



NCI キャンサーブレティン2012年9月4日号 (Volume 9 / Number 17) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for September 4, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412>

■特集記事

「ゲノム研究により示されたハイリスク小児白血病の治療」

■癌研究ハイライト

- ・高濃度乳腺であることで乳癌患者の生存を予測することはできない
- ・幹細胞ドナーの遺伝子により白血病患者の再発リスクが低下
- ・「異常」ゲノムの解析が抗癌剤の恩恵を得る患者の存在を示唆
- ・遺伝子欠損を癌の治療標的発見に応用

■スポットライト

「癌医療の場に広がりつつあるクリニカルパス」

■FDA 情報

「FDA が稀な小児脳腫瘍に対する初の薬剤を承認」

「重度の好中球減少症に対する新規治療薬を承認」

「FDA が稀なタイプの白血病に対する治療薬を承認」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

- ・対談
- ・注目の臨床試験
- ・NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報
- ・その他の情報
- ・その他の情報

■ゲノム研究により示されたハイリスク小児白血病の治療

ゲノム解析ツールを用いて、一部小児で再発するタイプの白血病の遺伝子変化が明らかにされた。先月 *Cancer Cell* 誌で報告されたこの知見によれば、これらの若年患者の一部は、現在入手可能であるが、この特定の白血病には用いられていない分子標的薬が有効である可能性がある。

この研究は、急性リンパ球性白血病(ALL)の亜型であるフィラデルフィア染色体様 (Philadelphia chromosome-like) ALL を対象とした。このタイプの白血病小児は、他のハイリスク ALL 小児に比べて化学療法後の再発率が高く、長期生存率が低い。

この亜型が 2009 年に初めて報告(こちらとこちら)されて以来、それらの約半数を説明する遺伝子変化が同定されてきた。この研究に基づき、聖ジュード小児研究病院の Dr. Charles Mulighan 氏が主導するチームは、この亜型の患者 15 人の RNA を分析し、2 人のゲノムを解析した。

同氏によると、この結果は「特筆すべき」である。彼のチームは癌と関連する、DNA 変異や染色体再編成などの、一群の遺伝子変化を発見した。しかし、これらの変化による生物学的影響は、細胞の成長と増殖に関わる主に 2 つのシグナル伝達経路に集中するようである。

利用可能な薬剤の活用

「われわれは多様な遺伝子融合を発見しましたが、それらは限られた経路に収束しました」と、この研究の筆者の 1 人であり、聖ジュード病院の Dr. Kathryn Roberts 氏は述べた。これらの経路には ABL1、PDGFRB、JAK2 等のタンパクが含まれ、細胞成長において役割を果たす。

実験において、これらの経路において成長促進シグナルを阻害するいくつかの薬剤—イマチニブ(グリベック)、ダサチニブ(スプリセル)、ruxolitinib(ルクソリチニブ: Jakafi)など—は、フィラデルフィア染色体様 ALL のモデルに対して抗癌作用を示した。

「これらの小児はしばしば予後が非常に悪いので、この知見は重要です」と Mullighan 氏は述べた。これらの経路に影響を及ぼす遺伝子変異がある患者が、化学療法と併用して分子標的薬を投与する候補となるかどうかについて今後研究が可能である、と同氏は付け加えた。

全体で見ると、ハイリスク ALL 小児患者は標準治療によって 80%以上が治癒する可能性があるが、フィラデルフィア染色体様 ALL 小児患者が 5 年後に生存していて、癌がない可能性は約 60%である。この亜型は小児 ALL の約 15%を占め、フィラデルフィア染色体陽性 ALL と

同様の遺伝子活性パターンを示すが、BCR-ABL1 融合遺伝子を持たない。

よりよい診断検査が必要

この新しい結果は TARGET イニシアチブによるものである。TARGET イニシアチブは NCI が助成するプロジェクトで、小児癌やゲノム分析の専門家が集まり、新規もしくは既存の薬剤の標的となりうる遺伝子変化を同定することを目的としている。

「まさにこのような結果を生み出すために、このイニシアチブは設立されました」と、NCI の癌治療評価プログラムに従事し、TARGET イニシアチブの NCI のリーダーである Dr. Malcolm Smith 氏は述べた。

「現時点で、これらの知見をどのように広く応用するかについての事例があります」と、Smith 氏は続けた。将来必要なことは、特定の分子変化を検出する診断検査の改善と、各変化に適した治療法の開発であると同氏は述べた。

聖ジュード病院において、Roberts 氏は診断時にこの亜型の ALL を検出する 2 つの方法を研究中である。1 つ目は白血病細胞中で活性化している経路を分析する方法であり、2 つ目は遺伝子活性の特徴的パターンを探す方法である。

付随論説を書いた英国のニューキャッスル大学の Dr. Christine Harrison 氏によれば、これらの検査はフィラデルフィア染色体様 ALL の初期検査として活用し、その後この疾患に特異的な遺伝子変異の検査を行えばよいとのことである。

この研究により、フィラデルフィア染色体様 ALL は、その遺伝的特徴が定義され、細胞成長に関わる一群のタンパクに影響を与える特徴的な遺伝子変化を持った疾患であることが示されたことを同氏は称賛した。

またこの研究は、癌研究者のゲノム解析ツール利用が増えている中で、その 1 つの方法を示していると、共著者でコロラド大学所属であり、小児癌グループ ALL 委員会 (Children's Oncology Group ALL Disease Committee) の委員長である Dr. Stephen Hunger 氏は述べた。

「最初のステップは、特定の癌の発生を促進する異常を同定することです」と同氏は説明した。「次に、単独もしくは化学療法と併用でその異常に対応した治療を行い、最も少ない副作用で治療結果を向上させるのです」。

「フィラデルフィア染色体様 ALL における分子学的変化の一部に対する分子標的薬は既に知られていますが、

他の変化に対する薬剤も見つけなくてはなりません」と Smith 氏は付け加えた。

フィラデルフィア染色体様 ALL に対するより完全な理解が必要だと、Mullighan 氏は同意した。同氏のチームが分析対象を 400 人以上の患者まで広げた場合、症例の 20%において決定的な病変部位は不明であった。

「その変化が何であるのかを知る必要があり、1 つの分析方法だけでは全ての遺伝子変化を拾い上げることはできないでしょう」と同氏は述べた。

小児のフィラデルフィア染色体様 ALL 研究から得られた知識は、青年や若年成人にも役立てることが可能だろう。この亜型は年齢とともに増えると考えられ、また予後も年齢とともに悪くなる可能性がある。

この研究が公表されて以来、Mullighan 氏のもとには、自分の患者がこの新しい方法の候補ではないか知りたい医師からの問い合わせが続いている。研究筆者たちにとって、このことは臨床的に認められた検査法の開発の重要性を強調している。

「われわれは診断時にこれらの患者を同定できる診断検査を開発して、患者が最も適切な標的治療を受けられる

ようにする必要が本当にあります」と、Roberts 氏は述べた。

— Edward R. Winstead

関連記事:「ゲノム研究による小児白血病に対する新たな洞察」(原文)

Roberts 氏が知見について語る動画は[こちら](#)。

【上段写真下キャプション訳】

ゲノム解析ツールにより癌患者は適切な分子標的薬治療を受けられるようになる。(写真提供: 聖ジュード小児研究病院、BMC、Joshua Stokes 氏)

【中段写真下キャプション訳】

Dr. Charles Mullighan 氏らのチームは、ハイリスク白血病の患者に既存の分子標的治療が有効である可能性を示した。(写真提供: 聖ジュード小児研究病院、BMC)

[\[画像原文参照\]](#)

癌研究ハイライト

◆高濃度乳腺であることで乳癌患者の生存を予測することはできない

高濃度乳腺は乳癌発症の大きなリスク要因であるが、患者の死亡には繋がらないとの研究結果が、*Journal of the National Institute* 誌最新号に掲載された。

乳腺濃度が高い乳房ほど、脂肪組織より腺組織(授乳時に母乳を作る細胞)や支持的結合組織が多い。医師は、乳房影像報告データシステム(BI-RADS)と呼ばれる尺度を使って、マンモグラムで観察した乳房濃度を 1~4 の 4 段階に区分した。この尺度 1 は乳腺濃度が最も低く、4 は乳腺濃度が最も高いものである。

乳腺濃度と乳癌による死亡リスクの関係を調査するため、NCI の癌疫学・遺伝学部門の Dr. Gretchen Gierach 氏らと NCI が支援をしている乳癌サーベイランス協会(BCSC)は、BCSC が集めた 9,000 人以上の乳癌患者のカルテを調べた。

平均ほぼ 7 年におよぶ追跡調査により、年齢、体重、治療歴、その他死亡リスクに影響を及ぼす要因を考

慮した後、乳癌と診断された女性のうち乳腺濃度が高い女性は、乳腺濃度の低い女性と比べて乳癌や他の原因による死亡リスクが高くないことが明らかになった。

思いがけないことに、腫瘍が大きいか肥満患者の場合、乳腺濃度が低い乳癌患者で、乳癌死のリスクが増加したことが判明した。しかし、これは比較的少数を対象とした研究結果であり、これまでの研究では指摘されていないことであったため、「これらの知見は大規模試験で再度調べる必要がある」と Gierach 氏は述べた。

肥満は乳癌死のリスク要因であり、また肥満は乳腺濃度と逆相関関係にある。(つまり、肥満女性はあまり高濃度乳腺ではない。)結果として、肥満は乳腺濃度と乳癌死の関係に影響を与えるかもしれない。

「一般的に乳癌において肥満は予後が悪いことが知られているが、この分析は、肥満で脂肪性乳腺の患者集団は一番リスクが高いことを示唆した」と Gierach 氏は説明した。「われわれの前提は、脂肪性の乳房は、

乳癌の腫瘍悪性度が増す**肥満関連のメカニズム**を増強しているのかもしれないということである。乳腺濃度の生物学を更に理解するための研究を今後も継続していく」。

この研究は、国立衛生研究所の助成金援助を一部受けた。

(U01CA63740, U01CA86076, U01CA86082, U01CA63736, U01CA70013, U01CA69976, U01CA63731, U01CA70040, HHSN261201100031C)

その他のニュース: CDC は C 型肝炎検査の推奨を改定

1945～1965 年に生まれた成人は、C 型肝炎ウイルス(HCV) 検査を受けるべきであるとの**最新推奨**が、米国疾病対策予防センター(CDC)から発表された。米国における HCV 感染者の 4 分の 3 と、HCV 関連死のほぼ 4 分の 3 は、この期間に生まれた人であると CDC は推測している。その結果、これらの人々は、肝臓癌やその他の HCV 関連肝臓疾患に罹患するリスクが一番高い。この最新の推奨は検査対象群を付け加えただけで、これまでのガイドラインに取って代わるものではない。

◆ 幹細胞ドナーの遺伝子により白血病患者の再発リスクが低下

血液幹細胞移植を受けた骨髄性白血病(AML) 患者の分析により、ドナーが持つある遺伝子的特徴は AML 再発リスクと関連があることが示唆される。今回のレトロスペクティブ研究の**結果**は、KIR2DS1 (抗癌性のナチュラルキラー[NK]細胞を活性化する) 遺伝子を持ち遺伝的に類似しているドナーからの幹細胞移植は、AML 患者の再発リスク低下に参与している可能性を示している。

本研究はスローンケタリング記念がんセンターの Dr. Katharine Hsu 氏および Dr. Bo Dupont 氏により行われ、*New England Journal of Medicine* 誌 8 月 30 日号に発表された。

KIR 遺伝子は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (腫瘍細胞を殺傷する白血球の一種の NK 細胞の表面にみられる) というタンパク質群をコードする。

さらに、KIR2DS1 に関連して再発率が減少するのは、HLA-C 遺伝子の特殊な型をもつ幹細胞ドナーから移植される場合に限られることを発見した。HLA 遺伝子は、細胞表面にある HLA タンパク質をコードし、このタンパク質がヒトの組織型を決定する。

造血幹細胞移植(HSCT)は、AML 患者の骨髄中の病変細胞を健康な幹細胞と入れ替えるために行われ、健康な幹細胞が全種類の血液細胞および免疫系細胞に分化して白血病と戦う。造血幹細胞移植のためのドナーを選ぶ際、医師は、移植患者の新たな免疫系が既存の組織や臓器に障害を与える可能性を少なくするため、ドナーと移植患者との HLA 型を適合させる。

「過去 15～20 年にわたる研究により、移植後に出現する NK 細胞は、残存している白血病細胞をどれかなり強力に破壊し、特に AML でその効果が強いという事実が示されている」と Hsu 氏は述べた。

「NK 細胞は、さまざまな KIR 受容体や、受容体と HLA 分子との相互作用により、阻害または活性化されることが判っている」と続けた。「真の目標は、どの KIR-HLA の組み合わせが、ドナー由来の NK 細胞により最も効果的に白血病を制御できるかを解明することである」。

研究者らは、1989～2008 年の間に非血縁ドナーから移植を受けた AML 患者 1,277 人および急性リンパ性白血病(ALL) 患者 427 人の造血幹細胞移植結果を調べた。ドナーと移植患者は、5 つの HLA 遺伝子の 10 の表現型のうち、少なくとも 9 つが適合していた。保存血液と DNA サンプルを利用し、幹細胞ドナー中のあらゆる KIR 遺伝子型や、ドナーおよび移植患者の HLA 遺伝子を調べた。

KIR2DS1 遺伝子を持つドナーから移植を受けた AML 患者では、KIR2DS1 遺伝子を持たないドナーから移植を受けた患者よりも有意に再発リスクが低かった(ただし、ALL 患者ではこのような低下はみられなかった)。しかし、ドナーが HLA-C2 遺伝子を 2 コピーもつか、対立遺伝子をもつ場合は、KIR2DS1 による結果の改善はみられなかった。今回の最新知見は、HLA-C2 タンパク質の値が高いと KIR2DS1 受容体を持つ NK 細胞の活性が低下することを示す研究と一致している。

Hsu 氏は、将来の研究では造血幹細胞移植における別の KIR-HLA 相互作用の影響または組み合わせを

調べるべきだ、とコメントした。「今回われわれが行ったように、白血病の再発を減らし生存率を上げるという点で最高の利益をもたらすドナーを選ぶことを目標に、ドナーの選択精度をより一層高めていくことができる」。

本研究は、米国国立衛生研究所から一部助成金を受けた (U01 AI69197, KL2 RR024997, R01 HL088134, and P01 CA23766)。

◆ 「異常」ゲノムの解析が抗癌剤の恩恵を得る患者の存在を示唆

沢山の患者に効果を発揮する薬剤の特定に失敗した臨床試験で、その薬剤が効果を示した患者集団を特定することにより、貴重な情報がもたらされる可能性がある。これが、見捨てられたかもしれない潜在的効果を秘めた薬剤を拾い出すために、全ゲノム解析を行った研究の結論である。

Science 誌 8 月 23 日号に掲載された発表は、エベロリムス(アフィニトール)により 2 年半以上継続して完全寛解状態にある 73 歳の進行した膀胱癌の女性患者の腫瘍ゲノムを、スローンケタリング記念がんセンターの研究者らがどのようにして解析したかを説明している。この患者は、試験に参加した患者 45 人のうちの 1 人であった。この試験は、エベロリムスによる無増悪生存の改善を主要評価項目とした早期臨床試験で、この試験結果自体は失敗であった。

「この患者は、臨床効果の観点からすると、他の患者とは全く異なっていた」と、試験の上席著者である Dr. David Solit 氏は述べた。

その女性患者の腫瘍から、数個の特定の遺伝子配列を解読したが、有益な情報は得られなかった。そこで、この患者におけるエベロリムスの著明な効果の分子メカニズムを見つけることができるかもしれないとして、腫瘍の全ゲノム解読を行うことを決定したと Solit 氏は続けた。

特定した多くの遺伝子異常の中で、2 つの遺伝子 (TSC1 遺伝子と NF2 遺伝子) の不活性化変異が際立

っていた。研究室での実験結果は、TSC1 遺伝子と NF2 遺伝子の機能喪失型変異が、エベロリムス感受性を増強させたかもしれないことを示唆していた。

次に他の 13 人の試験参加者の腫瘍 DNA を解析したところ、さらに 3 人の腫瘍から TSC1 遺伝子の不活性化変異が検出された。3 人のうちの 2 人には計測可能な腫瘍縮小効果があり、TSC1 遺伝子変異がなかった腫瘍を持つ患者と比べて癌が進行せずに長期間生存した。13 人全員の腫瘍に NF2 遺伝子の変異はなかった。

他の進行した膀胱癌患者 96 人から採取した腫瘍を用いて TSC1 遺伝子と NF2 遺伝子を解読したところ、更に 5 人の腫瘍で TSC1 遺伝子には変異があるが NF2 遺伝子には変異がないことが明らかになった。

Solit 氏らは、TSC1 遺伝子あるいは関連遺伝子である TSC2 遺伝子に変異がある膀胱癌の患者でエベロリムスを評価する小規模な臨床試験を開始したいと考えている。

「少数の患者には著しい効果があるが、それ以外は否定的な結果である試験を経験することが多い」と Solit 氏は述べ、「全ゲノム塩基配列解読のような新しい技術を用いた徹底的な解析によって、失敗とされかねない薬剤の隠れた効果を救い出すことが可能となる」と続けた。

◆ 遺伝子欠損を癌の治療標的発見に応用

染色体が損傷すると、健常細胞が癌細胞に変化するが、癌細胞の殺傷に応用可能な脆弱性も生み出せる可能性が、新しい研究により示唆されている。その考えは「付随的脆弱性」と呼ばれ、多岐にわたる癌に対する薬物治療での新たな標的決定に応用できる可能性がある、とダナファーマー癌研究所およびテキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの研究者らは述べた。この研究は、Nature 誌 8 月 16 日号に発表された。

薬剤で癌を引き起こす遺伝子変異を直接狙うことは難しく、とりわけ腫瘍抑制遺伝子を減少させる変異の場合は困難である。癌ゲノムアトラス (TCGA) 計画の多形性膠芽腫 (GBM) という脳腫瘍に関するデータを使い、研究チームは、腫瘍抑制遺伝子減少の原因となる染色体損傷の際に生じた複数の「付随的」または「パッセンジャー」遺伝子欠損を確認した。

次に、欠失した遺伝子が細胞生存に欠かせない重要な機能に関与しており、類似機能をもつ現存遺伝子と

密接に関連している、という 2 つの基準に適うパッセンジャー遺伝子欠損を探した。パッセンジャー遺伝子欠損により生じたこの余剰性の欠失は、腫瘍細胞の選択的殺傷に利用できる可能性がある、と筆者は説明した。

前述の選択基準に適う遺伝子の 1 つは、ENO1 である。ENO1 はエノラーゼ 1(細胞のエネルギー産生過程で中心的役割を果たす酵素)を産生する。ヒト細胞には、エノラーゼ 2 という酵素を産生し、ENO1 と密接に関連する遺伝子(ENO2)がある。エノラーゼ 2 は脳組織内でエノラーゼ 1 のバックアップとして働く。通常、脳細胞でのエノラーゼ 1 の活性は高く、エノラーゼ 2 の活性は低い。しかし、一部の GBM 患者では、腫瘍抑制遺伝子が欠損した際に ENO1 も欠失したため、腫瘍細胞にエノラーゼ 1 活性がみられない。このエノラーゼ 1 活性の欠失は、こういった腫瘍細胞を、エノラーゼ阻害に対しさらに脆弱にする可能性がある。

この考えは、2 つの標的戦略により検証された。初めに、ENO1 がない GBM 細胞系統において、研究者らは、ショートヘアピン RNA(ENO2 メッセンジャーRNA からエノラーゼ 2 タンパク質が産生されるのを阻害する短い RNA 配列)を用いて ENO2 遺伝子を抑制することにより細胞増殖が急激に低下し、処理されたその細胞を注射したマウスでは腫瘍が形成されないことを示した。

2 つめのアプローチは、エノラーゼ 1 とエノラーゼ 2 タンパク質を標的とする薬物であった。その薬物で ENO1 がない GBM 細胞配列を処理したところ、細胞

中の全体的なエノラーゼ量が減少し、癌細胞は死滅した。しかし、薬物治療は、正常な脳細胞や ENO1 をもつ GBM 細胞では効果がわずかであった。なぜなら、それらの細胞では ENO1 遺伝子発現量が多く、そのため、その薬物に対する感受性が低かったためである。

付随的脆弱性の概念は、**合成致死性**(癌に関連する遺伝子での遺伝子変異を利用することにより、他の潜在的な細胞の脆弱性を同定すること)の発想に幾つかの点が類似している、と本研究の共同筆頭著者である MD アンダーソンの Dr. Florian Muller 氏は説明した。

腫瘍抑制遺伝子欠損より、さらにたくさんのパッセンジャー遺伝子欠損があり、「これらの欠失したパッセンジャー遺伝子の一部は、細胞が生き残るために重要な機能を果たす」と Muller 氏は続けた。

「したがって、この概念をパッセンジャー遺伝子まで拡大させることにより、そういった関連性を発見できる可能性は限りなく広がる。そして、ENO1 と ENO2 のように重要かつ余剰な遺伝子対の場合、合理的かつ知識データベースに基づく薬物標的の発見方法をもたらすこともできる」。

Muller 氏は、研究を GBM の他のパッセンジャー遺伝子欠損に拡大している、と述べた。

本研究は、**米国国立衛生研究所**により一部支援を受けた(CA95616-10 and CA009361)。

その他のジャーナル記事: 若年者の喫煙、2000 年から 2011 年で減少

学校を拠点とし、6 年生から 12 年生までを対象とした自己回答アンケート式で行われた全米青少年喫煙状況調査のデータによれば、中学生や高校生による紙巻タバコによる喫煙は 2000 年から 2011 年の間で減少していた。米国疾病対策予防センターは、先月、その結果を週刊疾病率死亡率報告で発表した。

米国中高生の喫煙率

	中学生		高校生	
	2000	2011	2000	2011
現在のタバコ喫煙	14.9	7.1	34.4	23.2
現在の有煙タバコ喫煙	14.0	6.3	33.1	21.0
現在の巻きたばこ喫煙	10.7	4.3	27.9	15.8

スポットライト

■癌医療の場に広がりつつあるクリニカルパス

リンパ節転移を伴う HER2 陰性エストロゲン受容体陰性乳癌患者に対して、全米総合がんセンターネットワーク (NCCN) のガイドラインでは、術後化学療法が推奨されている。

しかし、その推奨内容には、ばらつきがかなりある。実際、16 もの化学療法レジメン(投与方法)が実施できるのだと、オハイオ州ダブリンを拠点とする Cardinal Health 社 Specialty Solutions の最高医務責任者(CMO)である Dr. Bruce Feinberg 氏は説明する。これらのレジメンの多くは類似している。「しかし大半は、一度も直接比較(head to head)試験が実施されることはないだろう」と言われており、どのレジメンが最も有効性が高く、低毒性でコストが抑えられるのかを検討されることはないだろうとしている。



クリニカルパスは、医師がさまざまなレジメンの中から個々の患者にとって最適な治療法を選択するのに役立つ。

こうした結果、同じ腫瘍施設内であっても、似たような 2 人の患者がまったく異なる治療を受ける可能性もある。これは、癌専門医のレジメンに対する好みや実施しやすさが理由であることも少なくない。

そうしたばらつきを抑えるため、「クリニカルパス」に着手するという方法がある。クリニカルパスとは、大規模ネットワークや小規模な施設において設計、実施されるプログラムである。このプログラムは、証拠を基にして1人1人の患者にとっての最善のレジメンを医師が選択する上で役立ち、治療のばらつきが抑えられるというものである。証拠については、臨床試験のデータおよび専門的なガイドラインなどの情報源から得ている。

上に挙げた乳癌の例においては、ミシガン州で多くの癌専門医が用いたクリニカルパスを利用すれば、一次治療の選択肢の数が 16 から 4 に狭まると、アトランタを拠点とする大規模な腫瘍施設を 23 年間経営している Feinberg 氏は言う。

Cardinal Health 社は、ミシガン州、メリーランド州、ペンシルベニア州およびその他いくつかの州においてパスプログラムの設置を援助している。パスプログラムによって「治療のばらつきを減らし、より洗練され、知識に裏付けられた治療法を癌専門医に提供できる」と、Feinberg 氏は述べる。クリニカルパスの支持者は、パスによって治療の質を高めることが可能と考えている。

パスを設置することで、例えば治療の複雑さを減らし、不必要な薬の使用抑制などにより、コスト削減につながる可能性もある。米国における癌医療の年間直接コストは 2020 年までに 1730 億ドルに達する見込みで、質を損なわずにコストを削減する方法が本格的に検討されている。

クリニカルパスを作成

クリニカルパスという概念は、勢いづいているようにみえる。例えば、2012 年の NCCN 年次会議で行われた小規模調査では、回答者の 60%近くがクリニカルパスを実施または実施を検討していると答えた。

クリニカルパスというのは、癌治療にあたる団体が、治療の質と効率を改善していくための一つ的手段にすぎないと、NCI 癌制御・人口学部門(DCCPS)の結果調査研究科の主任 Dr. Steven Clauser 氏は説明する。

「ここ数年、治療の質を改善し、評価するということを重視している状況が明らかになりつつあります」と、Clauser 氏は言う。そこには、臨床ガイドラインの順守状況をできる限り追跡し、「臨床現場や患者さんへの治療法を詳しく把握するために(結果として得られた)データを使用する、などといった状況があります」と、同氏は続ける。

クリニカルパスは、臨床ガイドラインと似ているが、さらに一歩踏み込んだ概念がある。

全米ネットワークとして約 1,000 人の癌専門医を抱える全米がんネットワーク(The US Oncology Network)は、慣習的なパスに続く独自のクリニカルパスを開発していると、McKesson Specialty Health 社の CMO である Dr. Roy Beveridge 氏は述べる。(McKesson 社は、2010 年に US Oncology を買収した)

「まず、われわれはランダム化比較試験に着目します。最も重要なデータだと考えるからです」と、Beveridge 氏は述

べる。「原著論文にあたりたいのです。そして確定的な試験を探します」。

ランダム化試験によって、ある治療法が「その他の治療法」よりも有意に優れていることが示された場合、「それがパスの中で一番優れている、ということです」。2 つの治療法の有効性が同等で毒性が異なる場合は、毒性が低いレジメンのほうが選択されやすい。有効性と毒性が同等のケースでは、(保険業者が支払う形での)コストが考慮される。

ガイドラインやパスの順守という考え方は、治療の質が複雑であることの表れです。その部分こそ、われわれは注意すべきです。

— Dr. Stephen Taplin

ピッツバーグ大学医療センター(UPMC)内のがんセンターで開発されたクリニカルパスプログラムから分離独立した Cardinal Health 社および Via Oncology 社は、同様の基準に従っている。3 社ともに、おのおののパスを開発するための臨床試験結果、発表された研究および専門的な臨床ガイドライン(Via Oncology 社を除く)の審査を医師主導委員会に頼っている。

パスを実施している医師ネットワークでは、ドラフト段階のパスを最終化する前に、癌専門医らが精査し、意見することができる。委員会は定期的に招集され、最新のデータを精査しパスを改訂する必要がないかどうか判断している。

パスは鉄壁のものではないし、鉄壁であってもならない、と Via Oncology 社の医長 Dr. Peter Ellis 氏は述べている。主要なパスプログラムのいずれでも、パスの順守率は経験上 80%程度とされるが、確固たるデータに基づいたものではなく、主に臨床経験に基づいた閾値とみられる。

癌専門医の順守率が 80%を上回るような場合、「それは懸念されること」と Ellis 氏は言う。80%を上回る順守率が意味するのは、「1人1人の患者のニーズを考え抜いていないということかもしれません。患者がどうしてもパス以外の選択をすべき状況もあるでしょう」。

Ellis 氏によれば、UPMC で現在利用できるパスの順守率は 77%で、検査、治療後の監視、放射線療法および支持療法だけに留まらない癌治療法に関する決定事項の約 90%をカバーしている。

しかし、パスの概念は、常に両手を広げて歓迎されているというわけではない。「現場の癌専門医は、現実的に対応する必要があります。嘔吐、発熱、治療薬不足、肺塞栓症、欲求不満、悲嘆などさまざまに名を変えた(パスに対する)ばらつきが存在するのです」と、米国セントルイスの癌専門医である Dr. Craig Hildreth 氏は昨年、自身のブログ「[Cheerful Oncologist](#)」に綴った(ブログを見るには無料登録が必要)。

パスプログラムを実施している医療ネットワーク内の臨床現場では、パスの使用を拒否した例もある。

Beveridge 氏によると、全米がんネットワークでは現場の反応は良好だという。「われわれの第 1 水準のパスは、科学的根拠に基づいた医療主導のものです」と述べ、「積極的に取り組まれている理由は、これらの治療ガイドラインが、医師主導によって立証された根拠に基づいて開発されているためです」。

クリニカルパス実施の決定には、現場の状況も影響してくるようだ、アイオワ大学ホールデン総合がんセンターの施設長 Dr. George Weiner 氏は言う。腫瘍検討会や「組織内に強固な総合的プログラム」を持つ大学病院では、患者の治療にあたるさまざまな医師の間に相当量の共同研究や話し合いがあるため、パスを受け入れる方向には行かないだろうと Weiner 氏は考えている。

パスによって本当に治療改善、コスト削減が実現するのか？

クリニカルパスの概念は強固なもの、と DCCPS の治療プロセス研究科主任である Dr. Stephen Taplin 氏は言う。しかし、クリニカルパスが治療の質を高めるかどうかは、はっきりしていないとも警告する。

「ガイドラインやパスの順守という考え方は、治療の質が複雑であることの表れです」と、Taplin 氏は述べる。「その部分こそ、われわれは注意すべきです」。

治療の意思決定の際には、癌専門医は、治療についての患者の好みや適性などの要素も考慮しなくてはならないと、同氏は強調する。

パスを開発および使用するための最良の方法は、綿密な研究であると、Weiner 氏は指摘する。「どのくらい厳密なパスにすべきでしょうか？どの程度の柔軟性を持たせるべきでしょうか？」

Ellis 氏は、クリニカルパスが治療の質を高めるという立証が困難であることを認めている。それでも、「もしパスシステムによって、科学的根拠に基づく治療がなされたらと実証されれば、必然的に治療の質が改善されたということになります」。

しかし現時点では、パスが治療の質を高めるという考えは「ただ信念のままに行動している部分が大きく...治療改善の象徴と考えられている行動変化を探るべき」と Feinberg 氏は指摘する。

実証された行動変化としては、三次治療や四次治療としての多剤併用化学療法を減らすことなどが挙げられる。パスを用いた治療を受けている患者は、化学療法の副作用による救急外来受診および入院も減少すると、全米がんネットワークおよび Cardinal Health 社は報告している。

さらに、全米がんネットワークはコスト削減の見込みデータを公表した唯一の団体でもある。同団体は、関連施設 8 カ所の電子カルテデータを 1 年以上調査した。その結果、パ

スを用いた非小細胞肺癌患者では、パスを用いない患者に比べて外来患者治療費が 35%抑えられた(18,000 ドル対 28,000ドル)ことがわかった。

保険業者の中には、パスが治療の質を高め、コストを削減するという点に対して懐疑的な業者もいると、Beveridge氏は認める。氏は、「この調査を実施した理由はそこにあります」と述べている。「われわれの調査結果によって、現在多くの支払者がパスの取り組みについてもっと知りたいと興味を抱いているのではないのでしょうか」。

保険業者は、パス開発における保険業者と癌団体の連携を進めるモデルの中心的存在である。Cardinal Health社で用いられているものがこのモデルとなる。連携の一環として、保険業者はパスプログラムに参加し、コンプライアンス基準を満たした施設に対して、奨励金を出している。

不確定要素はあるものの、クリニカルパスは浸透してきている。全米がんネットワークでは、いくつかの病院システムおよび医療施設に対する独自のパスが認可を受けたと、

Beveridge氏は述べる。11の州にある病院および腫瘍施設が、Via Oncology社のパスを使用している。直近では、先月インディアナ大学の医療システムに追加され、中心施設および関連の腫瘍施設でパスを実施する。

説明責任を果たせる治療団体が出現し、治療の質やコスト削減を数値化しようとする動きが出てきている。どの病院や医療施設にとっても、クリニカルパスのたぐいが将来一端を担うことは大いにありうる、とEllis氏は考える。

「治療の質についての説明責任や根拠がもっとあるはず」と、同氏は言う。「患者さんと支払者に、『私は良い医者ですから、私を信頼してください。』などとは言ってられないでしょうね」。

パスを取り巻く環境

全米がんネットワークのクリニカルパスは、組織に導入される電子カルテ(EHR)システム、iKnowMedに組み込まれている。EHRは、診断に基づく「パス利用中」の治療内容、パスにそれらの治療内容が含まれている根拠資料を提示する。パスを裏付ける根拠資料は、特に希少癌患者を担当する癌専門医にとって有用であると、全米がんネットワークのパス作業部会の医長であり、その関連施設Texas Oncologyの乳癌専門医でもあるDr. Debra Patt氏は述べている。こうした資料は患者にとっても役立つもの、と同氏は続ける。「試験結果やパス作業部会の報告書を提示することは、患者さんにとって素晴らしい経験となります」という。「これは格好の教材となり、『これが、この推奨されている治療法を裏付ける根拠です』と患者に言うことができます。そうすることで情報に基づく意思決定への参加に役立つのです」。クリニカルパスの周囲に頑強なIT基盤を整備することが最優先課題で、Via Oncology社に大きな財政投資をしていると、Ellis氏は説明する。Via Oncology社のウェブベースソフトであるpathways portalの最新版では、医療現場の管理システムに直接接続できるため、パスの選択が各患者の診察スケジュールに取り込まれるようになっている。

— Carmen Phillips

FDA 情報

■FDA が稀な小児脳腫瘍に対する初の薬剤を承認

先週、米国食品医薬品局(FDA)は、Afinitor Disperz(アフィニトール分散錠) — **エベロリムス**(アフィニトール)の小児用量製剤 — を、上衣下巨細胞性星細胞腫とよばれる稀な脳腫瘍の治療薬として承認した。Afinitor Disperzは、小児腫瘍治療のために開発された剤形、用量の製剤として初の承認を受けた。

Afinitor Disperzは少量の水で簡単に溶けるため、錠剤のまま飲み込めない患児への投与が容易になる。

また、エベロリムスの成人用製剤よりも用量が少なくですむ。

Afinitor Disperzは、結節性硬化症を有し、上衣下巨細胞性星細胞腫の診断を受けたが手術不適応である1歳以上の小児への使用が推奨されている。この新たな剤形が承認されるまで、エベロリムスの推奨は3歳以上の小児に限られていた。

結節性硬化症は、脳やその他の重要な臓器における腫瘍増殖を惹起する稀な遺伝性疾患である。上衣下巨細胞性星細胞腫は緩徐に増殖する腫瘍で、脳脊髄液の流れを遮断することにより致命的な合併症を引き起こすことがある。一般的に小児および若年成人の結節性硬化症患者の6~9%に発症する。

エベロリムスは制御不能となった mTOR キナーゼと呼ばれるタンパク質—結節性硬化症患者に発症する上衣下巨細胞性星細胞腫の発生および増殖において重要な役割を果たす—の活性を阻害する。

エベロリムスは結節性硬化症患者における上衣下巨細胞性星細胞腫の治療薬として 2010 年に**迅速承認**された。エベロリムスおよび Afinitor Disperz は結節性硬化症患者の上衣下巨細胞性星細胞腫治療薬として依然迅速承認下にある。エベロリムスの製造元であるノバルティス社は、2010 年に結節性硬化症患者の上衣下巨細胞性星細胞腫治療薬として迅速承認

を得るのに用いた小児および成人患者 28 人対象の単独試験について、安全性および有効性データを更新した。

最近行われた試験では、エベロリムスあるいはプラセボを毎日摂取する群のいずれかに無作為に割り当てられた小児および成人患者 117 人のうち、エベロリムス群の 35%に腫瘍縮小が認められたのに対し、プラセボ群ではゼロであった。上衣下巨細胞性星細胞腫患者に最も多くみられた副作用は口内炎および呼吸器感染症であった。

小児および成人の上衣下巨細胞性星細胞腫患者における、エベロリムスと Afinitor Disperz の長期的安全性および有効性を評価する研究は今後も続けられる。Afinitor Disperz は稀な疾患や病態の治療に用いられるため**オーファンドラッグ**として分類されている。Afinitor Disperz は**優先審査**の対象となり、FDA は 6 カ月以内に審査を完了した。

■ 重度の好中球減少症に対する新規治療薬を承認

FDA は、感染防御を担う白血球(好中球)が減少する状態である高度の好中球減少症の期間を短縮する薬剤として、tbo-フィルグラスチム(tbo-filgrastim)を**承認した**。化学療法を受ける癌患者の一部は重度の好中球減少症を発症する可能性がある。

Tbo-フィルグラスチムは血液あるいは骨髄の悪性腫瘍を除く癌患者のうち、骨髄中の好中球産生を大幅に低下させる化学療法剤の投与を受けている成人に対して使用される。この好中球減少症により感染と発熱(発熱性好中球減少症)が起こることがある。

Tbo-フィルグラスチム注射は骨髄を刺激し好中球産生を促進するため、化学療法の 24 時間後に投与される。

ある無作為化臨床試験において、高度な好中球減少症から回復するまでの期間がプラセボ群では 3.8 日であったのに対し、tbo-フィルグラスチム治療群では 1.1 日であった。この試験は**ドキシソルピシン**(アドリアマイシン)および**ドセタキセル**(タキソテール)治療中の進行乳癌患者 348 人を対象としたものであった。

本薬剤の安全性を評価する 3 つの臨床試験において、最も多くみられた副作用は骨痛であった。

■ FDA が稀なタイプの白血病に対する治療薬を承認

先月、FDA はフィラデルフィア染色体陰性急性リンパ芽球性白血病(ALL)とよばれる稀な疾患の成人患者に対する治療薬として**硫酸ビンクリスチンリポソーム(Marqibo)**を**承認した**。

硫酸ビンクリスチンリポソームは、白血病が少なくとも 2 度再発したか、2 種類以上の治療を行った後も進行した患者に対して、使用が承認されている。本薬剤には、細胞膜に類似した物質から成る薬剤の運び屋で

あるリポソームに封入された状態で、一般的な抗癌剤であるビンクリスチンが含まれている。本薬剤は医療従事者により週 1 回注射投与される。

本薬剤の有効性は、標準的治療にもかかわらず白血病が 2 回以上再発し、以前の治療に対し少なくとも 1 回は 90 日間以上奏効を示した成人患者を対象とした臨床試験において評価された。65 人の登録患者のうち 10 人(15.4%)は完全寛解あるいは血球数の不

完全回復を伴う完全寛解を示した。これら 10 人において、寛解期間の中央値は 28 日であった。寛解後から最初の事象(再発、死亡、あるいは次の治療)が起こるまでの期間の中央値は 56 日であった。

本薬剤の安全性は、白血病が 2 回以上再発した患者 83 人を対象とした 2 つの単一投与群試験において評価された。発熱を伴う白血球数減少、低血圧、呼吸促進、および心停止などの重篤な有害事象は患者の 76% に認められた。最も多くみられた副作用としては、便秘、悪心、白血球数、発熱、神経障害、倦怠感、下痢、食欲低下、および不眠などがあつた。

本薬剤は静脈投与する必要があり、脊髄液中への投与など他の投与方法では死に至る可能性がある、という

警告が処方情報に盛り込まれる予定である。また警告には硫酸ビンクリスチンリポソームと硫酸ビンクリスチンの推奨投与量が異なることも記載される。過剰投与を避けるため、医療従事者は投与前に薬剤名と用量を確認しなければならない。

本薬剤は迅速承認プログラムの下で承認された。このプログラムにより FDA は、患者が臨床的恩恵を得る可能性を合理的に示している臨床データに基づき薬剤を承認できる。製造元はその薬剤がもたらす恩恵および安全性を裏付けるべく、臨床試験をさらに行う必要がある。また、硫酸ビンクリスチンリポソームは稀な疾患に対し用いられるため、オーファンドラッグ指定を受けた。

その他の記事タイトルと要約 (原文)

◆対談【原文】

「Dr. Louis Staudt 氏との対話: バーキットリンパ腫の新しい分子標的治療について」

NCI 癌研究センターの Dr. Louis Staudt 氏らは、RNA シーケンス技術を利用してバーキットリンパ腫が他の型の非ホジキンリンパ腫とは分子的に異なることを確認すると共に、治療に有望な新しい標的を同定した。化学療法を補完する分子標的治療は、免疫を抑制する大量化学療法が感染の危険のため使用困難なアフリカ諸国で特に重要な治療法となる可能性がある。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412/page4>

◆注目の臨床試験【原文】

「浸潤性神経膠腫細胞に対する分子標的療法」

再発性神経膠腫の成人患者を対象とした AZD7451(トロポミオシン受容体キナーゼ(TRK)阻害剤)の第 I 相試験(NCI-12-C-0005)。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412/page5>

◆NCI ウェブサイト Cancer.gov 情報【原文】

「NCI 提携がんセンターの業績などを紹介するウェブサイトを開設」

「Healthy People 2020 に対する 2011/2012 年の癌トレンド進捗報告を発表」

「NCI 地理情報システムのウェブサイトを更新」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412/page8>

◆その他の情報【原文】

「訃報: 国際癌研究に貢献した Dr. Gregory T. O'Connor 氏」

「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)、9 月のサイバーセミナーを開催」
セミナーの内容は、癌研究と臨床医療の橋渡しについて

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412/page9>

◆ その他の情報【原文】

「カンザス大学癌センターを NCI 癌センターに指定」

「NIH セミナー: 癌患者向けの緩和セミナーを開催」

「NCI、癌用語辞書をウイジェット化、自サイトで利用可能に」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/090412/page14>

◆監修者: 吉原 哲(血液内科・造血幹細胞移植／兵庫医科大学病院)

小宮武文(腫瘍内科／NCI Medical Oncology Branch)

林 正樹(血液・腫瘍内科／敬愛会中頭病院)

勝俣範之(腫瘍内科、乳癌・婦人科癌／日本医大武蔵小杉病院)

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)

◆翻訳: 一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ JAMT (<http://www.cancerit.jp/>)

◆提供: NPO 法人キャンサーネットジャパン (<http://www.cancernet.jp/>)

NCI Cancer Bulletin は、National Cancer Institute(米国国立がん研究所)より2週間毎に発行されるホームページ上で公開されている、最近の「がん」に関する重要な論文・発表を紹介する on line 情報誌です。お届けする「NCI キャンサーブレイク日本語版」は、NCI から翻訳許諾を得て「一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ」が翻訳・監修し、NPO 法人キャンサーネットジャパンが配信します。

翻訳に関しては、細心の注意が払われていますが、米国国立がん研究所、及び一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツ、NPO 法人キャンサーネットジャパンは、その正確性、安全性について保証するものではありません。同様に、翻訳文中にあるリンクに関しても、リンク先の情報を保証するものではありません。

また、記事中に紹介される薬剤・治療法には、本邦における未承認薬、及び適応・用法用量外に関する情報も含まれていることをご留意頂き、これらの情報に基づき生じる一切の医療上の責任を負いません。なお、翻訳文の著作権は一般社団法人日本癌医療翻訳アソシエイツに帰属します。翻訳・記事に関するお問い合わせは、cancer_bulletin@cancernet.jp までお知らせ下さい。