



海外癌医療情報リファレンス

NCI キャンサーブレティン2011年12月13日号 (Volume 8 / Number 24) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for December 13, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311>

■特集記事

「早期ホジキンリンパ腫化学療法への放射線治療追加は晩期副作用のため不要」

■癌研究ハイライト

- ・併用療法が進行乳癌の治療に有望
- ・一般的な成人期筋ジストロフィーの多くが癌リスク上昇と関係
- ・1つの標的に打撃を与える2剤併用は転移性乳癌に有効
- ・前立腺癌の臨床試験でアンドロゲン除去療法と心臓死の関連示されず

■特別レポート

「専門家小委員会、一部の前立腺癌患者では監視療法を広く推奨」

■スポットライト

「米国医学研究学会が乳癌と環境の関係について発表」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

ゲスト報告

研究者に聴く

クローズアップ

注目の臨床試験

各界のトピック

その他の情報

特集記事

■早期ホジキンリンパ腫化学療法への放射線治療追加は晩期副作用のため不要

多剤化学療法のみを受けた早期ホジキンリンパ腫患者は、多剤化学療法に放射線治療を追加した患者に比べ、12 年生存率が高いことが第 3 相臨床試験結果によって判明した。化学療法に放射線治療を追加した患者は化学療法単独の患者に比べて、二次癌、もしくは心臓病など副作用の晩期毒性によって死亡することが多かったと、サンディエゴで開催された米国血液学会年次大会で月曜日に報告された。早期ホジキンリンパ腫患者を対象とするランダム化試験で初の長期結果であるこの研究成果は、12 月 11 日付 New England Journal of Medicine 誌電子版に掲載された。

ドキシソルピシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン多剤併用療法 (ABVD 療法) を受けた患者の全生存率が 94% であったのに対し、放射線治療単独もしくは ABVD に放射線治療を追加した患者では 87% であった。この臨床試験に組み込まれた 405 人の患者のうち、ABVD 単独群の中の 12 人が追跡調査期間中に死亡した (死亡理由はホジキンリンパ腫 6 人、二次癌 4 人、その他 2 人)。これに対し、放射線治療群では 24 人が死亡した (死亡理由はホジキンリンパ腫 4 人、二次癌 10 人、その他 10 人)。

臨床試験参加者は全員、IA 期または IIA 期のホジキンリンパ腫で、腫瘍直径が 4 インチ (10.16 cm) 以下であった。ホジキンリンパ腫は若年で発症することが多く、臨床試験参加者の年齢の中央値は試験開始時で約 36 歳であった。臨床試験参加者のおよそ 3 分の 2 を占める高リスク疾患患者のうち、ABVD 療法単独の治療を受けた患者の 92% が 12 年後に生存していたのに対し、放射線治療を受けた患者で生存していたのは 81% であった。

無増悪率は化学療法単独群 (87%) で放射線治療群 (92%) よりも低かったと、試験責任医師であるカナダ国立癌研究所 (NCIC) 臨床試験グループの Dr. Ralph M. Meyer 氏は日曜日の記者会見で述べた。

「化学療法 [単独] により全生存が改善されること、その理由は放射線治療を含む治療戦略よりも晩期副作用が少ないためであることを、われわれの研究は示しています」と Meyer 氏は言う。「原疾患の増悪を抑えることがひいては長期生存につながるという標準的パラダイムは、晩期副作用の

ために、早期ホジキンリンパ腫には当てはまらないことも示しています」。

IA 期または IIA 期のホジキンリンパ腫の臨床試験は、追跡調査期間が 4~6 年、再発を転帰の主要尺度とするものが大半である、と Meyer 氏は述べた。しかしながら、放射線治療に関連する晩期副作用は 10 年以上経過して初めて顕在化する、と続けた。

「今日ホジキンリンパ腫の治療は、原疾患を制御し治癒させることと長期的副作用を抑えることのバランスが肝腎なのです」と、記者会見の司会者で、(この臨床試験に参加した) Eastern Cooperative Oncology Group リンパ腫部会の共同部会長を過去に務めたこともある Dr. Jane N. Winter はコメントした。「これはそのバランスに、また新規治療の評価における長期的追跡の重要性に [関わる試験] です」。

この臨床試験で実施された亜全リンパ領域照射という放射線治療は、今日では旧式とみなされず、と Meyer 氏は付け加えた。「対照群の患者が受けた治療は今日では過剰とされるもので、そのせいで二次癌や心血管有害事象が増えた可能性があります」と Meyer 氏は言った。放射線治療に関連する晩期副作用のリスクは「現在の治療法ではおそらく減っている」けれども、どれだけ減ったかはわかりません、と続けた。

NCIC 臨床試験の結果は「広域照射療法による既知の長期的副作用を裏付けるものです。広領域照射による晩期副作用に関する多数の文献があり、また集学的治療の一環として照射域をもっと絞った放射線治療で同様の効果が得られることから、広領域照射が行われなくなってからすでに久しいのです」と、ハーバード大学医学部の腫瘍放射線医である Dr. Peter Mauch 氏と Dr. Andrea Ng 氏は電子メールで伝えた。今日、照射線量はこの臨床試験に比べればごくわずかであり、照射野はリンパ腫の病変部位だけに限定される、と両氏は説明した。

「いくつかの臨床試験によって、再発率の高さがホジキンリンパ腫による死亡率の高さに関連することが示されています」と両氏は続けた。「課題は、晩期の治療関連死亡を抑えつつ、いかにして再発を最小限にとどめるかです。化学療法の回数を減らしたり、照射線量や照射野の大きさを制限

したりすることによって、この目的を達成するために多くの成果が得られています」。

IA 期または IIA 期のホジキンリンパ腫に対する放射線治療の役割をめぐって、腫瘍放射線医の見解は分かれている、と NCI **癌治療評価プログラム**の Dr. Richard Little 氏は述べた。「長期にわたって追跡調査した初のランダム化試験として初めて公表されたこの臨床試験のデータから、放射線治療を省いた治療を早期ホジキンリンパ腫の標準治療とすべきだと解釈する人が多いでしょう」と Little 氏は言う。「しかしながら、患者や医師のなかには、放射線治療の省略によって早期の増悪がわずかに増加することを嫌う人もいる

ため、全症例において省略されることはないでしょう」。

—Eleanor Mayfield

【写真、原文参照】

ホジキンリンパ腫は、リード・ステルンベルグ細胞という大細胞が現れることを特徴とする免疫系の癌である。この細胞は、病状が進行するにしたがって増加する。写真提供 Wellcome Images

癌研究ハイライト

◆ 併用療法が進行乳癌の治療に有望

ホルモン療法に反応しなくなった閉経後進行乳癌患者に対し、**エキセメスタン**に**エベロリムス**(アフィニートール)を併用したところ、エキセメスタン単剤治療より無増悪生存期間が4カ月長くなった。**BOLERO2**と呼ばれるこの試験の結果は、先週開催された**サンアントニオ乳癌シンポジウム**で発表された。

テキサス大学 M.D.アンダーソンがんセンターの Dr. Gabriel Hortobagyi 氏は、併用療法群の患者の**無増悪生存期間**中央値は7.4カ月であったのに対し、エキセメスタン単剤治療群は3.2カ月であったと、シンポジウムで公表した。9月に開催された欧州合同癌学会(European Multidisciplinary Cancer Congress)で公表した**暫定結果**を更新したこの最新のデータは、12月7日付 New England Journal of Medicine (NEJM) 誌電子版に掲載された。

この併用療法によって**全生存期間**が改善するかどうかのデータは現段階では明らかではないが、研究者

らは、2012年の終わり頃には判明すると見込んでいた。無増悪生存期間が改善されたとの中間解析結果を受けて、**BOLERO2** 試験のランダム化の段階は、7月に早期中止となった。アフィニートールの製造メーカーであるノバルティス社が支援をしている本試験には、前治療で複数の治療を受けた患者が多数含まれていた。

エベロリムスは、細胞の成長と増殖を促進する**シグナル伝達経路**において重要な役割を果たしている mTOR と呼ばれるタンパク質を阻害する。**アロマターゼ阻害剤**のエキセメスタンは、**転移性乳癌**の治療薬である。

「エキセメスタンにエベロリムスを併用することで、**ホルモン受容体陽性**の閉経後転移性乳癌患者の病勢コントロール期間が大幅に改善された」と、Hortobagyi 氏は発表した。この恩恵は、疲労や**口腔粘膜炎症**といったエベロリムスに伴う副作用と比較して検討すべきである、と本試験の著者らは NEJM 誌の記事に記した。

◆ 一般的な成人期筋ジストロフィーの多くが癌リスク上昇と関係

進行性の**筋肉の消耗**および筋力低下を特徴とする遺伝性疾患である筋緊張性ジストロフィー(MMD)を呈する成人は、発癌のリスクが高い可能性があることが新たな研究により示唆された。NCI 癌疫学・遺伝学部門の**臨床遺伝学**科に所属する Dr. Mark H.

Greene 氏および Dr. Shahinaz M. Gadalla 氏の率いる研究チームによると、2つの独立した**集団**の MMD 患者は、一般集団の人と比べて癌の全リスクが2倍高かった。リスク上昇のある癌は主に、**大腸癌**、

脳腫瘍、子宮内膜癌、および卵巣癌であった。この結果は12月14日付 JAMA 誌で報告された。

MMD は、成人期に発症する筋ジストロフィーの中で最も一般的な疾患である。MMD にはタイプ 1 とタイプ 2 の 2 種類があり、どちらも複数の体組織に影響を及ぼすが、その発症は異なる遺伝子の変異に起因する。2 種類の MMD の兆候および症状は部分的に一致するが、タイプ 1 の方が比較的重度である。

「本研究の動機は、[共著者である] Dr. Richard Moxley 氏の、MMD 患者における癌の発生は予想を上回ったという臨床所見によるものであった」と Greene 氏は述べた。そのような癌は MMD 症候群の一部であるのか、あるいは偶発的な所見であるのかが問題であった。

この問題に取り組むために、研究者らは、スウェーデンとデンマーク 2 カ国の患者登録簿の MMD 患者 1658 人のカルテを、各国で対応する全国癌患者登録簿にリンクさせた。その結果、スウェーデンとデンマークの MMD 集団のどちらにおいても、同パターンの癌リスクの上昇が認められたことから、「われわれの見解が正しかったことが十分に再確認できた」と、研究の著者らは記した。

「本試験は、これまで癌感受性疾患とみなされていない MMD 患者の癌リスクについて定量的評価を正式に行った最初の試験である」と Greene 氏は述べた。

「今の段階では、MMD 患者の癌リスクが高い理由についてはまだはっきりしていない。MMD 症状を引き起こす遺伝的変化のいくつかは、癌リスクの上昇と関連している可能性がある」と Gadalla 氏は補足した。関連の可能性のある機序を検討するための今後の研究により、発癌機序を理解する上での新たな手掛かりとなるものが見出されると同氏は述べた。

Greene 氏らは、研究手段を追求することに加え、タイプ 1 とタイプ 2 の MMD 患者において癌リスクに違いがあるかどうか、および過剰リスクは癌の既知のリスク要因により説明されるかどうかなどの、本試験では解答を得ることができなかった問題について研究を行っている。

当面の間、「臨床医は、MMD 患者における癌リスク上昇の可能性について認識することが重要である」と Greene 氏は述べた。

◆ 1 つの標的に打撃を与える 2 剤併用は転移性乳癌に有効

大規模臨床試験の結果により、HER2 タンパクを標的とする、トラスツズマブ（ハーセプチン）と試験薬ペルツズマブ [pertuzumab] の 2 剤を化学療法に併用する治療法は、HER2 陽性の転移性乳癌患者にとって新たな治療選択肢になるかもしれないことが明らかになった。

一次治療として、化学療法剤のドセタキセルに 2 種類の HER2 標的薬を併用する方法と、ドセタキセルにトラスツズマブのみを併用したものを比較したところ、無増悪生存期間が 6 カ月延長したことが、この CLEOPATRA 第 3 相試験で示された。この結果は、サンアントニオ乳癌シンポジウムで発表され、また、先週の New England Journal of Medicine 誌に掲載された。

異なる 2 剤により HER2 を標的とすることは、複数の試験で有効であることが示されていると、本試験の主任研究員であるハーバード大学医学部およびマサチューセッツ総合病院の Dr. José Baselga 氏は記者会見で述べ、「HER2 の二重遮断は、間もなく実現して日常診療で用いられることになると思う」と続けた。

両剤は共に癌細胞表面の HER2 タンパクを標的とするが、その作用の仕方は異なっている。基礎研究で、

HER2 シグナル伝達に「依存している」HER2 陽性腫瘍に対し、両剤の相乗効果があるかもしれないことを示したと、Baselga 氏は説明した。

このランダム化試験には 800 人以上の患者が参加し、半数には 3 剤（ドセタキセル＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ）を投与、残りの半数には HER2 陽性転移性乳癌の標準一次治療である 2 剤（ドセタキセル＋トラスツズマブ）にプラセボを加えたものを投与した。3 剤群の無増悪生存期間は 18.5 カ月であったのに対し、2 剤＋プラセボ群は 12.4 カ月であった。2 剤＋プラセボ群の患者と比べて、3 剤群ではより多くの患者で腫瘍の大幅な縮小が認められたと、Baselga 氏は報告した。

ペルツズマブ群の患者の全生存期間に良い傾向が示されているが、現時点ではこの試験は 3 剤併用により患者の生存が延長されるかどうかを明確に判定するだけの十分な期間行われていないと Baselga 氏は述べた。

トラスツズマブは一部の患者で重大な心疾患と関連しているが、2 剤の HER2 標的薬を投与した患者での同様な副作用の増加は認められなかった。

ペルツズマブとトラスツズマブの製造メーカーであり本試験を支援したジェネンティック社は、米国食品医薬品

局に対し、HER2 陽性転移性乳癌患者の一次治療としてペルツズマブの承認を求める申請を行った。

◆ 前立腺癌の臨床試験でアンドロゲン除去療法と心臓死の関連は示されず

前立腺癌の治療のために**アンドロゲン除去療法** (ADT)を受ける患者は、心血管を原因とする死亡リスクが上昇する可能性があることが数々の研究により示唆されている。しかしながら、臨床試験結果の新たな解析により、高リスクの非浸潤前立腺癌の男性患者において、ADT により心血管系死亡数が増加するというエビデンスは得られなかった。

8 件の**ランダム化臨床試験**の**メタアナリシス**解析による**結果**が、12 月 7 日付 JAMA 誌に掲載された。男性ホルモンの産生を抑制する**アンドロゲン除去療法**は、前立腺癌治療の中心的存在である。**ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬**を使用するとして知られている ADT の一種の療法は、すべてではないがいくつかの臨床試験で心疾患との関連性が示されてきた。

米国食品医薬品局は昨年、これらの試験を引証してこの種類の薬剤に対する**安全性警告**を発した。また数々の医学団体においても、ADT と心血管系事象および死亡との関連性について述べた**科学勧告**が出されてきた。

この問題をさらに検討するために、ダナファーバー癌研究所の Dr. Paul Nguyen 氏は、ADT 試験に参加した 4000 人以上のデータを解析した。ADT の治療を受けた男性患者 2200 人中、心血管系死亡は 255 人に認められた(全発症率は 11.0%)。一方、対照群の男性患者 1941 人中の死亡は 252 人であった(11.2%)。

またその試験では、ADT を受けた男性は受けなかった男性と比べて、前立腺癌およびその他の死因による死亡リスクが低いという利点も示された。「われわれの試験は、ADT を検討している高リスクの前立腺癌

患者の大多数にとって安心感を与えるものになるだろう」と Nguyen 氏は語った。

本試験について注意すべき点は、心血管系疾患リスクが高いといった特定の患者集団において、心臓死のリスクを評価することができなかったことである。そのため、「われわれの試験は、心疾患の既往がある男性が ADT の悪影響を受ける可能性を除外することはできなかった」と Nguyen 氏は言及した。

重大な心疾患の既往がある男性に対して、本試験の著者らは、心臓専門医による検査を行い、ADT のリスクと利点について話し合うことを推奨している。

ADT は新しい治療法ではないが、医師はそのリスクと利点についてまだ学んでいる過程であると、**付随論説**の著者は指摘した。例えば、ある研究によると、ADT は心血管系事象の発現までの時間を短縮させることが示唆されている(本研究ではこの問題に取り組むことはできなかった)。

このような問題に対応するためには、ADT を含む今後の**前向き**試験にて、試験の開始時の心血管リスク要因に従って患者を分類する必要があると、本試験の統括著者であるダナファーバー癌研究所の Dr. Toni Choueiri 氏は述べた。

「ADT による心臓への副作用の可能性に対して高い認識を持つことは重要であるが、ADT が命を救ってきたことが示されている高リスクの男性患者に対して、ADT の使用を止めるのは行き過ぎと思われる」と Choueiri 氏は E メールで述べた。

特別レポート

■ 専門家小委員会、一部の前立腺癌患者では監視療法を広く推奨

専門家による第三者小委員会は、長期的にみて健康に影響がないと考えられるタイプの**前立腺癌**と診断された多くの患者の治療を当面延期するよう推奨した。

低リスク前立腺癌と診断された多くの男性に対して、外科手術や放射線治療など重大な副作用の可能性がある治療を急ぐことなく、代わりに積極的な癌のモニタリングをすることが「有効な選択肢」の一つであると、米国立衛生研究所(NIH)が設立した**最先端科学会議**の**声明案**のなかで同委員会は結論づけた。

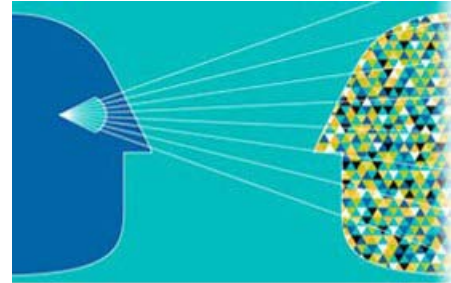
毎年新たに低リスク前立腺癌と診断された男性の大部分は直ちに外科手術か放射線治療を受けるよう希望する。どちらの治療法も、**勃起不全**や**尿失禁**など、男性の QOL(生活の質)を著しく損なう副作用を伴う可能性がある。それにもかかわらず、米国では低リスク前立腺癌と診断され経過観察を選ぶ男性は約10%にすぎない。

低リスク前立腺癌と診断された男性の予後は非常に良好であり、「この状態を指して『癌』という不安をあおる言葉を用いてよいか慎重に検討すべきだ」と小委員会は結論している。低リスクの場合に癌という言葉を使わないようにすれば急性治療を求める男性が減るのではないかと複数の委員が提案している。

科学的根拠に基づくアプローチ

NIH は最先端科学会議を招集し、監視療法(**active surveillance**: 日本では PSA 監視療法とも呼ばれる)を支持するデータの精査を行った。監視療法とは経過観察を優先するアプローチで、米国では低リスク前立腺癌患者においてごく普通に採用される。**前立腺特異抗原(PSA)**を用いる検診が広く普及したため、現在は前立腺癌診断症例の大部分を低リスク前立腺癌が占めるようになった。監視療法では、PSA 検査による癌のモニタリングや、**直腸診**、定期的な**生検**などが行われ、これらの検査で病勢の進行が認められた場合に限って根治目的の治療を開始する。

監視療法を行った場合と直ちに治療する場合とを比較すると**生存に関する転帰に差がない**とする試験結果に基づき、低リスクまたは超低リスク前立腺癌男性については平均余命にもよるが、監視療法が**推奨されている**。「低リスク」などの分類は、診断時点における PSA 値、腫瘍の悪性度(**グリソンスコア**)、前立腺の針生検標本での腫瘍細胞の占拠率に基づいて決定する。



NIH最先端科学会議において専門家による第三者小委員会が12月5～7日に開催され、局所前立腺癌の管理における監視療法のあり方について議論した。

「前立腺癌と診断された患者で、すぐに治療するよりも監視療法のほうが望ましい人は米国で毎年 10 万人以上と推定されます」。委員長を務めたカリフォルニア大学ロサンゼルス校ジョンソン総合がんセンターの Dr. Patricia Ganz 氏は述べた。

最先端科学会議では、病理学の進歩により腫瘍の**悪性度分類**がどのように変化してきたかや、前立腺癌と診断された男性における経過観察優先アプローチの採用が増えた場合に予想される経済的効果など、幅広い課題を取り扱っている。

積極的な経過観察アプローチにも未解決の重要な問題が多数残されている、と委員会は報告している。たとえば生検には**それ自体にもリスクがあり**、経過観察優先の場合にどれぐらいの頻度が最適なのかは明らかになっていない。監視療法などの選択肢について必要な情報を得たうえで話し合うなど、患者が医師と相談して治療という決断に至るプロセスを改善するための効果的なアプローチが更に求められている、と委員は語った。

科学的根拠の検証

経過観察優先アプローチと直ちに治療を開始する方法を比較した臨床試験は 2 件のみであり、いずれも注意深い経過観察(**watchful waiting**)による研究である。すなわち、定期的なモニタリング検査は行わず、症状の緩和に必要な治療のみを開始するというものである。その一方、監視療法を支持する結果を示した研究は**観察研究**として行われたものであった。

会議で説明された 2 件の臨床試験は結果が食い違っていた。まず 1 件目のスウェーデンの試験では、直ち

に治療を実施することで前立腺癌による死亡リスクが減少することが示された。しかしながら、検診により前立腺癌と診断された患者は全体の 5%しかなく、米国の場合であれば経過観察優先とされる患者よりも高リスクの患者が試験に多く参加していたことは事実である、と統括著者でロンドン大学のキングス・カレッジ医学部の Dr. Lars Holmberg 氏は述べている。

一方、今後公表される予定の米国の PIVOT 試験 (Prostate Intervention Versus Observation Trial) では、低リスク前立腺癌患者に対し注意深い経過観察または外科手術のどちらを採用した場合でも、全死亡率ならびに前立腺癌特異的死亡率はほぼ同程度であった。試験に参加した男性の約半数は PSA 検査で前立腺癌と診断されており、患者全体の 40% が低リスクに分類された。

「これが米国で治療を受けている男性の現状です」と PIVOT 試験の試験責任医師でミネソタ州ミネアポリスの退役軍人慢性疾患転帰研究センターの Dr. Timothy Wilt 氏は話す。「低リスク患者の場合、経過観察が望ましい選択肢であることをわれわれのデータは示唆しています」。

北米では複数の大規模な監視療法臨床試験が進行中である。それぞれの臨床試験は、ほとんど内容は同じであるが、監視方法と治療開始の条件に若干の相違がある。

これらの相違点はあるが、いずれの臨床試験においても前立腺癌による死亡はほとんどなかった。たとえば、650 人以上の男性が登録したカリフォルニア大学サンフランシスコ校の監視療法臨床試験では前立腺癌による死亡者はなかった、と臨床試験代表者の Dr. Peter Carroll 氏は語った。参加者の 64% は、最低でも 5 年間積極的治療に切り替えずに生存している。

臨床試験に参加した男性の大半は低リスク患者であり、高リスク患者は少数であった。

一部の男性では生涯治療を必要としない可能性があるが、監視療法の目的は、治療とそれに伴う副作用をできるだけ遅らせることであると Carroll 氏は強調している。「単純に治療群対未治療群の比較ではない点が重要です」と語った。

今回の大規模な監視療法臨床試験に参加した男性の一部は、癌が進行したという証拠がないにもかかわらず手術または放射線治療を選択するとして試験から脱落した。患者がなぜこのような決断をするのか明らかにするため、不安や家族からの圧力といった要因について研究することが求められていると委員会は結論している。将来は、それぞれの監視療法の試験計画の違いによる効果を比較する研究を実施すべきであると委員会は勧告している。

患者が治療について決断を下す際の最大要因は「医師からの勧め」である可能性が高いことが複数の研究で示唆されている。とは言うものの、癌という診断に対する患者の行動や反応を軽く見るべきではない、とアルバニー医科大学泌尿器科長で委員の Dr. Barry Kogan 氏は語った。

「『癌』という言葉は患者に感情的な反応を引き起こしがちです」と Kogan 氏は述べた。「患者はもっとも効果が高いと考える治療法を追い求めてしまいます」。

-Carmen Phillips

最先端科学会議の動画は[こちら](#)

前立腺癌リスクの定義

全米総合がんセンターネットワーク(NCCN)による前立腺癌に関する直近の臨床ガイドラインでは、超低リスクおよび低リスク前立腺癌を次のように定義している。

超低リスク

- 臨床ステージ T1c(明らかな症状なし、PSA 値異常による生検の必要なし)
- グリソンスコア 6 以下
- PSA density(前立腺体積と PSA 値の比)0.15 ng/mL/cc 以下
- 生検陽性コア数が 2 以下で、各コアの癌占拠率が 50%未満

低リスク

- 臨床ステージ T1~T2a
- グリソンスコア 2~6
- PSA 値 10 ng/mL 未満

スポットライト

■米国医学研究会が乳癌と環境の関係について発表

12月7日、**米国医学研究会**(IOM)が乳癌と環境: ライフコースアプローチ (**Breast Cancer and the Environment: A Life Course Approach**) と呼ばれる報告を2011年サンアントニオ乳癌シンポジウムにて発表した。乳癌団体である Susan G. Komen for the Cure の科学諮問委員会から依頼され、その分野の専門家15人からなる委員会が実施した20カ月に及ぶ調査の結果が報告された。

IOM 委員は「**乳癌**に対する環境曝露の影響に関する現行のエビデンスを、環境単独および遺伝的要因との組み合わせの両方から再考すること、現在行われているこの種の研究における課題を検討すること」を依頼された。記者会見で司会を務めた委員会のカリフォルニア大学デービス校 Dr. Irva Hertz-Picciotto 氏は、この報告書についてこのように述べた。さらに、IOM 委員は Komen 諮問委員会から「リスクを減らすために実行しうるエビデンスに基づいた方法を探索し、未来に向けて研究を推奨するよう依頼された」と続けた。

IOM 委員は「環境曝露」を DNA から直接遺伝するものではないすべての要因と定義した。乳癌の一般的なリスク因子として認められているものの中で、**電離放射線**、閉経後女性に対するエストロゲン-プロゲステロン**ホルモン療法**、閉経後の体重増加などには、強力なエビデンスがある。また結論の中で、身体的活動は乳癌を予防する可能性があることを確認し、リスクを減らすために女性ができることの概要について述べている。

「委員が再調査した最も強力なエビデンスのいくつかは、電離放射線に関連した乳癌リスクの増加でした。医療行為としての X 線が一般的な放射線源として増加しつつあり、特に若い女性では、X 線画像診断は有益性の証明された状況に限り最小限に実施し、蓄積放射線量をモニタリングすることが重要であると強調しています」と NCI **癌予防部門**主任で IOM 委員の一員である Dr. Barry Kramer 氏は述べた。

委員会は医療放射線曝露に対する懸念は、主に **CT スキャン** のような一部の高線量医療処置を対象としている点を強調した。**マンモグラフィ** や歯科領域の X 線など、他の一般的な医療処置には低線量電離放射線を用いるため、治療上勧められた場合にこれらの低線量医療までも避けることを推奨しているのではない、とあらためて主張した。

「エビデンスは乳癌リスクを実質的に減らす機会があることを示唆しています。これらの行為が女性各個人



IOMは12月7日、乳癌と環境に関する最近のエビデンスを報告した。

にもたらすリスク減少の可能性は、それぞれの女性によって異なるでしょうが、その行為はささいな、または普通のことかもしれません」と Picciotto 氏は述べた。

また乳癌リスクを減らすために行った行為が、意に反して他の疾患リスクを増加させてしまう危険性がある、と委員会のメンバーは説明した。これらの矛盾が知られている例として、抗癌剤**タモキシフェン**は乳癌リスクを減らすことができるが、同時に**子宮内膜癌**リスクを増加させる。他の矛盾として、発癌性の疑いのある化学物質、たとえば**ビスフェノール A (BPA)** などへの曝露を避けたために、他の同等またはそれ以上のリスクを有する化学物質に曝露されるかもしれないということに関してはまだ確認されていない。

調査の方向性

報告では、乳癌リスクの研究には多くの課題が存在することを強調し、例えばリスクに影響を与えるかもしれない曝露のなかには女性の人生の初期、子宮内の胎児期でさえも生じる可能性があることをあげている。報告書は、成熟期以降だけでなく全生涯に渡るあらゆる時期において曝露検査をし、さらに乳癌リスクの研究に対し集学的アプローチをとることを推奨している。また可能性のあるリスク要因への曝露を正確に集積し、化学物質や他の物質の発癌リスクを試験するための、

疫学的調査の新しい手法も構築中であることを強調した。

ヒト対象研究データは、しばしば応用できないかまたは結論に達していないことがあるため、委員会は乳癌リスクの疑われる多数の化学物質と関連する強力なエビデンスを確認していない。ただ、ベンゼン、1,3-ブタジエン、エチレンオキサイドのみが乳癌リスクの上昇に「関与する可能性あり」と確認されている。BPA や他の化学物質のいくつかは「危険有害性物質として生物学的妥当性あり」とされたが、癌リスクとの関連性を確認したヒトを対象とした研究は存在しない。

「従来から、(動物モデルで)実施されてきた癌の生物学的測定は多くは、幼い時の曝露から開始しており、より早い時期や子宮内あるいは乳房成長の主要な時期の曝露は測定していません」と委員メンバーであるワシントン大学の Dr. David Eaton 氏は述べた。「最近の試験ではライフステージを考慮していますが、過去に試験された化学物質の多くは、重要と思われるごく初期の曝露が含まれていないことを理解しておかなければなりません」。

「環境曝露に対する脆弱性のいくつかは、たとえば発生段階など人生のかなり初期に限って起こります」と、テキサス A&M 健康科学センターの Dr. Cheryl Lyn Walker 氏は同様の見解を示した。

「もし理想的な研究を考えるなら、出生時から各個人を対象とするコホート研究を行いその一生を通して経過観察を継続することになるでしょう」と委員会メンバーの一人カリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr. Robert Hiatt 氏はつけ加えた。さらに、そのようなコホート研究は経費やその他の問題から実現困難であることから、動物モデルとヒト疫学研究のよりすぐれた統合解析が必要であると述べた。

別途進行中の取組み

また、国立環境衛生科学研究所(NIEHS)は NCI と協力し、乳癌に関する環境因子と遺伝因子の研究について今後の方向性を検討中である。2010 年 9 月、政府共同機関 **Interagency Breast Cancer and Environmental Research Coordinating Committee** (IBCERCC) のメンバー19 人が議会から任命され、政府関係機関により実施または支援されたあらゆる乳癌研究の再検討を開始した。

「(IOM と IBCERCC)どちらの報告も乳癌と環境に関する最先端科学と、今後の研究に対する推奨を再検討した内容を含むでしょう。しかし IBCERCC は、政府機関全体と他の研究共同機関にまたがる環境因子と乳癌リスクに対する研究の取り組みを、いかに連携させ促進させるかということについて勧告の作成を要請されたのです」と NCI **癌制御・人口学部門** 次長であり NCI で IBCERCC の活動を指導する Dr. Debbie Winn 氏は説明した。

「わたしたちはこの勧告を作成するに当たり今までの研究、特にこの IOM のように信頼性の高い報告や評価を徹底的に調査しました」とつけ加えた。IBCERCC はこの結果について 2012 年の初夏までに公開したい考えである。

—Sharon Reynolds

乳癌リスクを減らす可能性があること

- 不適切な医療被曝を避ける。
- 治療の妥当性がない限り、閉経後のホルモン混合療法を避ける。
- 禁煙する、受動喫煙を避ける。
- アルコール摂取を少量にとどめるか止める。
- 身体的運動を継続的に行うまたは増やす。
- 閉経後のリスクを減らすために健康的な体重を維持する、または健康に適した体重にコントロールする。
- 乳癌リスクを高める疑いのある化学物質への曝露は、職場、消費、環境いずれの場合においても根絶または最小限にいとめる。同時に代替品のリスクも考慮に入れる。
- もし乳癌のハイリスク群に当てはまるならば化学予防を考慮する。

乳癌と環境: ライフコースアプローチ~より (**Breast Cancer and the Environment: A Life Course Approach**)

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ ゲスト報告【原文】

「Kathleen Sebelius 保健福祉省長官による mHealth サミット基調講演」

モバイル技術における分野間のコラボレーション推進を目的として mHealth サミットが開催され、基調講演を Kathleen Sebelius 長官が務めた。モバイル技術と IT 技術により人々の生活が劇的に変化しているにもかかわらず、医療分野ではそれらの技術が十分に活用されてこなかった。そんな中、オバマ政権の医療分野での IT 推進政策により、国民が健康関連情報に簡単にアクセスできたり、医療関係者が事務処理ではなく医療に専念できるような成果として現れていると長官は説明する。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page4>

◆ 研究者に聴く【原文】

「NCI における癌予防の研究に関する Dr. Barry Kramer 氏との対話」

NCI の癌予防部門(DCP)のディレクターとして Dr. Barry Kramer 氏が新たに任命された。Dr. Barry Kramer は、PLCO(前立腺癌・肺癌・結腸直腸癌・卵巣癌スクリーニング試験)の研究者でもある。癌の予防とスクリーニングにおける課題、および現在注目する研究などについて語った。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page5>

◆ クローズアップ【原文】

「癌臨床試験のシステムの再構築が前進」

より統合された NCI 臨床試験ネットワーク(NCTN)を構築するための資金提供案が科学諮問委員会(BSA)で承認され、NCI は臨床試験プログラムの有効性と効率性の向上に向けて新たな一歩を踏み出した。プログラムでは、試験の開発および実施のスピードと効率性の向上、革新的な試験デザインの採用、優先順位付けの改善などを目標としている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page8>

◆ 注目の臨床試験【原文】

「脳転移に対する術後放射線療法の比較」

脳転移を切除した患者における術後の定位放射線治療と全脳放射線治療を比較するランダム化第 III 相試験(NCCTG - N107C)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page9>

◆ 各界のトピック【原文】

「ラテンアメリカと米国のジャーナリスト向けの癌研究報道のワークショップ」

癌研究を報道する科学ジャーナリズムのための第 2 回ワークショップが NCI の協賛によってメキシコで開催され、ラテンアメリカのジャーナリストと米国のヒスパニック系のメディアのジャーナリスト 38 名が参加した。ワークショップでは、それぞれの地域社会での癌の影響をより正確に判断し、癌のスクリーニングや新しい治療法に関する研究成果を的確に報道するために役立つ講義やハンズオンセッション(体験型の講習)が行われた。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page10>

◆ その他の情報【原文】

「訃報: 癌免疫学の先駆者 Dr. Lloyd Old 氏」

「Dr. Barbara Rimer 氏と Dr. Owen Witte 氏が大統領任命の癌パネルに参加」

「米国癌諮問委員会、2011 年の最終会議を開催」

「トランスレーショナル研究プログラムの副ディレクターに Dr. Toby Hecht 氏を任命」

「NCI、10 代の若者がタバコをやめる支援をする携帯メール送信サービスを開始」

「放射線疫学と線量法の学習コースがオンラインで開講」

「米国と中国の研究者の共同研究を支援する資金援助」

NIH と中国の国家自然科学基金(NSFC)は、癌、精神衛生、アレルギー、免疫、感染症の分野の両国の共同研究を促進し支援するための資金援助を発表した。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/121311/page11>

『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 12 月 13 日号

監修者名(記事順):

林 正樹(血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)

後藤 悌(呼吸器内科/東京大学大学院医学系研究科)

原野謙一(乳腺、婦人科/日本医科大学武蔵小杉病院)

辻村 信一(農学・獣医学/メディカルライター)

原 文堅(乳腺科/四国がんセンター)

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