



NCI キャンサーブレティン2012年3月6日号 (Volume 9 / Number 5) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for March 6, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030612>

■特集記事

「高レベルのディーゼル排気が鉱山労働者の肺癌死に関連」

■癌研究ハイライト

- ・ベムラフェニブが転移メラノーマ患者の生存期間を延長
- ・低侵襲な便潜血による検診は大腸内視鏡と同等に有効
- ・化学療法による認知機能障害は 20 年以上後までも
- ・乳癌リスクが高い家系に示唆された新たな遺伝子変異
- ・mTOR タンパクの癌化促進作用を解明する研究
- ・その他のニュース: タバコ包装の画像警告に違憲判決
- ・その他のジャーナル記事: エンドポイントとしての無増悪生存期間(PFS)に疑問符

■対談

「ザ・フー(The Who)のヴォーカリスト、ロジャー・ダルトリー氏に 10 代のためのがんセンターについて聴く」

■特別レポート

「大腸内視鏡検査によって高リスク患者の大腸癌による死亡リスクが減少」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報

そのほかの情報

特集記事

■高レベルのディーゼル排気が鉱山労働者の肺癌死に関連

非金属鉱山の労働者を対象とする疫学研究の結果が長らく待たれていたが、これによると、ディーゼル・エンジンを用いた鉱山機械の排気に曝されると肺癌リスクが増大するとみられる。この研究の対象となった地下鉱山労働者は、中等度のディーゼル排気に曝されただけでも肺癌死亡リスクがいくらか高くなったと、*Journal of the National Cancer Institute* 誌 3 月 2 日号は報じた。(一次解析、二次解析、論説を参照のこと。)



地下鉱山で使用されるディーゼル・エンジン機械の排気は、鉱員の肺癌死亡リスクを高めるおそれがある。

結果が公表されたのは「ディーゼル排気の鉱山労働者への影響に関する研究 (DEMS)」である。NCI と米国労働安全衛生研究所 (NIOSH) の研究者が 1992 年に始めたこの研究は、ディーゼル・エンジン排気への曝露と肺癌死亡リスクの関係を明らかにするために行われた。DEMS では、さまざまなレベルのディーゼル排気に曝された 12,000 人以上の鉱山労働者について解析が行われた。

DEMS のデータに基づいて、最も高いレベルのディーゼル排気に曝される地下鉱山労働者は、地上勤務の鉱員や、より低レベルのディーゼル排気に曝される地下鉱山労働者に比べても、肺がんで死亡する確率が高いという結論が得られた。

「DEMS の結果は、ディーゼル排気への曝露が増えれば増えるほど肺がん死亡リスクが増すことも示しています」と研究代表者で元 NIOSH の Dr. Michael Attfield 氏は述べた。この現象は曝露反応関係と言われていると、同氏は説明した。

研究多くしてコンセンサス無し

ディーゼル・エンジン排気には微粒子が含まれており、鼻や口から身体に入って、ときには肺に沈着する。しかし、肺癌リスクとディーゼル・エンジン排気の間を

調べた研究は 35 件に上るにもかかわらず、これまで確たる証拠はなかった。

「肺癌で死亡するリスクは排ガスへの曝露が増えれば増えるほど高くなったことを、研究結果は示しています」

—Dr. Michael Attfield

大多数の研究は、排ガス曝露によって、顕著ではないものの一貫して肺癌リスクがやや増大することを示していた。しかしながら、これらの研究の多くには重大な限界があった。たとえば、排ガス曝露レベルを研究対象者の職種(たとえばトラック運転手など)に基づいて研究者が推論しているだけで、実際にどれだけ排ガスに曝されているか数量化されていない場合があった。

このような限界を克服するために、NCI の癌疫学・遺伝学部門(DCEG)の Dr. Debra Silverman 氏、Attfield 氏らの研究グループは、DEMS において 2 つの解析を行った。一次解析は、米国内の 8 つの非金属鉱山で働く 12,315 人の鉱員全体を対象に行われた。(この分析に金属鉱山労働者が含まれていないのは、金属鉱山ではラドンに曝されることが多いからである。ラドンは肺癌リスクを上昇させ、ディーゼル排気の影響と見分けがつかなくなるおそれがある。)

研究グループは、鉱業会社の記録簿や、8 カ所中 7 カ所の鉱山で採取した大気標本など、さまざまな情報源から、鉱員ひとりひとりについてディーゼル排気への職業的曝露を示す定量的な推定値を算出した。さらに、各鉱山におけるディーゼル機械目録の記載事項、たとえば機械の使用開始年や経年の換気データなどを調べた。

全体の解析から、ディーゼル排気レベルが上昇するにつれて地下鉱員の肺癌死亡リスクが有意に高くなることが、とりわけ 5 年以上の従事者において顕著に示された。

二次解析では肺癌で死亡した鉱員を選び出し、これと炭坑(機種)・年齢・性別・人種を一致させた対照症例を選び出して、ケース・コントロール研究を行った。すなわち、研究対象集団のなかで肺癌死した 198 人と、肺癌死をまぬがれた対照群について、喫煙歴や、肺癌高リスクと関連する職業への従事歴、癌以外の呼吸器疾患の病歴などの詳細な聞き取り調査を行った。

喫煙その他の要因に関する情報は、鉱員の近親者に対する聞き取りから得る場合が多かった。

二次解析の結果から、ディーゼル排気への曝露が高レベルの鉱員は、曝露レベルが最も低い鉱員に比べて、喫煙その他の肺癌リスク要因を補正した肺癌死亡リスクが3倍になることが示された。

数量化された鉱員の曝露レベルに基づき、喫煙等の交絡因子を補正後の肺癌死亡リスクの増大がディーゼル排気への曝露増大に相関するという統計的に有意な曝露反応関係を示した研究は、DEMS が初めてであると、著者らは記している。

「根拠となる非喫煙者の例が少数ではありますが、ディーゼル排気は非喫煙者に強い影響を及ぼすようでした」と、Silverman 氏は言った。DEMS の対象となった非喫煙者では、肺癌死亡リスクが高レベルのディーゼル排気曝露によって、低レベルの曝露に比べ7倍になった。(喫煙者とディーゼル排気に関しては、下記囲み記事を参照。)

今回の研究は「ディーゼル・エンジン排気の危険性を証明する重要な研究です」と、インペリアル・カレッジ・ロンドンの Dr. Lesley Rushton 氏は、同時掲載された論説に書いている。また、国際がん研究機関 (IARC) が今年、ディーゼル・エンジン排気と癌の関連性についてのエビデンスを検討する作業部会を予定していることから、時宜を得た研究でもある。1989年、IARC はディーゼル排気を「おそらく発癌性があるとみられる物質」に分類した。

環境曝露と都市部

このたびの研究成果は、鉱山労働者だけにとどまらず、職場でディーゼル排気に曝されている140万人のアメリカの労働者と何百万人もの中での労働者にとって、またディーゼル排気が高いレベルの都市に居住する人にとっても重要である、と著者らは記している。

喫煙とディーゼル排気: 不可解な相互作用

ケース・コントロール解析の思いがけない研究結果のひとつは、最も高いレベルの曝露を受ける鉱山労働者において喫煙とディーゼル排気の相互作用があるらしいということであった。喫煙者では排ガス曝露による肺がん死亡リスクが低下し、逆に排ガス曝露者では喫煙による肺がん死亡リスクは低下する。

「これは非常に興味深い」と Silverman 氏は言った。そして、今回の結果はこのような相互作用に関する初の報告であり、別の集団において再現性を確かめる必要があると指摘した。

高レベルのディーゼル排気曝露のもとで喫煙による肺癌死亡が減じられる理由について、研究者らはいくつかの可能性を挙げている。「喫煙者の方が非喫煙者よりも、ディーゼル排気の微粒子物質を肺から排出する率が高いからかも知れません」と Silverman 氏は言う。



鉱坑の天井を強化するためにボルトを打ち込むディーゼル・エンジン機械

都市部では、ディーゼル排気の最善の指標であるとされている元素状炭素の空気中濃度が高いために肺癌リスクが高くなるかも知れないことを、今回の研究は示唆している。Silverman 氏らの推定によれば、排ガス汚染がひどい都市の住民が生涯にわたって受ける排ガス曝露量は、今回の研究対象のうち低レベルのディーゼル排気に曝された地下鉱員とほぼ同等である。

この報告やその他の研究結果を踏まえて、「ディーゼル・エンジン排気に関する厳格な労働安全衛生基準、とりわけ環境基準を定めて確実に遵守させることが、公衆衛生向上のために必要である」と Rushton 氏は書いている。

「ディーゼル排気への曝露を最小限にする社会的努力が必要です。ディーゼル・エンジン製造業者はすでに取り組みを始めています」と Attfield 氏は述べた。しかしながら、概してディーゼル・エンジンは寿命が長いいため、まだ何年にもわたって、多数の人が旧型エンジンの排気ガスに曝されるだろうと懸念される。

新世代のクリーンなディーゼル・エンジンが開発されてからまだ日は浅いと、Silverman 氏は言う。「われわれの研究では、世界中で現在使用されている、つまり旧世代技術が大部分を占めるディーゼル・エンジンの排気が健康に及ぼす影響について調べました」と彼女は言った。

癌研究ハイライト

◆ベムラフェニブが転移メラノーマ患者の生存期間を延長

第 2 相臨床試験から、より長期間の追跡データが得られた。転移性悪性黒色腫患者で特定の遺伝子変異を有する場合、分子標的薬であるベムラフェニブ [vemurafenib] (Zelboraf: ゼルボラフ) が全生存期間を改善させることが、*New England Journal of Medicine* 誌 2 月 23 日号で発表された。この変異は BRAF 遺伝子の V600 変異であり悪性黒色腫と診断された患者の約半数に見つかる。

標準療法が効かなくなった 132 人の患者の臨床試験において、追跡期間中央値が約 13 カ月の時点で生存期間中央値は約 16 カ月であり、これまでの転移性悪性黒色腫患者での生存期間中央値 6~10 カ月に比べて大きく改善した。無増悪生存期間の中央値は 6.8 カ月であった。

昨年、大規模第 3 相臨床試験の結果が良かったため、米国食品医薬品局 (FDA) はこの変異がある転移性悪性黒色腫患者に対するベムラフェニブを承認した。

今回の試験 (製造元の Roche 社により資金提供) では、半数以上の患者で腫瘍に効果があり、6%の患者

は完全寛解した。治療に反応した患者の多くは 2 カ月以内に腫瘍が縮小した。

この薬剤を使用している患者の多くはいずれ治療抵抗性を示すだろうと、本試験の筆頭著者であり、テネシー州のバンダービルト・イングラムがんセンターの Dr. Jeffrey Sosman 氏は語った。しかし、一部の患者では治療開始 2 年後でも増悪の徴候はないと同氏は指摘した。

本薬剤はおおむね忍容性が良いと研究者らは報告している。しかし、副作用のために 45%の患者が本薬剤の用量を減量し、約 3 分の 2 の患者は一時的に治療を中断しなければならなかった。多く見られる副作用としては発疹、関節痛、光過敏症がある。また、他のベムラフェニブの臨床試験でも見られるように、約 4 分の 1 の患者で癌性あるいは前癌性の皮膚病変が生じた。

これらの患者の多くは、1~2 個のみの病変であり、すべての症例で容易に外科的切除できたと Sosman 氏は述べた。

◆低侵襲な便潜血による検診は大腸内視鏡と同等に有効

欧州での臨床試験により、大腸内視鏡検査と便検査のひとつである免疫便潜血検査 (FIT) は大腸癌を同程度に検出することが初めて明らかとなった。COLONPREV 試験を主導する研究者らは、リスクが中程度の人を対象に、1 回の大腸内視鏡検査が 2 年に 1 回の便潜血検査と比べて大腸癌による死亡を減少させることができるかを調べている。この試験の初回検診の結果が *New England Journal of Medicine* 誌 2 月 23 日号で発表された。

便潜血検査群の患者は大腸内視鏡検査群に比べて検診の受診率が高く、それぞれ 34.2%と 24.6%であった。この 2 つの検診法の癌発見率は同等であり、発見された癌の病期は両者で差はなかった。しかし、大腸内視鏡検査は便潜血検査に比べて、進行腺腫の発見および、非進行性の腺腫の発見には特に優れていた。しかし、どの程度の非進行性の腺腫が進行性の癌になるのかはまだわかっていない。

「本試験の主要評価項目は 10 年後の大腸癌死亡率の減少であるため、2 つの検診法の相対的な利益とリスクは試験終了時に評価される」と著者らは説明した。追跡は 2021 年まで続けられる。

これらの結果は期待できると、NCI 癌予防部門の部長である Dr. Barry Kramer 氏は述べた。なぜなら、低侵襲な便潜血検査 (検診参加率がより高い) が、本試験の初期段階で大腸内視鏡検査と同数の癌を発見したからである。

「最終的な証明は死亡率で確認するが、試験が進むにつれて、1 回の『大腸内視鏡検査』で見逃され、死亡に繋がる可能性がある癌が、便潜血検査により発見されることは十分想像できる」と同氏は説明した。COLONPREV 試験の計画では、大腸内視鏡検査に割り付けられた患者は 1 回のみ検診だが、便潜血検査に割り付けられた患者は 10 年に渡って 2 年ごとに便検査を受ける。

◆ 化学療法による認知機能障害は 20 年以上後までも

一度も癌と診断されたことが無い女性と比較して、術後補助化学療法を受けた乳癌患者に治療後 20 年以上経ても認知障害が現れることが多い。Journal of Clinical Oncology 誌 2 月 27 日号電子版に掲載されたこの結果からは、ケモブレインとして知られるこの現象が、癌治療が終了した後数十年経っても残存する可能性があり、癌サバイバーが増加するにつれて増える傾向が示唆された。

化学療法の長期にわたる認知機能への影響を調査するために、オランダのロッテルダムにあるエラスムス MC 大学医療センターの Dr. Vincent Koppelmans 氏は、オランダの 2 病院の記録から条件に合う乳癌患者 196 人を抽出し、彼女たちに学習能力、記憶能力、情報処理能力および精神運動能力を検査する試験に参加するように依頼した。

患者たちは全員、平均 21 年前にシクロホスファミド、メトトレキサートおよびフルオロウラシル (CMF) による補助化学療法を 6 サイクル受けた。この試験へ参加した際の年齢は 50 歳から 80 歳の間であった。再発、二次原発腫瘍、遠隔転移した人および補助内分泌療法を受けた人たちは試験から除外された。

オランダで地域住民を元に行われている研究でもあるロッテルダム研究から 1,509 人の女性が対照集団として選ばれた。これらの女性たちは癌になったことがなく、試験時に 50 歳から 80 歳の間であった。

認知症のスクリーニング試験では、研究者たちは 2 グループ間に違いを認めなかったが、乳癌サバイバーたちは言語的遅延記憶、処理速度そして精神運動速度のいくつかの試験結果で劣っていた。記憶力に障害を持つサバイバーが多く、うつ症状については少なかった。

この障害のパターンは、化学療法終了後早期に行われた他の試験の結果に類似している。しかし、この試験結果が他の化学療法レジメンの長期にわたる影響を表しているかは不明である。

早期乳がん患者に対しては現在、より新たなレジメンが用いられているが、著者は「(CMF) は 1990 年代まで標準レジメンであり、(そして)シクロホスファミドとフルオロウラシルは現在使われているレジメンに引き続き組み入れられる」と言及した。

NCI の癌サバイバー支援室長の Dr. Julia Rowland 氏は「この研究は、癌を治療しコントロールすることに集中するだけでは十分でないという重要な注意喚起である」と述べた。「われわれは、治療が長期にわたって健康に影響することと、ますます増加するがんサバイバーの認知機能についても注意を払わなくてはいけないのである」。

関連記事:「ケモブレインのメカニズムについて考察する」

◆ 乳癌リスクが高い家系に示唆された新たな遺伝子変異

BRCA1 および他の DNA 修復タンパクと相互作用するタンパクをコードする Abraxas 遺伝子の遺伝性変異が、一部の家族の乳癌リスク増加に関連することが新たな研究結果で示された。この結果は Science Translational Medicine 誌の 2 月 22 日号で発表される。

BRCA1 と BRCA2 の遺伝性変異は乳癌と卵巣癌の遺伝的リスク要素として最もよく知られているが、これらの変異が世界中の家族性乳癌すべての原因というわけではない。

Abraxas の変異が乳癌リスクへ影響するかどうかを調べるため、フィンランドと米国の研究者チームは、北フィンランドの Abraxas 遺伝子の遺伝性変異による乳癌の発症歴がある 125 家族を選別した。いくつか

の遺伝子配列変異が発見され、そのうち 1 つはタンパクの機能異常を来しうることがわかった。

これらのうち 3 家族にこの遺伝子変異を有することが判明し、さらに調査対象でなかった乳癌患者の集団で乳癌の家族歴のあることが判明した女性 1 人にもこの遺伝子変異があることが判明した。この分析が行われたうち 2 家族には、変異と共に乳癌も発見された。北フィンランドの 868 人の健康な女性たちには Abraxas 変異は発見されなかった。

「Abraxas タンパクは BRCA1 タンパクと直接結びつき、細胞核内の DNA 損傷部分に BRCA1 を運ぶ機能を担っている」とフィンランドの Oulu 大学の Dr. Robert Winqvist 氏との共同著者でペンシルバニア大学の Dr. Roger Greenberg 氏は説明した。「そのタンパク質は変異しても BRCA1 および他の DNA

修復タンパク質と相互作用するが、変異したタンパク質はそれらが DNA 損傷部分に到達するのを妨げると Greenberg 氏は述べた。

DNA 修復過程の欠損は、乳癌および他の癌リスクの増加を可能にする細胞内の遺伝物質の変化を引き起こす。実際に研究者らは、Abraxas 変異がみられた家族のうち 2 家族に乳癌以外の数種類の癌を発見し、このことは、その遺伝子が BRCA1 遺伝子と同様に他の癌を発症させる原因となることを示している。

この研究は、北フィンランドの人のみを対象にしているため、「他集団で Abraxas 変異を調査することは…重要だ」と Greenberg 氏は述べた。最後に彼は、

Abraxas は乳癌および卵巣癌の罹患歴がある家族の変異を調べる数個の遺伝子のうちの一つになりうることもつけ加えた。

さらに、NCI の癌生物学部門の Dr. Richard Pelroy 氏は、Abraxas が BRCA1 と相互作用する仕組みについての情報を集めることは、標的とする BRCA1 欠損を治療する方法の進歩に貢献できると言及している。

◆mTOR タンパクの癌化促進作用を解明する研究

mTOR タンパクは、タンパク翻訳を調節する働きがあり、多くの癌で機能亢進している。Nature 誌 2 月 22 日号電子版で発表された新しい研究によると、mTOR は癌細胞が腫瘍から抜け出し、他の組織に浸潤するのを助ける一群のタンパクの産生を増加させる。同じ研究のなかで、転移性前立腺癌のマウスモデルにおいて、INK128 という mTOR の活性を強力に阻害する研究の薬剤では、腫瘍縮小や転移抑制が他の mTOR 阻害剤に比べてさらに効果的であることが認められた。

INK128 や mTOR を同様の方法で標的とする開発中のその他の薬剤は、その作用機序のため、転移性癌に特に有効である可能性があると本研究の主導研究者であるカリフォルニア大学サンフランシスコ校の Dr. Davide Ruggero 氏は指摘した。

研究チームは、細胞中のリボソームによりどのメッセンジャー RNA がタンパクに翻訳されているのかを示すリボソームプロファイリングという新しい技術を用い

て、mTOR 阻害により翻訳が変化した進行性前立腺癌細胞株で、1つのシグナルノードに集まる 4 つのタンパクを特定した。

Ruggero 氏によれば、この技術により細胞中で機能的に何が起きているのか、特に細胞活動の主要な原動力であるタンパク産生を分析することができる。「これら 4 つのタンパクは『mTOR』の下流で翻訳レベルが最も影響される。癌細胞がより転移や浸潤をしやすくなることに、それらのタンパクがどのように機能しているかをひとつずつ示す」。

マウスモデルにおいて、「INK128 で治療すると前立腺における前立腺癌の局所浸潤の進行は完全に抑えられ、遠隔転移の総数と大きさが抑制された」と著者らは述べている。

本研究の著者のうち数人は、INK128 を開発中のカリフォルニアを本拠とする Intellikine 社の研究者である。本薬剤は現在いくつかの第 1 相試験が行われている」。

その他のニュース:タバコ包装の画像警告に違憲判決

米国連邦地裁の Richard Leon 裁判官は、先週、米国食品医薬品局(FDA)がタバコの包装に喫煙の害を警告する画像掲載を義務づける法律は、合衆国憲法修正第 1 条で保障されている言論の自由の侵害にあたるという判決を下した。昨秋 Leon 裁判官は同法の施行差し止めを命じる仮処分を出している。これに対して政府は控訴しており、控訴審の新たな判決は 60 日後に出る。

FDA による規制は本年秋から全面的に実施される予定であったが、抗訴審の結論が未決の間保留の状態である。FDA の上部組織である米国保健社会福祉省(HHS)は「現政権は、現在も米国における予防可能な死亡原因の上位にある喫煙のリスクを若い国民に警告するため、あらゆる策を講じる決意である。これらの重要な警告の普及を阻止しようとする試みは必ず失敗に終わることを確信している」と声明を出した。

その他のジャーナル記事: エンドポイントとしての無増悪生存期間(PFS)に疑問

先週発行の *Journal of Clinical Oncology* 誌のコメントペーパーは、臨床試験のエンドポイント指標に無増悪生存期間(PFS)を使用することを注意深く検討する必要性について論じている。カナダ国立癌研究所の Dr. Christopher Booth 氏と Dr. Elizabeth Eisenhauer 氏は、PFS をエンドポイントとする臨床試験が増えており、このような試験結果を基に新薬が承認されていることを指摘した。

PFS 評価は容易ではあるが、PFS の改善が必ずしも全生存期間(OS)や生活の質(QOL)の改善と同意義とは言えないとし、患者のためではなく新薬承認の基準を下げるために PFS が利用されている可能性について問題提起した。

詳細については次を参照のこと:「**無増悪生存期間 (PFS) : 患者の利益か、基準の低下か?**」

対談

■ザ・フー(The Who)のヴォーカリスト、ロジャー・ダルトリー氏に 10代のためのがんセンターについて聴く



ロジャー・ダルトリー氏(The Who)が UCLA 「ダルトリー/タウンゼンド 10代と若年成人のための癌プログラム」を立ち上げた

英国のロックバンド The Who のヴォーカリスト、ロジャー・ダルトリー氏は、英国でこれまで 12 年間、10 代および若年成人の癌に特化した治療センターの設立のためのスポークスマンとして活躍してきた。昨秋、同氏は The Who のギターリストで作詞作曲も担当するピート・タウンゼンド氏と共に、他の有名なミュージシャンの支援を得て、**ロナルド・レーガン UCLA (カリフォルニア大学ロサンゼルス校) 医療センター内に「ダルトリー/タウンゼンド 10代と若年成人のための癌プログラム」**を立ち上げた。(囲み記事は原文参照)

●どうして 10 代および若年成人の癌に関わるようになったのですか？

私の主治医とその夫人である Dr. Andrian Whiteson と Dr. Myrna Whiteson 夫妻が 1990

年代初頭から **10 代の癌**の専門診療科を立ち上げるべく「**ティーンエイジ・キャンサー・トラスト (Teenage Cancer Trust)**」の設立を考えており、私にその後援者として協力を求めたのです。患者ケア(経過観察)の第一原則として、彼らは大事なことに気づいたのです。「10 代の癌患者は子供でもないし、もちろん成人でもないということを医療専門家が理解してあげられないために、彼らは不必要な苦しみを経験している」と。彼らは全く別のグループであり、彼らの環境に則した 10 代に優しい診療施設が必要です。

私はその考えに賛同し、この活動に参入しました。2000 年までに、この基金により 6 つの治療科が設立されていましたが、私が本格的に支援に加わったのは、6 つのうち、**ヴィクトリア朝時代の病院内にあった 2 つの治療科が廃止になると知った時**でした。これでは後退してしまうという危機感を持ちました。

The Who は、エディー・ヴェダー、ブライアン・アダムス、ノエル・ギャラガー、ケリー・ジョーンズ、ステレオフォニックスなど多数のゲストを招いてロイヤル・アルバート・ホールで 2 日間のチャリティコンサートを行いました。それは素晴らしかったですよ。われわれは、その DVD やライブアルバムの権利を「ティーンエイジ・キャンサー・トラスト」に譲渡したところ、その資金で 2 つの治療科の廃止が免れました。このコンサートの経済的影響は膨大でしたが、それ以上に英国の一般市民への問題提起というボーナスも得られました。この基金は益々大きくなり、これらのチャリティコンサートは 12 周年を迎えました。

設備の家具代はもちろん、ボルトやナットから壁のレンガやドア、窓といったあらゆる費用を「ティーンエイジ・キャンサー・トラスト」は捻出せねばならず、現在の平均運営コストは500万ドル(4億円)程度です。これまで、英国国民保健サービス(National Health Service)の敷地内に、10代および若年成人の癌患者のために17病棟を建設し、現在も10病棟が建設中です。社会的にも大きな影響を与えた成功となりました。

●それらの10代のための治療センターの特徴は何か？

私たちは、センターを設計する際、10代の若者にも意見を聞いています。彼らにとって優しい施設とするために、静かになりたいときには静かな環境を、騒ぎたいときには騒げる環境を得られるよう整備しています。学業でも遅れをとらないように勉強ができる場所も設置します。自炊できるキッチンも、そして親のための施設も作ります。癌の子供を持つ親もまた、この時期、たくさんサポートが必要ですから。

10代の子を持つ親にとって最も難しいことは、彼らに話をさせることだといいます。癌の診断において見逃しや遅れも高率で発生しますし、非常に珍しい癌や極度に進行の早い癌に苦しんだりもします。状況は悲惨です。鼻の上にてきたニキビに大騒ぎする年頃で、このような疾患に襲いかかれるのです。

例えば髪の毛や足を失う、またはもっと最悪の事態に遭遇した時、人は心を開くことが重要ですが、10代の若者たちは内に閉じこもってしまうことが多いのです。若者同士が集まれる場をつくれれば、お互いに大きな支えとなります。互いに非常に率直に、正直に話しができ、心理的に大きく改善します。それは彼らが集まることでしか実現しないのです。大人たちの中では見せない顔です。10代にありがちな特性ですよ。

●センターは、若い患者にどのような影響を及ぼしましたか？

英国のシステムで素晴らしい点は、全国民に統一の医療制度があり、われわれの取り組んでいる治療科

の10代の若者を含め、皆が同じ治療を受けることができるということです。われわれは、ほぼ20年にわたるデータを持っており、われわれの専門科を利用した若者たちと、残念ながらこういったサービスを受けられなかった若者とを比較することが可能です。

小児専門医メンバーによると、われわれのセンターの若者たちでは、同じ治療を受けた他の若者たちより経過が良好だそうです。この影響は引き続き調査され、より多くのデータで確認されれば、われわれのプログラムで治療を受けた若者たちでの心理的効果が明らかになるでしょう。

●どのようにしてUCLAの10代のためのがんセンター設立に至ったのでしょうか？

2年ほど前、私がロサンゼルスで自閉症のチャリティーに参加したとき、そこでUCLAヘルス・システム長のDr. David Feinberg氏にお会いしたのです。その際、「ティーンエイジ・キャンサー・トラスト」についてお話したところ、2カ月も経たないうちに、施設から英国に医療チームが派遣されてきました。徹底的にわれわれの専門診療科を観察してこう言われました。「これは、10代および若年成人の治療のゴールド・スタンダードともいえるものです。是非、UCLAでも実施したい」。

彼らは、UCLAに専門診療科を設置する場所を準備し、2011年11月、私は、ロバート・プラントとデイヴ・グロールと共に、その施設の設備品を揃えるためのチャリティコンサートを行いました。

また、その施設で初めての患者となる若者たちに会って歓迎することができました。米国における施設の第1号として今後広まっていくことを望んでいます。エール大学とデューク大学の医療センターともすでに話し合いが進んでいます。米国民と、さらに多くの音楽業界の人々(収益の多くは10代の若者から得ている)の支援を得て、米国の10代および若年成人の皆さんにこれらの施設が役立つことを祈念しています。

—Interviewed by Bill Robinson

特別レポート

■大腸内視鏡検査によって高リスク患者の大腸癌による死亡リスクが低下

大腸癌のリスクが平均より高い患者に対する大腸内視鏡検査の長期研究結果から、前癌性腺腫の切除によって大腸癌のリスクが低下するだけでなく大腸癌による死亡数も半分超減少することが本試験で確認された。この知見は 2 月 23 日付の *New England Journal of Medicine* 誌で発表された。

この全米ポリープ研究(National Polyp Study)の結果は、平均的リスクの一般集団には適用できないかもしれない。しかし、この知見は、平均よりリスクが高い人では前癌性腺腫の切除によって大腸癌死亡リスクが低下するという保証になると代表著者であるスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Ann Zauber 氏は述べた。



大腸内視鏡検査中に、医師はこのような大腸内のポリープを見つけて切除することができる。

「検診で見つかるものの大部分は腺腫で、癌ではないので、大腸内視鏡検査をするときにはそうした腺腫を切除することの(死亡率に対する)影響を知ることが本当に重要だと思います」と Zauber 氏は言う。(平均的リスクの人の大腸癌検診の利益はいくつかのランダム化試験で検討中である。サイドバー参照)

先に出た全米ポリープ研究の結果により、大腸内視鏡検査と検査中の腺腫の切除は大腸癌の発生を減らすことが示された。しかし、この研究で大腸癌の発生が低下したからといって死亡も低下するかどうかはより長期のフォローアップによってしか判断できない。

この試験で死亡率低下が示されなかったのであれば、大腸内視鏡検査で見つかるのは死亡につながるような侵襲性の癌に進行しない腺腫であったことを示していたといえると Zauber 氏は説明した。しかしそうで

はなく、大腸内視鏡検査と腺腫の切除によって大腸癌死亡率が 20 年以上のあいだに半分超低下したという知見は、少なくとも確認された一部の腺腫は切除されなかったなら癌に進行していたことを示している。

大幅な死亡減少

1980 年に、スローンケタリング記念がんセンターの試験責任医師 Dr. Sidney Winawer 氏と共同研究者らは 7 臨床施設で全米ポリープ研究を開始した。この試験は、腺腫切除後の経過観察のための大腸内視鏡検査を行う適切な間隔を決めるためにデザインされた。

ももとの 9,000 人の参加者のうち、3,778 人が 1 個以上のポリープを切除した。このうち、2,632 人に腺腫がみられた。それ以外の 776 人には良性ポリープがあり、この患者らは研究の追跡調査期間において、初回の大腸内視鏡検査時に腺腫のみられなかった人の生存率を追跡するための内部対照群とされた。

全患者の追跡調査期間の中央値はほぼ 16 年であった。腺腫を切除した群の大腸癌死亡率を腺腫のみられなかった内部対照群の死亡率と比べた。また腺腫のみられた群の死亡率を一般集団での期待死亡率(NCI の SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results] データベース、全米保健医療統計センター [National Center for Health Statistics] データベース、国民死亡記録 [National Death Index] から算出)と比較した。

フォローアップ期間中に、腺腫のみられた群の患者 12 人が大腸癌で死亡したが、それに比べて一般集団での期待死亡数は 25.4 であった。このことは、大腸内視鏡検査中に前癌性腺腫を切除した後、大腸癌による死亡のリスクが約 53% 低下したことと解釈される。

腺腫のみられなかった群で追跡期間中に大腸癌で死亡したのは 1 人のみであった。初回大腸内視鏡検査後の最初の 10 年間の大腸癌による死亡のリスクは、前癌性腺腫を切除した患者と腺腫のみられなかった人とのあいだでほぼ同じであった。「私たちは、これは力強い結果だと思います」と Zauber 氏は述べた。

腺腫切除の自然史のモデルをつくる

腺腫切除による死亡率減少の利益の実際の大きさを検討するためには、理想的なランダム化試験は、腺腫を切除した患者の群の大腸癌死亡率を腺腫が見つかったが切除しなかった患者の群の死亡率と比べるもの

であろうと、NCI 癌 予 防 部 門 (DCP) Gastrointestinal and Other Cancers Research Group(消化器その他の癌研究グループ)の長である Dr. Asad Umar 氏は説明した。しかし、10~24%の腺腫は癌に進行するという明らかな根拠があるのでそのような試験は倫理的ではないとも述べた。

進行中の大腸癌検診試験

北 欧 大 腸 癌 イ ニ シ ア テ ィ ブ (Northern-European Initiative on Colorectal Cancer) (欧州)

COLONPREV(欧州)

CONFIRM(米国)

こうした種類の比較は行うことができないので、この試験では、全米ポリープ研究群と同じ年齢で同数の腺腫が確認されたがその腺腫を切除しなかった群での期待死亡数を推測するために MISCAN-Colon というコンピューターモデルも Zauber 氏らは用いた。

このモデルは、NCI の助成を受けた癌介入および調査モデルネットワーク(CISNET)が作成したもので、仮説上の集団における大腸癌死亡リスクを算出するために、腺腫から癌への自然進行に関する検証されたデータを用いている。

MISCAN-Colon に基づき、研究者らは腺腫を切除しなかった場合には患者 145 人が死亡したと推定したが、この試験で腺腫を切除した患者では死亡したのは 12 人のみだった。このモデルにより、大腸内視鏡検査と腺腫切除によってこの群の高リスク患者の死亡率が 92%低下したことが示唆されている。

将来の疑問

一般集団に対する最適な調査の戦略を確立するためには、腺腫が認められる患者で大腸癌に進行するリスクが低い人と高い人を特定する最良の方法を示す別の試験が必要だと Zauber 氏は述べた。高リスク患者の多くは十分な追加検診を受けていない一方、低リスク患者の多くがその後の経過観察で大腸内視鏡検査を受ける回数が多過ぎることが示されている。「私たちは大腸内視鏡検査を賢明に利用する必要が

あります。大腸内視鏡検査には確かにリスクがあるからです」とも Zauber 氏は述べた。

初回大腸内視鏡検査後の最初の10年間の大腸癌による死亡のリスクは、前癌性腺腫を切除した患者と腺腫のみられなかった人とのあいだでほぼ同じであった。

同氏は大腸内視鏡検査の質と基準を改善すべきであるとも考えている。「私たちの(全米ポリープ研究の)が行った初回の質の高い大腸内視鏡検査が、この試験でみられた発生率と死亡率の両方の大幅な低下に確実に貢献したと思っています」とも述べた。

この試験により「大腸内視鏡検査によって大腸癌のリスクが低下し、大腸癌死亡率が低下するという一般に信じられている仮定—私はそれを正しいと思っています—を裏づける根拠がさらに増えています」と DCP 部長の Dr. Barry Kramer 氏は述べた。

この試験でみられた 50%のリスク低下は、この特定の試験集団以外には適用できない可能性がある。「試験参加者は平均的集団よりも全体として健康で、そのため彼らの死亡リスクが低下した可能性があります。が、彼らには見つからなかった腺腫様ポリープがあって、それによって死亡リスクが高まった可能性もあるのです」と Kramer 氏は説明した。

「この試験はランダム化されておらず、しかもこの試験結果を一般集団に適用するのは非常にむずかしいですが、大腸内視鏡検査は大腸癌死亡率を低下させることが、割合はともかくとして、この試験により確認されました。しかし、私たちはまだ『(一般の)人々において、大腸癌死亡率の絶対的低下とは何だろうか』という疑問に正確に答えることはできません」と Kramer 氏は述べた。

いくつかの大規模集団ベースの大腸癌検診試験の(きちんとした)最終的結果が利用可能となるのは 2020 年以降であるが、大腸内視鏡検査による検診が一般の人々の大腸癌死亡率を低下させる可能性があることを予備的ながら一部の研究は示しているとも同氏は述べた。

— Sharon Reynolds

その他の記事タイトルと要約 (原文)

◆ 注目の臨床試験【原文】

「進行性甲状腺癌におけるバルプロ酸の抗癌能の評価」

濾胞細胞由来の進行性甲状腺癌患者におけるバルプロ酸の第 II 相試験 (NCI-10-C-0041)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030612/page6>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報【原文】

「NCI の cancer.gov がモバイルに対応した m.cancer.gov をオープン」

「NCI、禁煙を支援するテキストメッセージサービスのスペイン語版をリリース」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030612/page7>

◆ その他の情報【原文】

「訃報: Dr. Renato Dulbecco 氏」

Dr. Renato Dulbecco 氏は、腫瘍ウイルスと細胞の遺伝物質との相互作用に関する発見により、1975 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。Renato Dulbecco 氏の発見は、癌が遺伝子の突然変異で発生する機序の最初の証明となった。

「NCI R2R(癌研究者と臨床医を結ぶコミュニティ支援プログラム)、3 月のサイバーセミナーを開催」

「乳癌と卵巣癌の遺伝子検査について意見を公募」

「米国癌諮問委員会 (NCAB)、2012 年の最初の会議を開催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/030612/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>

『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 2012 年 3 月 6 日号

監修者名(記事順): 田中文啓 (呼吸器外科/産業医科大学)
小宮武文 (腫瘍内科/NCI Medical Oncology Branch)
原野謙一 (乳腺・婦人科癌/日本医科大学武蔵小杉病院)
林 正樹 (血液・腫瘍内科/敬愛会中頭病院)
金田澄子 (薬学)
斎藤 博 (消化器内科・検診/国立がんセンター がん予防・検診研究センター)
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