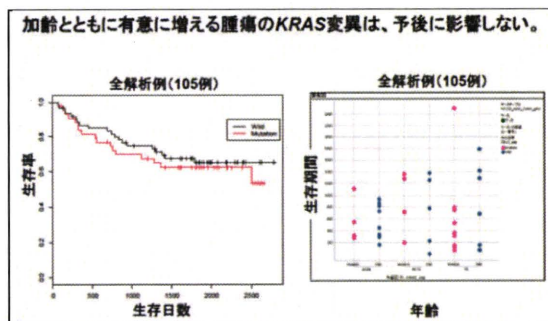
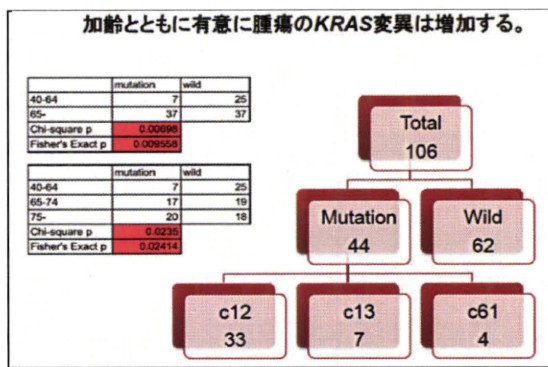


c) 加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと、



を見出した。

また、高齢者特性に関連する遺伝子を同定する目的で、骨粗鬆症関連遺伝子の解析や関連するゲノム遺伝子情報を効率的に抽出するためのバイオインフォマティクスの開発研究を行い、Id4 遺伝子の抽出や whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data を用いた A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm を策定した。

#### D. 考察

高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感

受性関連遺伝子が存在すること、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬の耐性に関わるとされる腫瘍組織の *GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していること、加齢とともに腫瘍の *KRAS* 変異率は有意に高まるが、予後には大きく影響しないこと、はいずれも高齢者がん治療アルゴリズムの確立に資する知見と考えられる。

特に、*GSTP1*、*OPRT* の発現が、加齢とともに減少していることは、現時点における大腸がん術後補助化学療法が、プラチナ製剤、フッ化ピリミジン系抗がん薬を中心とするものであることを考えれば、高齢者においても、これらの薬物療法が有用であり、その効果は 65 歳以下の症例よりもむしろ高いものとなる可能性を示唆する。

年齢による不用意な治療選択は症例の利益を損なう可能性があり、また、高齢者を含めて、これらのゲノム遺伝子情報により有用な治療が選択しうることを示唆するものでもある。これらの仮説の検証が待たれる。

#### E. 結論

大腸がん A 群試料を用いたゲノム・遺伝子解析を進め、臨床情報との照合研究から高齢者がんに特徴的な発現を示す薬剤感受性関連遺伝子が存在することを見出した。その臨床的意義については検証研究の進展を待たねばならないが、ゲノム遺伝子情報による治療選択の可能性が示されたものと思われる。

#### F. 健康危険情報

健康被害はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表：

- 1) Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, Hagiwara K : A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. BMC Bioinformatics. 2010; 11 Suppl 7: S5.
- 2) Tokuzawa Y, Yagi K, Yamashita Y, Nakachi Y, Nikaido I, Bono H, Ninomiya Y, Kanasaki-Yatsuka Y, Akita M, Motegi H, Wakana S, Noda T, Sablitzky F, Arai S, Kurokawa R, Fukuda T, Katagiri T, Schönbach C, Suda T, Mizuno Y, Okazaki Y : Id4, a new candidate gene for senile osteoporosis, acts as a molecular switch promoting osteoblast differentiation. PLoS Genet. 2010;6: e1001019
- 3) Iseki H, Takeda A, Andoh T, Takahashi N, Kurochkin IV, Yarmishyn A, Shimada H, Okazaki Y, Koyama I: Human Arm protein lost in epithelial cancers, on chromosome X 1 (ALEX1) gene is transcriptionally regulated by CREB and Wnt/beta-catenin signaling. Cancer Sci. 2010; 101:1361-1366.
- 4) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N,

Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, Katagiri T: Dual roles of smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. J Biol Chem. 2010; 285:15577-15586.

- 5) Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Mizuno Y, Okazaki Y, Tanaka Y, Matsushita S: Curdlan induces DC-mediated Th17 polarization via Jagged1 activation in human dendritic cells. Allergol Int. 2010; 59:161-166.

### 2. 学会発表：

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

高齢者がん治療アルゴリズム開発のための  
ガイドポスト・データベースの構築と須情報及び  
その推定モデルの策定に関する研究  
(胃がん症例における前向き研究とヒトゲノム・遺伝子解析研究)

研究分担者 笹子三津留 兵庫医科大学上部消化管外科 主任教授

### 研究要旨

がんは遺伝子の異常により起こる疾患であるが、加齢とともに増加する傾向があり、人口高齢化の進む国々ではがん罹患患者の多くを高齢者が占める。本邦でも全がん罹患患者数の63%は65歳以上である。一方で胃がんは世界的には減少傾向にある国もあるが、わが国の罹患数は男性1位・女性2位の疾患である。したがって人口構成が超高齢化傾向にある中では高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発が必須である。しかし残念ながらそのようなものは現在確立されていない。われわれは高齢者がん治療アルゴリズム開発の中で、胃がん領域の前向き研究（疫学研究：患者調査および任意アンケート調査）とヒトゲノム・遺伝子解析研究のための臨床検体と臨床情報の収集と解析を分担して高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発を目指している。

### A. 研究目的

高齢者胃がんの治療アルゴリズム開発

羅的遺伝子発現解析も含み、遺伝子異常解析は既知のもののみ限定する。

### B. 研究方法

#### 1. 前向き研究（疫学研究：患者調査および任意アンケート調査）

2009年12月7日以降新たに治療を開始する胃がん症例（非高齢者を含める）のみを対象とした患者調査を行い、治療経過観察情報を収集する。また、本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケート調査を行い、高齢者の生理的、社会・経済的特性に関わる情報を収集する。

#### 2. ヒトゲノム・遺伝子解析研究

高齢者胃がん症例または高齢者胃腫瘍に特徴的なゲノム・遺伝子情報を明らかにするため、下記、a, bの2種にわけ、試料（/資料）を収集し、遺伝子発現/多型/変異/メチル化解析を行う。（遺伝子発現解析は可能な場合のみ網

### 3. 倫理面への配慮）

#### 3.1 遵守すべき諸規則

「ヘルシンキ宣言」

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」

「疫学研究に関する倫理指針」

「臨床研究に関する倫理指針」

本研究は、各々独立した、①胃がん症例（非高齢者を含める）を対象とし、治療経過観察情報と本人または代諾者の自由意思による匿名化アンケートによりその社会・経済的特性に関わる情報を収集する前向き研究（疫学研究）、及び、② a) 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む）のみを用いる研究（A群試料）と b) 連結可能匿名化された新規採取試料および臨床情報を用いる研究

とからなるヒトゲノム・遺伝子解析研究、2研究によって構成される。

前向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、関連諸規則すべてを遵守して研究を実施する。

### 3.2 研究参加者の保護

本研究に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂）に従って本研究を実施する。

### 3.3 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本実施計画書を遵守する。

### 3.4 施設倫理審査委員会（IRB）の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および研究参加者への説明文書が施設の倫理審査委員会（IRB：institutional review board）に承認されなければならない。また、本研究は、ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針に基づいて適切な審査を受けて承認され、その内容を逸脱することが無いように実施されなければならない。

### 3.5 説明と同意（インフォームド・コンセント）

前向き研究については、「疫学研究に関する倫理指針」に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究では、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に示された説明と同意（インフォームド・コンセント）に関する事項を遵守する。（2研究で内容・対応が異なるので、個別の研究計画書に詳細を記載）

### 3.6 個人情報の保護（遺伝子解析情報 臨床情報の匿名化の方法）

前向き研究（コホート研究）では、兵庫医科大学での連結可能匿名化の後、

情報をデータセンターに送付する。また、前向き研究における患者調査/アンケート調査は、本人またはその代諾者の自由意思によって同意を得た者のみを対象に行い、第三者は直接患者を識別することができないよう、患者調査では各研究参加施設に個人情報管理者（または個人情報分担管理者）を置いて連結可能匿名化し、またアンケート調査では、研究者が、被験者識別コード（研究登録番号）を記載して、直接手渡し、郵送にてこれを収集する。新鮮摘出組織ならびに血液試料および臨床情報を用いるヒトゲノム・遺伝子解析研究については、遺伝子解析情報については連結可能匿名化により個人情報を保護する。（対象となるヒトゲノム・遺伝子解析研究個別計画書に個人情報管理者を含め、個別計画書に詳細を記載）

### 3.7 資料/試料の保管と廃棄

2研究で内容・対応が異なるので、別の研究計画書に詳細を記載する。

### 3.8 遺伝情報の開示、遺伝カウンセリング、及び提供試料の保管と廃棄

ヒトゲノム・遺伝子解析研究のみが対象となるので、個別計画書に詳細を記載する。

## C. 研究結果

本研究は兵庫医科大学倫理委員会において倫ヒ126号として平成21年12月7日付で承認された。同年12月18日より症例登録を開始したが、平成22年12月31日時点で前向き研究66症例（研究期間全体で多施設と併せて240症例予定）、ヒトゲノム遺伝子解析研究55症例（同60症例予定）の症例登録および検体収集を順調に進めている。

#### D. 考察

現在のところ、研究開始後実質約1年であり臨床検体と臨床情報の収集を行っている。ヒトゲノム遺伝子解析研究については症例集積順調であり、近日中に集積を終える予定である。前向き研究におけるアンケート回収と疫学研究に関して実施上の問題は無いが、登録数がやや少ないため、さらに力を入れる予定である。また、臨床検体の収集と輸送システムの安定性は確認されており、個人情報の管理や被験者の感想に関しても現在までなんら問題を認めない。今後も順調に症例登録と解析が進むものと推測される。

#### E. 結論

研究の進行は順調であり研究期間内に有用な結論が期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(5): 439-449.
- 2) The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group: Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA*, 2010; 303(17): 1729-1737.
- 3) Fukagawa T, Katai H, Saka H, Morita

S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M: Significance of Lavage Cytology in Advanced Gastric Cancer Patients. *World J Surg*. 2010; 34: 563-568.

- 4) Sasako M, Inoue M, Lin J-T, Khor C, Yang H-K and Ohtsu A: Gastric Cancer Working Group Report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40(Supplement 1): i28-i37.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

**高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築  
と必須情報及びその推定モデルの策定**  
(大腸がん外科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析)

研究分担者 渡邊昌彦 北里大学医学部外科 科長（教授）

**研究要旨** 大腸癌の治療は病期ごとに最適化されつつあり、各病期でのハイリスク因子に関する情報は治療方針決定のために重要である。今回北里大学病院で治療を受けた大腸癌の予後解析を行った。臨床病理学的因子のみならず遺伝子解析（K-ras, HOPX メチル化）も加えた。病期 II においては輸血症例の予後が不良でありハイリスク患者であった。病期 III 症例においては、腹腔内洗浄細胞診（CY1）、術前閉塞、原発巣 DNA を用いた HOPX メチル化の検出症例がハイリスク症例であった。また、若年結腸癌に限った場合、K-ras 変異は stage III ハイリスク症例の選択に役立つ可能性が示唆された。今後はこれら予後因子を用いてノモグラムを作成し実際の診療における目安として検証を行い、ハイリスク患者に対しては新規治療法を用い、予後改善を行うべく適切な臨床治療研究を企画する必要がある。

**A. 研究目的**

大腸癌の治療は各病期ごとに最適化されつつあり、各病期でのハイリスク因子に関する情報は治療方針決定のために重要である。

**B. 研究方法**

北里大学病院で治療を受けた大腸癌の予後解析を行った。臨床病理学的因子のみならず遺伝子解析（K-ras, HOPX メチル化）も加えた。

**(倫理面への配慮)**

遺伝子研究に関しては本研究の倫理委員会に研究計画書を提出し、患者取扱いの倫理面に十分配慮した内容であることを確認・承認済みである。

**C. 研究結果**

大腸癌の予後因子:病期 II 症例においては輸血症例の予後が不良でありハイリ

スク患者である可能性を示した (Kato H et al, J Surg Res, 2011)。病期 III 症例においては、腹腔内洗浄細胞診(CY1) (Kato H et al, Br J Surg, 2011)、術前閉塞 (Kato H et al, Ann Surg Oncol, 2011)、原発巣 DNA を用いた HOPX メチル化の検出症例 (Kato H et al, Gastroenterology, submission) がハイリスク症例である可能性を明らかにした。一方、術前 CEA 値, K-ras 変異は各病期のハイリスク症例とはならなかった (Kato H et al, Anticancer Res, 2009; Onozato W et al, J Surg Oncol, 2011)。ただし若年結腸癌に限った場合、K-ras 変異は stage III ハイリスク症例の選択に役立つ可能性が示唆された (Onozato W et al, J Surg Oncol, 2011)。

**D. 考察**

大腸癌の各病期のハイリスク患者の選

択を行った。今後はこれら予後因子を用いてノモグラムを作成し実際の診療における目安として検証を行いたい。

## E. 結論

大腸癌の各病期毎のハイリスク患者を選択することができた。ハイリスク患者に対しては今後新規治療法を用い、予後改善を行うべく適切な臨床治療研究を企画する必要がある。

## F. 健康危険情報

今回の一連の研究において健康危険情報は該当しない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Katoh H., Yamashita K., Guoqin Wang., Satoh T., Nakamura T., Watanabe M. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. Ann. Surg. Oncol. (in press) 2011.
- 2) Katoh H., Yamashita K., Guoqin Wang., Satoh T., Nakamura T., Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. J. Gastroenterol. Surg. 2011;15:120-129.
- 3) Onozato W., Yamashita Keishi., Yamashita Kazuya., Kuba T., Kato H., Nakamura T., Satoh T., Watanabe M. Genetic alteration of K-ras may reflect prognosis in stage III colon cancer patients below 60 years of age. J Surg Oncol. 2011;103:25-33.

## 2. 学会発表

- 1) Kato H, Yamashita K., Ooki A, Waraya M, Kawamata H, Nakamura K, Nishimiya H, and Watanabe M. HOPX is epigenetically and cancer-specifically silenced tumor suppressor gene candidates in colorectal cancer (International session, English Workshop). 第69回日本癌学会総会, 2010, 大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記なし

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定に関する研究  
(肺がん外科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析)

研究分担者 光富徹哉、愛知県がんセンター中央病院、胸部外科部長

### 研究要旨

高齢者肺癌の臨床病理学的特徴を明らかとするため 80 才以上の肺癌切除症例について、同時期に非手術療法で治療された症例と比較検討した。当科における 80 代以上の高齢者非小細胞肺癌手術例の 5 年生存率は 50.4%、非手術例は 7.9%であった ( $P < 0.0001$ )。また、I-II 期に限っても手術例 vs. 非手術例の 5 年生存率は 52.6% vs. 18.6%と有意差を認めた ( $P = 0.025$ )。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析でも手術のみが予後に影響していた。選択バイアスの影響を完全には排除できない後方視的検討ではあるが、80 才以上の肺癌であっても適切な症例選択がなされれば手術療法が推奨される。

### A. 研究目的

本研究班の大目的は高齢者の癌治療アルゴリズムの構築である。分担研究者は肺癌の臨床医としてこの研究に参加したが、本年度は 1995-2009 年において当院で外科治療をうけた 80 才以上の肺癌症例を、同時期の非手術的治療をうけた症例と比較し、この年代での外科切除の意義や適応について検討する。

### B. 研究方法

1995-2009 年に当院で治療された 80 才以上の非小細胞肺癌 151 例(手術群 70 例、非手術例 81 例)を後方視的に検討した。

平均値の検定は t 検定、割合の検定はカイ 2 乗検定、生存曲線の作成は Kaplan-Meier 法、生存率の差の有意性検定は log-rank 検定を用いた。また、生存期間の多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。

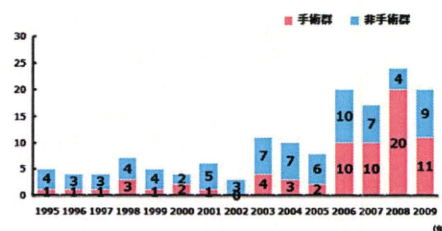


図1. 当院における80歳以上高齢者非小細胞肺癌の年次別推移 (1995~2009年)

### (倫理面への配慮)

本研究では既に治療を受けられた患者を匿名性を保って後ろ向きに解析しており、倫理的な問題点はないと考えられる。

### C. 研究結果

1995-2009 年を 1995-1999 , 2000-2004, 2005-2009 年の三時期に分けてみると 80 才以上の患者は、手術/非手術別に、それぞれ 7/18, 10/24, 53/36 であり、80 才以上の患者総数、またそのなかで手術をうける患者の割合が明らか



表1. 患者背景(全症例)

		手術群(n=70)	非手術群(n=81)	
年齢	(中央値)	80-89(82)	80-91(82)	p=0.0179
性別	男性	43	62	p=0.0441
	女性	27	19	
臨床病期	I期	60	19	p<0.0001
	II期	7	4	
	IIIA期	3	22	
	IIIB期	0	16	
	IV期	0	20	
組織型	腺癌	46	52	p=0.8456
	扁平上皮癌	18	20	
	腺扁平上皮癌	2	0	
	大細胞癌	4	6	
	不明	0	3	

に増加していた(図1)。

臨床背景因子を表1に示す。性別では有意に女性に手術例が多い傾向があった。すなわち女性の73%が手術が選択されていたのに対して、男性ではその割合は41%と有意差を認めた。また、臨床病期では当然ながら、より進行した病期の患者が非手術例に有意に多かったが、若年であれば通常手術が施行されるべきである、I-II期症例90例のうち、23例26%は非手術療法が選択されていた。組織型は両群に差をみとめず、どちらの群も腺癌がもっとも多い組織型であった。

手術群と非手術群の治療の詳細を図2に示す。手術群では一葉切除が73%をしめて最も多く、ついで部分切除、区域切除であった。全摘は一例もなかった。非手術群では無治療が19%、放射線治療56%、化学療法20%であり化学放射線療法は6%にすぎなかった。

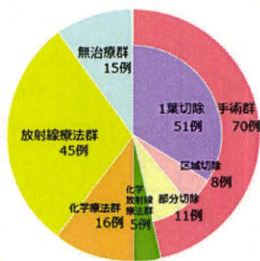


図2. 80歳以上非小細胞肺癌症例の治療法

手術の有無別の生存曲線を図3に示す。5年生存率は手術群、非手術群でそれぞれ50%, 8%であった (P<0.0001)。表1に示したように、当然非手術群にはより進行期症例が多くふくまれており、また、合併症を有する患者も多いと考えられる。そこで、病期 I-II 期に限った検討もおこなった(図4)。この集団でも手術群、非手術群の5年生存率はそれぞれ53%, 19%で有意に手術群が良好であった

(P=0.025)。この集団の背景因子を表2に示すが、年齢、組織型、%FEV1、喫煙指数において手術群と非手術群に有意差を認めなかった。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて患者選択バイアスを極力除く条件で解析も行った(表3)。予後に有意に影響していたのは、手術の有無であった。

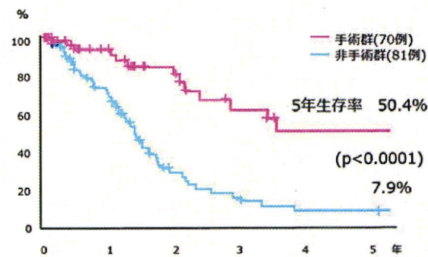


図3. 手術の有無別にみた全生存曲線(全症例)

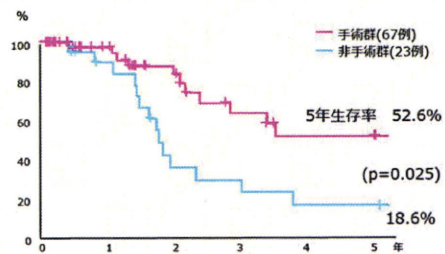


図4. 手術の有無別にみた全生存曲線(臨床病期 I+II期)

表2.患者背景（臨床病期 I-II期）

		手術群 (n=67)	非手術群 (n=23)	p値
年齢	(中央値)	80-89 (81)	80-87 (81)	p=0.235
性別	男性	41	20	p=0.022
	女性	26	3	
組織型	腺癌	45	16	p=0.831
	扁平上皮癌	17	5	
	腺扁平上皮癌	2	0	
	大細胞癌	3	1	
	不明	0	1	
%FEV1	(中央値)	46-147 (86)	38-110 (76)	p=0.088
Brinkman Index	(中央値)	0-3060 (600)	0-3000 (900)	p=0.149

I-II 期での非手術の理由は、高齢である 17 例、肺全摘の可能性あり 3 例、低肺機能 3 例、低心機能 2 例、手術拒否 2 例（重複あり）、であった。この中に結果的には手術が可能であったであろう症例が含まれていることになる。

#### D. 考察

平均寿命の延長、少子化にともない相対的に高齢者肺癌に遭遇する機会が増加している。以前は 80 才以上の肺癌患者はそれのみで治療対象と考えられなかった時代もあったが、今日では選択した症例には積極的な治療が選択されることも多くなってきた。本検討は単一施設の後方視的検討であり、患者選択バイアスの存在は避けられず、その意味で結果の解釈には慎重であるべきである。しかし、実地臨床で手術が選択された 80 才以上の肺癌患者の予後は非手術例よりも良好であった。選択バイアスを極力除く意味で I-II 期症例に限った検討も行ったが、この群

表3.臨床病期 I+II期における予後因子(多変量解析)

因子	症例数	ハザード比	95%CI	p値
手術/非手術	67/23	0.240	0.100-0.577	0.001
女性/男性	29/61	0.759	0.226-2.545	0.655
腺癌/非腺癌	61/29	0.904	0.301-2.719	0.858
BI<400	37/52 (不明1)	0.884	0.312-2.509	0.818
%FEV1>70%	64/23 (不明3)	0.282	0.077-1.028	0.055

においても手術群の予後が良好であり、積極的な外科切除は検討されるべき治療手段であることを示唆している。

#### E. 結論

80 才以上の高齢者肺癌治療において、適切な患者選択がおこなわれれば外科切除は有用である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Yatabe Y, Park J, Ogawa S, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K, Mitsudomi T, Hida T: Clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients screened for epidermal growth factor receptor gene mutations. J Cancer Res Clin Oncol, 2010
- 2) Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kuwano H, Yatabe Y, Mitsudomi T: Analysis of ERBB4 mutations and expression in Japanese patients with lung cancer. J Thorac Oncol 5:1859-61, 2010
- 3) Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T: Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. Cancer Metastasis Rev 29:49-60, 2010
- 4) Suda K, Murakami I, Katayama T, Tomizawa K, Osada H, Sekido Y, Maehara Y, Yatabe Y, Mitsudomi T: Reciprocal and complementary role

- of MET amplification and EGFR T790M mutation in acquired resistance to kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 16:5489-98, 2010
- 5) Mitsudomi T, Yatabe Y: Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J* 277:301-8, 2010
  - 6) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121-128, 2010
  - 7) Mitsudomi T: Advances in target therapy for lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40:101-6, 2010
  - 8) Kitamura A, Hosoda W, Sasaki E, Mitsudomi T, Yatabe Y: Immunohistochemical detection of EGFR mutation using mutation-specific antibodies in lung cancer. *Clin Cancer Res* 16:3349-55, 2010
  - 9) Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, Azuma K, Hattori S, Kashihara M, Aizawa H, Basaki Y, Kuwano M, Kage M, Mitsudomi T, Ono M: Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res* 16:3163-70, 2010
  - 10) Katayama T, Matsuo K, Kosaka T, Sueda T, Yatabe Y, Mitsudomi T: Effect of gefitinib on the survival of patients with recurrence of lung adenocarcinoma after surgery: a retrospective case-matching cohort study. *Surg Oncol* 19:e144-9, 2010
  - 11) Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T: Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: a large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:1001-6, 2010
  - 12) Ishiguro F, Fukui T, Mori S, Katayama T, Sakakura N, Hatooka S, Mitsudomi T: Serum carcinoembryonic antigen level as a surrogate marker for the evaluation of tumor response to chemotherapy in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 16:242-7, 2010
  - 13) Hishida T, Nagai K, Mitsudomi T, Yokoi K, Kondo H, Horinouchi H, Akiyama H, Nagayasu T, Tsuboi M: Salvage surgery for advanced non-small cell lung cancer after response to gefitinib. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:e69-e71, 2010

- 14) Fukui T, Mitsudomi T: Small peripheral lung adenocarcinoma: clinicopathological features and surgical treatment. Surg Today 40:191-8, 2010
- 15) Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, Yatabe Y, Takeuchi K, Hamada T, Haruta H, Ishikawa Y, Kimura H, Mitsudomi T, Tanio Y, Mano H: EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. N Engl J Med 363:1734-9, 2010

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定（H21-3次がん一般-010）に関する研究  
（胃がん内科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析）

研究分担者 朴 成和 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科非常勤医師

**研究要旨：**昨年度本研究班の後ろ向き研究に胃癌 54 例、大腸癌 48 例を登録した。前向き研究は当院倫理審査委員会にて不承認となったため、参加できなかった。施設内の検討では、初回化学療法として S-1 単独療法が施行された切除不能再発胃癌症例 153 例において、A)65 歳以下と B)66 歳以上 75 歳以下、C)76 歳以上の 3 群における効果と安全性を比較したところ、C)群ではベースの腎機能が低下しており、grade 3 以上の白血球減少、貧血の出現頻度が高く、相対薬剤強度も低かった。また、C)群では奏効率、無増悪生存期間、全生存期間とも不良であった。一方、70 歳以上および 75 歳以上の切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療成績を検討したところ、70 歳以上と同様に 75 歳以上においても 5-FU 単独よりも、FOLFOX, FOLFIRI 療法などの併用群の方が良好であった。年齢と化学療法によるリスク・ベネフィットバランスは化学療法レジメンによって異なることが示唆された。

#### A. 研究目的

高齢者に対する適切な化学療法の確立を目的として、消化器がん領域において当研究班に参加している。施設内の検討では、高齢者化学療法の問題点を具体的に抽出する。

#### B. 研究方法

- ・当研究班の研究に参加する。
- ・初回化学療法として S-1 単独療法が施行された切除不能再発胃癌症例 153 例において、A)65 歳以下と B)66 歳以上 75 歳以下、C)76 歳以上の 3 群における効果と安全性を比較した。
- ・70 歳以上および 75 歳以上の切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療成績を検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究班の後ろ向き研究も倫理審査委員会の承認を得て開始している。これに伴い施設ホームページに公開し参加拒否の機会をつくるなど、倫理面へ配慮している。自施設の後ろ向き検討も同様の手順にて行った。

本研究の前向き研究については、院内での実施について、倫理審査委員会にて審議された。

#### C. 研究結果

昨年度本研究班の後ろ向き研究に胃癌 54 例、大腸癌 48 例を登録したが、今年度開始予定であった前向き研究については倫理委員会にて承認されなかったため、開始できなかった。

初回化学療法として S-1 単独療法が施

行された切除不能再発胃癌症例 153 例において、A)65 歳以下と B)66 歳以上 75 歳以下、C)76 歳以上の 3 群における効果と安全性を比較したところ、C)群ではベースの腎機能が低下しており (Ccr:A 群 88.3, B 群 65.4, C 群 59.9ml/min)、grade 3 以上の白血球減少 (A 群 6%, B 群 5%, C 群 13%)、貧血 (A 群 9%, B 群 18%, C 群 27%) の出現頻度が高く、相対薬剤強度 (A 群 99.5%, B 群 96.3%, C 群 75.8%) も低かった。また、C)群では奏効率 (A 群 53%, B 群 46%, C 群 33%)、無増悪生存期間 (A 群 7.8 ヶ月, B 群 5.6 ヶ月, C 群 3.9 ヶ月)、全生存期間 (A 群 16.9 ヶ月, B 群 17.1 ヶ月, C 群 7.7 ヶ月) とともに不良であった。年齢により治療のリスク・ベネフィットのバランスが異なり、特に 75 歳以上では不良であった。

一方、70 歳以上および 75 歳以上の切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の治療成績を検討したところ、75 歳以上でも 140 日・273 日および MST 560 日、756 日であり、通常の臨床試験の成績を再現した。

#### D. 考察

腎機能と毒性の関連が報告されている S-1 単独療法では、ベースの腎機能が低下している高齢者ではリスク・ベネフィットのバランスが不良であり、注意を要するが、臓器機能が大きく関連しない大腸癌では高齢者にも標準治療が適応可能であると思われた。毒性プロファイルの異なる分子標的薬を含む治療法でのさらなる検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

年齢と化学療法によるリスク・ベネフィットバランスは化学療法レジメンによって異なることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

健康被害はない

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakamoto T, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Machida N, Todaka A, Tomita H, Tsushima T, Taniguchi H, Hamauchi S. Comparison of combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin regimen administered every 2 or 4 weeks in pretreated patients with unresectable or recurrent gastric cancer: retrospective analysis. *Int J Clin Oncol.* 15(3): 287-93, 2010
- 2) Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, Matsuoka M, Ono H, Boku N, Nishimura T. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol.* 95(2):240-4, 2010
- 3) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Fukutomi A, Onozawa Y. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 13(4): 245-50, 2010
- 4) Hironaka S, Yamazaki K, Taku K, Yokota T, Shitara K, Kojima T, Ueda S, Machida N, Muro K, Boku N. Phase I Study of Docetaxel, Cisplatin and

S-1 in Patients with Advanced  
Gastric Cancer. Jpn J Clin Oncol.  
40(11): 1014-20, 2010

## 2. 学会発表

- 1) 澤井寛明 山崎健太郎 朴成和 船越太郎 濱内諭 谷口浩也 對馬隆浩 戸高明子 町田望 多久桂成 安井博史 福富晃 小野澤祐輔、高齢者切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法の検討、第48回日本癌治療学会、2010

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

高齢者がん治療アルゴリズム開発のためのガイドポスト・データベースの構築と必須情報及びその推定モデルの策定に関する研究  
(肺がん内科治療戦略モデルの策定と患者情報・検体の収集及び解析)

研究分担者 大江裕一郎 国立がん研究センター東病院呼吸器腫瘍科 呼吸器内科長

**研究要旨** 高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、III期およびIV期の肺がん症例136例から、後ろ向きに臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報を収集を行った。さらに、2011年1月28日現在、前向き研究に65例、遺伝子ゲノム解析研究に55例の登録を行った。それぞれ120例、60例を目標に登録をすすめる予定である。

**A. 研究目的**

高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、今後展開されるべき多様な臨床試験の証明仮説の設定、対象症例の決定などに資する基盤情報のデータベースを構築し、様々な治療の可能性と限界を明らかにするとともに、臓器予備能、治療リスク、治療効果の初期推定モデルの確立を目指す。

**B. 研究方法**

III期およびIV期の肺がん症例を対象に、1) 後ろ向き、前向きに、臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築し、2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者及び高齢者がん症例の生理的特性、高齢者腫瘍の特性、治療応答特性を策定し、3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立する。

(倫理面への配慮)

本研究における患者調査においては、症例報告書等における対象被験者の記載は被験者識別コードで特定し、第三者であるデータセンターならびに中央事務局では患者個人を識別できないようにしている。さらに前向き研究および遺伝子解析研究では文書による同意を取得する。

**C. 研究結果**

後ろ向き研究が、2009年12月7日付けで、国立がんセンター倫理審査委員会より承認された。2002年9月1日から2005年8月31日までに、治療を行った肺がん症例を、年齢(40歳~64歳、65歳~74歳、75歳~79歳、80歳以上)、性別(男性・女性)、病期(III期・IV期)毎の16グループより各10例を登録する予定で症例のリストアップを行った。40歳~64歳、65歳~74歳、75歳~79歳のグループは予定通り各グループ40例の登録を完了した。しかし、80歳以上のグループでは症例数が少なく、III期男性8例、III期女



性4例、IV期男性4例、IV期女性1例の計17例のみの登録にとどまった。

2010年9月より前向き研究および遺伝子ゲノム解析研究の登録を開始した。

2011年1月28日現在、前向き研究には、40-64歳18例、65-74歳30例、75-79歳13例、80歳以上4例の計65例が登録されている。各年齢グループ30例ずつの合計120例を目標に登録を継続する予定である。遺伝子ゲノム研究には、40-64歳18例、65-74歳20例、75歳以上17例の計55例が登録されている。各年齢グループ20例ずつの合計60例を目標に登録を継続する予定である。

#### D. 考察

治療法の進歩や高齢化が急速に進行していることもあり現在では80歳以上の肺癌患者に対して治療を施すことも稀ではないが、後ろ向き研究の対象期間である2002年9月1日から2005年8月31日当時は治療目的に入院する80歳以上の肺癌患者は極少数であった。同様に前向き研究でも、2011年1月28日現在、80歳以上の高齢者の登録は4例にとどまっております。治療対象となる80歳以上の患者が極めて少ないことが明らかとなった。

#### E. 結論

本研究により高齢者のがん治療アルゴリズムが構築されれば、高齢者に対してより効果的、安全かつ経済的ながん治療が提供できると期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tanai C, Yamamoto N, Ohe Y,

Takahashi T, Kunitoh H, Murakami H, Yamamoto N, Nakamura Y, Nokihara H, Shukuya T, Baldwin JR, Koshiji M, Tamura T. A phase I study of enzastaurin combined with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7: 1068-1074, 2010.

- 2) Ichinose Y, Seto T, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamada Y, Takeda K, Saijo N, Hotta T. Randomized phase 2 dose-finding study of weekly administration of darbepoetin alpha in anemic patients with lung or ovarian cancer receiving multicycle platinum-containing chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 40: 521-529, 2010.
- 3) Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 70: 222-233, 2010.
- 4) Yoh K, Kenmotsu H, Yamaguchi Y, Kubota K, Ohmatsu H, Goto K, Niho S, Ohe Y, Saijo N, Nishiwaki Y. Severe interstitial lung disease associated with amrubicin treatment. *J Thorac Oncol* 9: 1435-1438, 2010.
- 5) Saijo N, Fukuoka M, Thongprasert S, Ichinose Y, Mitsudomi T, Mok TS, Ohe Y, Park K, Wu YL. Lung cancer

- working group report. Jpn J Clin Oncol 40 (Suppl 1): i7-12, 2010.
- 6) Shiraishi K, Kohno T, Tanai C, Goto Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Tsuta K, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Ohe Y, Tamura T, Yokota J, Kunitoh H. Association of DNA Repair Gene Polymorphisms With Response to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28: 4945-4952, 2010.
- 7) Sato Y, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Minami H, Laird NM, Katori N, Saito Y, Ohnami S, Sakamoto H, Sawada J, Saijo N, Yoshida T, Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. J Thorac Oncol 6: 132-138, 2011.
- 8) Saito Y, Yamamoto N, Katori N, Maekawa K, Fukushima-Uesaka H, Sugimoto D, Kurose K, Sai K, Kaniwa N, Sawada JI, Kunitoh H, Ohe Y, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H, Tamura T. Genetic polymorphisms and haplotypes of POR encoding cytochrome P450 oxidoreductase in a Japanese population. Drug Metab Pharmacokinet. 2010 Nov 12. [Epub ahead of print]
- 9) Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Ohe Y, Nishiwaki Y. Clinical Outcome of Small Cell Lung Cancer with Pericardial Effusion but without Distant Metastasis. J Thorac Oncol. 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 10) 大江裕一郎. 癌化学療法の基本理念と副作用. 臨床泌尿器科 64: 455-459, 2010.
- 11) 山根由紀、大江裕一郎. ペメトレキセド. PharmaMedica 28: 17-21, 2010.
- 12) 堀之内秀仁、大江裕一郎. 承認済および臨床試験中の分子標的治療薬小分子物質 mTOR 阻害薬. 西條長宏編. インフォームドコンセントのための図説シリーズ 分子標的治療薬. 医薬ジャーナル社、大阪、pp106-109, 2010
- 13) 嶋田善久、大江裕一郎. IP 療法は初回化学療法の標準治療とみなしうるか? 西條長宏監修. EBM がん化学療法・分子標的治療法. 中外医学社、東京、pp242-245, 2010
- 14) 塩澤利博、大江裕一郎. 非小細胞肺がんの維持化学療法. 永井厚志ほか編. Annual Review 呼吸器. 中外医学社、東京、pp256-261, 2010

## 2. 学会発表

- 1) 大江裕一郎 (共同企画) 進行期肺癌 維持療法とセカンドライン以降 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 京都 2010 年 4 月
- 2) Ohe Y. et al. Safety and Efficacy Trial of Cisplatin (P) with Vinorelbine (V) Followed by Gefitinib (G) and Concurrent Thoracic Radiotherapy (TRT) for Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC). Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0402 American Society of Clinical

Oncology Annual Meeting

Chicago June, 2010

- 3) 大江裕一郎 (パネルディスカッション) 腫瘍学教育の現状と展望 医学教育モデル・コア・カリキュラムと卒後教育カリキュラム  
第42回日本医学教育学会大会  
東京 2010年7月
- 4) Histology in NSCLC Treatment The 13th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology (Beijing) 2010年9月17日
- 5) 大江裕一郎 (シンポジウム) 非小細胞肺癌に対する分子標的治療の新展開  
第48回日本癌治療学会総会  
京都 2010年10月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

大腸がん内科療法治療戦略モデルの策定及び非がん患者（対照群）の情報・検体収集及び解析

研究分担者 中森 正二（国立病院機構大阪医療センター 統括診療部長）

**研究要旨** 医療保健上また医療経済上きわめて重要となった高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を目的とし、今後展開されるべき多様な臨床試験の証明仮説の設定、対象症例の決定などに資する基盤情報のデータベース（ガイドポスト・データベース）を構築し、様々な治療の可能性と限界を明らかにし、臓器予備能、治療リスク、治療効果の初期推定モデルの確立をめざすために、後ろ向き研究により、研究臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報を収集できるよう、倫理委員会に代わる院内受託研究審査委員会の承認のもと、5年以上の経過観察が可能であった非がん患者の臨床データを収集した。

**A. 研究目的**

高齢化社会の到来、高齢者医療費の高騰により、医療保健上また医療経済上きわめて重要となった高齢者のがん治療アルゴリズムの構築を大目的とし、今後展開されるべき多様な臨床試験の証明仮説の設定、対象症例の決定などに資する基盤情報のデータベース（ガイドポスト・データベース）を構築し、様々な治療の可能性と限界を明らかにするとともに、臓器予備能、治療リスク、治療効果の初期推定モデルの確立をめざす。

**B. 研究方法**

- 1) 後ろ向きに、臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報、及びゲノム・遺伝子解析情報を収集してデータベースを構築する。
- 2) 年齢階層別比較研究などを通じて、高齢者症例の生理的特性、治療応答特性を策定する。
- 3) 有効な治療の候補、臓器予備能、治療リスク、効果の推定初期モデルを確立す

る。

情報収集は、後ろ向きに、2002年9月から2005年の8月までの非がん症例960例を目標とし、臨床情報に関しては、包括的的老人病評価や高齢者総合機能評価情報も可能な限り収集する。

**（倫理面への配慮）**

本研究は、疫学、ゲノム疫学、ゲノム薬理学的解析によって構成されることから「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守し、研究計画については、施設の倫理委員会に代わる受託研究審査委員会における承認を得た。

**C. 研究結果**

倫理委員会に代わる施設内受託研究審査委員会に研究計画書を提出、平成21年11月4日に迅速審査にて、研究計画の承認を得た。その後、院内外来受付に公示文書を掲示し、電子カルテシステムから、2002年9月から2005年の8月まで外来受診患者960名を無作為に抽出し、病名、治療法、治療応答性、臓器予備能を調査