問委員会(ACIP)は、11 歳から 12 歳までの男児に対する 4 価 HPV ワクチンであるガーダシルの接種を制度化する勧告を行う決定をした。CDC では、勧告の内容を検討し承認するかどうかを決定する。HPV は、米国でもっとも感染の多い性感染症であり、子宮頸部癌、肛門癌、頭頸部癌などの原因となっている。

---

### 「癌患者の感染症予防に役立つウェブサイトを開設」

化学療法を受ける癌患者の一部では、白血球数が大幅に減少する好中球減少症を発症する場合があります。感染に対する抵抗力が弱くなって重篤な感染症に結びつくリスクが大きい。CDC では、このような感染症予防のためのウェブサイトを開設した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110111/page7>

---

## ◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報【原文】

---

### 「乳癌の発見、治療、予防の研究に寄与するリカバリーアクトの補助金」

NCI リカバリーアクトのウェブサイトでは、補助金が交付されている乳癌分野の 3 つの研究について特集している。

### 「医療従事者向けの教育とトレーニングの関連情報をオンラインで 1 カ所に統合」

ウェビナー、ポッドキャスト、アニメなどのさまざまなフォーマットで豊富な資料、トレーニングコースを提供している。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110111/page8>

---

## ◆ その他の情報【原文】

---

### 「NCI、11 人の研究者に臨床研究チームリーダーシップ賞を授与」

### 「今年の NCI のメンタープログラムでは 6 組の研究ペアを決定」

### 「癌ゲノムアトラス(TCGA)、初の年次科学シンポジウムを開催」

### 「SEER 癌統計レビューを更新」

NCI の調査研究プログラムが今回リリースした SEER CSR(癌統計レビュー)、1975-2008 には、米国の癌死亡率データが含まれる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/110111/page9>

---

### 『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 2011 年 11 月 1 日号

監修者名(記事順): 大淵 俊朗 (呼吸器外科/福岡大学医学部)

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

原野 謙一 (婦人科癌/日本医科大学付属病院武蔵小杉病院)

辻村 信一 (獣医学・農学/メディカルライター)

廣田 裕 (呼吸器外科/とみます外科プライマリーケアクリニック)

顧問 : 久保田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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