

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。われわれは、K-ras 変異陰性の若年結腸癌は予後良好なサブグループであり(全体の約10%にあたる)、これらを除く通常の大腸癌(いわゆる高齢者の大腸癌)ではK-ras 変異が治療標的であると考えた。

そこで2011年はK-ras 変異を遺伝子組み換えで取り除いた大腸癌細胞株を用いて基礎実験を行った。

通常の大腸癌の最も特徴的である肝転移再発について、その原因遺伝子と考えられているPRL-3 遺伝子についてK-ras 変異との関係について調べた。K-ras 抑制剤は物理的に開発不可能ということが知られており、下流の重要標的分子の同定とその臨床応用は急務である。

臨床的検討としてはPRL-3 発現は大腸癌のリンパ節転移と強い関係にあることをこれまでに示してきたが(Hatate et al, *Oncol Rep*, 2008)、今回その関係は遺伝子増幅解析によっても支持された。

つまり、Stage II までの大腸癌ではPRL-3 遺伝子増幅が10%程度しか見られないのに対して、Stage III 大腸癌では35%に遺伝子増幅が認められ、大腸癌のリンパ節転移の機序を説明する変化として大きな役割を果たしていると考えられた。一方、基礎的検討の結果K-ras 変異によってPRL-3 遺伝子発現が著しく亢進し癌の転移能を向上させることが示唆されている。われわれは、胃癌および食道癌でPRL-3 遺伝子抑制が劇的に浸潤転移能を抑制することを発表しているため(Ooki A et al, *Int J Cancer*, 2010, Ooki A et al, *BMC Cancer*, 2011)、今後はPRL-3 inhibitor による転移大腸癌の抑制実験を行い治療標的としての可能性を追求する。

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。

高齢大腸癌の新規治療としてPRL-3 分子を用いたPreclinical Studyを進め今後ノモグラム作成で得られるリスクに応じて治療選択を行えるようにしたい。

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

健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katoh H, Yamashita K, Sato T, Ozawa H, Nakamura T, Watanabe M: Prognostic significance of peritoneal tumour cells identified at surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(7): 769-777.
- 2) Kikuchi M, Mikami T, Sato T, Tokuyama W, Araki K, Watanabe M, Saigenji K, Okayasu I: High Ki67, Bax, and thymidylate synthase expression well correlates with response to chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancers: proposal of a logistic model for prediction. *Br J Cancer* 2009; 101(1): 116-123.
- 3) Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M.

- Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15(1): 120-129. Epub 2010 Nov 18.
- 4) Onozato W, Yamashita K, Yamashita K, Kuba T, Katoh H, Nakamura T, Sato T, Ihara A, Okayasu I, Watanabe M. Genetic alterations of *K-ras* may reflect prognosis in stage III colon cancer patients below 60 years of age. *J Surg Oncol* 2011; 103(1): 25-33.
 - 5) Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Waraya M, Kawamata H, Nishimiya H, Nakamura K, Watanabe M. Therapeutic potential of PRL-3 targeting and clinical significance of *PRL-3* genomic amplification in gastric cancer. *BMC Cancer* 2011 Apr 6; 11: 122.
- ## 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) . 69th Annual Meeting of Jpn Cancer Assoc, 2010, Osaka.
 - 2) 中村隆俊, 小野里航, 佐藤武郎, 池田篤, 内藤正規, 小倉直人, 大木暁, 渡邊昌彦: 高齢者腹腔鏡下結腸癌手術の腫瘍学的アウトカムの検討(64歳以下と75歳以上の比較). 第53回日本消化器病学会大会, 2011, 福岡, (日本消化器病学会雑誌 108 巻臨時増刊号 A872 頁, 2011.09)
 - 3) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小野里航, 小倉直人, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移症例に対する治療アルゴリズムの妥当性の検討: 第66回日本消化器外科学会総会, 2011, 名古屋, (日本消化器外科学会雑誌 66 回, 351 頁, 2011.07)
 - 4) 池田篤, 佐藤武郎, 小倉直人, 内藤正規, 筒井敦子, 三浦啓寿, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 右側結腸癌の標準術式 OS・HALS・LAC より安全な領域リンパ節の完全郭清をめざして 術前血管走行の評価: 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 612 頁, 2011.09)
 - 5) 内藤正規, 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓寿, 池田篤, 佐藤武郎, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 横行結腸癌の鏡視下手術当院における横行結腸癌に対する腹腔鏡下手術の現状. 第66回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 604 頁, 2011.09)
 - 6) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 腹腔鏡下結腸癌手術の術後合併症および長期予後の検討: 第24回日本内視鏡外科学会総会, 2011, 大阪, (日本内視鏡外科学会雑誌 16 巻 7 号 334 頁, 2011)
 - 7) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移に対する至適治療法の検討. 第111回日本外科学会定期学術集会, 2011, 紙上開催, 日本外科学会雑誌 112 巻臨増 1-2 , 726 頁, 2011.05)
 - 8) Sato T, Nakamura T, Naito M, Ogura

- N, Ikeda A, Ooki A, Onozato W, Watanabe M: Two cases of unresectable colorectal cancer with long-term survival treated by UFT/CPT11. International Surgical Week, 2011, Japan, (World J Surg. 2011 ; 35: S157. 2011)
- 9) Nakamura T, Onozato W, Watanabe M: Laparoscopic surgery for colon cancer in obese patients: a case-matched control study. International Surgical Week, 2011, Japan, (World J Surg. 2011 ; 35: S151. 2011)
- 10) Suzuki O, Murata K, Fukunaga M, Takemoto H, Ohue M, Ikeda R, Wada S, Eguchi H, Tomita N, Watanabe M, Ishida H, Nishiyama M: Exploration for possible predictive biomarkers for individual response to mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. 102nd Annual Meeting of Am. Assoc. Cancer Res., Orlando, FL, USA, 2011. 4. 5.
- 11) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 大木暁, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略の検討. 日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 4 号 261 頁, 2011. 04
- 12) 中村隆俊, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 内藤正規, 池田篤, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 高齢者腹腔鏡下結腸癌手術の腫瘍学的アウトカムの検討 (64 歳以下と 75 歳以上の比較). 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011, 名古屋, (日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 565 頁, 2011. 09)
- 13) 佐藤武郎, 内藤正規, 池田篤, 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓壽, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略. 第 49 回日本癌治療学会学術集会, 2011, 名古屋, (日本癌治療学会誌 46 巻 2 号 497 頁, 2011. 09)
- 14) 小倉直人, 筒井敦子, 三浦啓寿, 内藤正規, 池田篤, 中村隆俊, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 大腸癌肝転移の治療戦略. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 704 頁, 2011. 09)
- 15) 筒井敦子, 中村隆俊, 三浦啓寿, 佐藤武郎, 池田篤, 内藤正規, 小倉直人, 渡邊昌彦: 維持透析中の大腸癌患者における腹腔鏡下手術の検討. 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2011, 東京, (日本大腸肛門病学会雑誌 64 巻 9 号 726 頁, 2011. 09)
- 16) 佐藤武郎, 内藤正規, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 中村隆俊, 大木暁, 渡邊昌彦: 大腸癌同時性肝転移に対する治療戦略. 第 66 回日本消化器外科学会総会, 2011, 名古屋, 503 頁, 2011. 07)
- 17) 内藤正規, 佐藤武郎, 池田篤, 小倉直人, 三浦啓寿, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 大腸癌腹膜転移症例における治療成績の検討～適切な治療戦略の確立を目指して～. 第 76 回大腸癌研究会, 2012, 栃木

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

特記なし

平成 21～23 年度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）
総合分担研究報告書

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)

平成 21～22 年度研究分担者 光富徹哉、愛知県がんセンター中央病院、胸部外科部長

平成 23 年度研究分担者 伊藤志門、愛知県がんセンター中央病院、呼吸器外科医長

研究要旨

高齢者肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするため分子遺伝学的、臨床病理学的な側面からの後ろ向き研究を行った。また、高齢者肺癌の非切除症例と切除症例の予後比較を行い外科的切除の意義を検討した。さらに臨床病理学的背景を補正することで高齢者肺癌の生物学的悪性度を検討した。その結果、高齢者の肺癌の特徴として男性優位、喫煙者有意、KRAS 変異が多く、ALK, HER2 変異が少ないことがあげられた。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 ($P < 0.0001$)。I-II 期に限っても生存に有意差を認め、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では手術だけが予後に影響していた。術後無再発期間における高齢者群のハザード比は 1.24 (95%信頼区間 0.78–1.96, $p = 0.36$) であり、非高齢者との間に有意差を認めなかったが、高齢者群の臨床病理学的特徴である、性別、喫煙歴、病理病期、組織型の因子について多変量解析を用いて調整したところ、術後無再発生存期間における高齢者群のハザード比は 1.93 (95%信頼区間 1.18–3.16, $p = 0.0089$) となった。同様の臨床背景を有する非小細胞肺癌であっても、高齢者では生物学的悪性度がより高い可能性が示された。以上の検討から高齢者の肺癌には男性、喫煙者が多いという共通した特徴があり、生物学的には不良である可能性もあることから、手術療法を原則とした治療が推奨される。

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、これまでに分子遺伝学的、臨床病理学的な側面から後ろ向き解析によって検討してきた。過去 3 年間の研究結果を総括する。

B. 研究方法

平成 21 年度の研究：手術症例 345 例を年齢別に層別化し、臨床病理学的事項、および EGFR, KRAS, HER2, TP53, ALK 遺

伝子変異頻度について検討した。

平成 22 年度の研究：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。

平成 23 年度の研究：術後補助化学療法の影響のない 1995–2001 年に肺葉切除術以上の根治術を受けた非小細胞肺癌患者 (75 歳以上 44 名、65 歳未満 305 名) を対象にして、高齢者肺がんの生物学的悪性度について後方視的に検討した。

(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。また、遺伝子解析に関しては以前から検体の研究目的の使用について包括的同意を取得している。

C. 研究結果

詳しい結果に関しては過去の報告を参照いただきたい。平成 21 年度の研究では、年齢層を 5 つに分けて、組織学的分布との関連をみると、いずれの年齢群でも 80%以上は腺癌であった。扁平上皮癌は全例 50 才以上であったが、75 才未満が 20/21 であった。喫煙状況との関係では、65 才未満では非喫煙者が半数以上であるのに対して、65-74 才では 43.8%，75-84 才では 45.9%であった。

病理病期と各年齢群に関連は認めなかった。全例での検討はではないが、各年齢群別の遺伝子変異頻度を表に示す。

(表 1)

表 1：層別化した年齢と遺伝子変異頻度

年齢	KRAS	EGFR	HER2	ALK	TP53
N	314	343	109	345	326
全体	12%	44%	4%	3%	31%
-50	5%	26%	22%	0%	33%
51-64	11%	47%	2%	5%	33%
65-74	13%	44%	2%	1%	30%
75-84	17%	41%	0%	0%	24%

ALK, HER2 遺伝子変異頻度は少ないが、これらの遺伝子変異は若年者に多く、KRAS 遺伝子変異は年齢と共に頻度が増す傾向にあった。EGFR は 50 才未満の症例には少なく、TP53 は 75 才以上の症例に少ない傾向があった。

平成 22 年度の研究では、非小細胞肺癌んで治療を受ける 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に増加していた(図 1)。

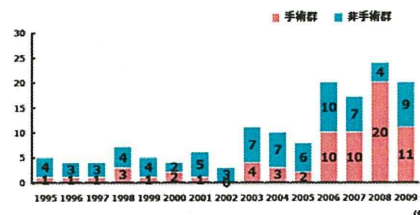


図 1. 当院における80歳以上高齢者非小細胞肺癌の年次別推移 (1995~2009年)

臨床背景因子では、手術例に女性が有意に多く、より進行した病期の患者が非手術例に有意に多かった。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、腺癌がもっとも多かった。

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。

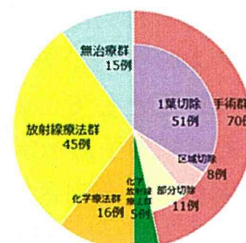


図 2. 80歳以上非小細胞肺癌症例の治療法

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。

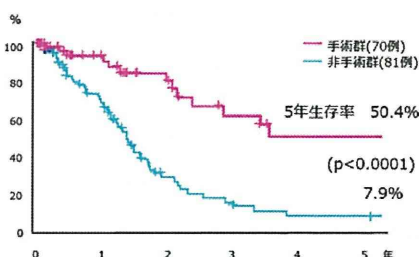


図3. 手術の有無別にみた全生存曲線 (全症例)

病期 I-II 期に限った集団でも手術群、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(図4)。

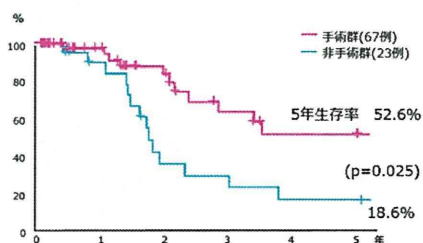


図4. 手術の有無別にみた全生存曲線 (臨床病期 I+II期)

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。この集団において 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すると予後に有意に影響していたのは、手術の有無であった。

平成 23 年度の研究では、臨床病理学的には、高齢者群において男性 (77%)、喫煙者 (67%)、扁平上皮癌 (27%) の割合が多い傾向にあった。病理病期は、非高齢者群でより進行した病期の患者が多かった。術後無再発生存期間の検討で

は、単変量解析では高齢者群のハザード比は 1.24 (95%信頼区間 0.78-1.96, $p=0.36$) であり、両群間に有意差を認めなかった。しかし、上述の通り高齢者群と若年者群では患者背景に大きな差異があるため、これらの因子について多変量解析を用いて調整したところ、術後無再発生存期間における高齢者群のハザード比は 1.93 (95%信頼区間 1.18-3.16, $p = 0.0089$) となった (表 2)。

表2. 患者背景で調整した術後無再発期間

患者背景	術後無再発期間		
	ハザード比	95% 信頼区間	p値
年齢			
高齢者 vs 非高齢者	1.93	1.18-3.16	0.0089
性別			
女性 vs 男性	1.06	0.65-1.73	0.81
喫煙歴			
喫煙 vs 非喫煙	0.84	0.51-1.38	0.49
病理病期			
IA vs III, IV	0.10	0.05-0.18	< 0.0001
IB vs III, IV	0.17	0.11-0.25	< 0.0001
II vs III, IV	0.32	0.21-0.49	< 0.0001
組織型			
非扁平上皮癌 vs 扁平上皮癌	1.51	0.95-2.38	0.08

D. 考察

今回の解析に用いた集団はかならずしも連続手術症例ではなく後ろ向き研究であるため潜在的にバイアスがかかっている可能性はある。

しかしながら、病理学的、遺伝子学的には年齢を反映するいくつかの興味深い特性が浮かび上がってきたといえる。若年者側に女性、EGFR 変異、非喫煙、腺癌が多い傾向にあり、逆に KRAS、喫煙、非腺癌などは高齢者に多い傾向があった。

治療に関しては、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。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。

一方で男性の割合が高い・扁平上皮癌の割合が高い、といった高齢者非小細胞肺癌手術例の特徴を調整したところ、高齢者肺癌の生物学的悪性度は、非高齢者より高いという結果が得られた。もちろん、高齢者では免疫力の低下などのため、癌細胞の増殖を抑制する力が低下しておりこのような結果が得られた可能性も否定はできないが、高齢者非小細胞肺癌は、非高齢者と比してより早く進行をきたす今回の検討により、高齢者非小細胞肺癌手術例は、非高齢者と比較して、その患者背景が異なることが明らかとなった。この原因として、第一に、手術症例選択におけるバイアスが挙げられる。高齢者群では、病理病期 I 期の割合が高く、非高齢者であれば手術治療が考慮されるであろう進行肺癌であっても、高齢による合併症リスクの増加などを理由に、手術適応外とされた可能性がある。

しかし、男性の割合が高い・扁平上皮癌の割合が高い、といった高齢者非小細胞肺癌手術例の特徴は、この手術症例選択バイアスでは説明ができない。このため、このような臨床的特徴は、高齢者非小細胞肺癌本来の特徴と考えられる。今回の検討において、このような患者背景を調整した上で、高齢者非小細胞肺癌の生物学的悪性度は、非高齢者より高いという結果が得られた。もちろん、高齢者では免疫力の低下などのため、癌細胞の増殖を抑制する力が低下しておりこのような結果が得られた可能性も否定はできないが、いずれにせよ、高齢者非

小細胞肺癌は、非高齢者と比してより早く進行をきたす可能性が示された。高齢者非小細胞肺癌において、全身状態を考慮しながらの積極的な治療が、患者予後を大きく改善する可能性がある。

ただ、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。今後の他施設での検討や、実際の治療結果も含めた大規模な症例の蓄積およびその解析、すなわち本研究班全体の結果が期待される。

E. 結論

高齢者の肺癌は、非高齢者とは臨床病理学的背景が異なるため、より適切な患者選択がおこないつつ外科切除を第一とした治療戦略が有用である。

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) Tomida S, Takeuchi T, Shimada Y, Arima C, Matsuo K, Mitsudomi T, Yatabe Y, Takahashi T: Relapse-related molecular signature in lung adenocarcinomas identifies patients with dismal prognosis. J Clin Oncol 2009; 27(17): 2793-2799.
- 2) Varella-Garcia M, Mitsudomi T, Yatabe Y, et al.: EGFR and HER2 genomic gain in recurrent non-small cell lung cancer after surgery: impact on outcome to treatment with gefitinib and association with EGFR and KRAS mutations in a Japanese cohort. J

- Thorac Oncol 2009; 4: 318-325.
- 3) Mitsudomi T, Yatabe Y: Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: *EGFR* gene and cancer. FEBS J 2009; 277(2): 301-308.
 - 4) 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 2010; 5: 1859-1861.
 - 5) 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 2010; 29: 49-60.
 - 6) 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 2010; 16: 5489-5498.
 - 7) 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 2010; 11: 121-128.
 - 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 2010; 16: 3349-3355.
 - 9) 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 2010; 363: 1734-1739.
 - 10) Kaneda M, Yokoi K, Ito S, Niwa H, Takao M, Kondo R, Arimura T, Saito Y. The value of pleural lavage cytology examined during surgery for primary lung cancer. Eur J Cardiothoracic Surg 2012 Jan 4. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
なし
- 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
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（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 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 教授

研究要旨：本研究班の後ろ向き研究に胃癌 54 例、大腸癌 48 例を登録しデータを提供したが、前向き研究は倫理審査委員会で承認されず参加できなかった。施設内の検討では、比較試験により切除不能再発胃癌に対する標準治療となった S-1+CDDP 併用療法の S-1 単独療法に対する上乗せ効果は小さく（全生存期間のハザード比 0.98）、非高齢者よりも血液毒性が強かった。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、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。80 歳以上の超高齢者の化学療法の実態を調査したところ、腫瘍内科が治療方針決定に関与した抗がん剤治療歴のない切除不能・再発消化器がん症例は 38 例のうち、18 人に対して化学療法が施行され（Cx 群）、20 人は best supportive care が選択された（BSC 群）。患者背景では、Performance Status (PS) 2 以上は Cx 群 vs BSC 群で 11% vs 35%、重篤な合併症を有する患者は 28% vs 60%であった。Cx 群において、標準の治療レジメンで開始した患者は 11%(2 人)であり、89%(9 人)の患者では初回治療から減量されていた。Cx 群での治療中止理由は、原病増悪 50%、有害事象 50%であった。治療開始後 30 日以内の中止を 42%に認め、そのうち 80%は有害事象によるものであった。

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。

- 当研究班の研究に参加する。
- 当院における切除不能・再発胃癌を有する高齢者において、S-1 療法と S-1+CDDP 療法の効果毒性を検討し、SPIRITS 試験と比較した。
- 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

B. 研究方法

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。
- 抗がん剤治療歴のない 80 歳以上の切除不能・再発消化器がん患者 38 例において、化学療法を選択した症例と選択しなかった症例の患者背景を比較し、化学療法施行例での臨床経過を検討する。

(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いる。自施設の後ろ向き検討も同様の手順にて行った。

後ろ向き研究であるため、患者への介入研究ではなく、個人情報取り扱いには十分注意している

C. 研究結果

当研究班の後ろ向き研究に対して 2002 年 9 月 1 日より 2005 年 8 月 31 日までに胃癌、大腸癌症例のうち、40 歳以上 65 歳未満 227 例、65 歳以上 75 歳未満 173 例、75 歳以上 80 歳未満 32 例、80 歳以上 4 例が当院にて初回化学療法を施行されているが、このうち適格規準を満たす本研究班の後ろ向き研究に胃癌 54 例、大腸癌 48 例を登録しデータを提供した。遺伝子研究を伴う前向き研究は倫理審査委員会にて承認が得られなかった。

静岡県立静岡がんセンターにて化学療法を施行した 70 歳以上の切除不能・再発胃癌症例 (S-1 単独療法 37 例、S-1+CDDP 療法 21 例) の後ろ向き検討では、70 歳以上の高齢者が 17% しか含まれていない SPIRITS 試験と比較して、S-1+CDDP 併用療法の S-1 単独療法に対する上乗せ効果が小さく (背景因子を調整した多変量解

析によるハザード比 0.98)、S-1+CDDP 併用療法の血液毒性が高度であった (grade 3 以上の白血球減少 33%、貧血 43%)。一方、S-1 単独療法の毒性には大きな差はなかった。

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) とも不良であった。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。

聖マリアンナ医科大学の腫瘍内科医が治療方針決定にかかわった抗がん剤治療歴のない 80 歳以上の超高齢者 38 例のうち、18 例に化学療法が施行され (Cx 群)、20 例で Best Supportive Care が選択された (BSC 群)。患者背景 (Cx/BSC) は、原発巣として食道/胃/大腸/胆/膵/その他が 1/5/1/3/7/1 および 3/7/4/2/1/3 であり、performance status 0/1/2/>3 が 16/2/0 および 13/0/7、重篤な合併症の有/無は、5/13 および 12/8 であった。Cx 群におい

てそれぞれの臓器に対する標準治療が50%に選択されたが、他の50%では胃癌に対するS-1単独療法や胆道癌に対するgemcitabine単独療法など、標準的なプラチナ製剤を使用されていなかった。また、標準用量を用いた症例は2例のみであった。治療が中止された12例中、原病増悪によるものが6例、有害事象によるものが6例であったが、重篤でないにもかかわらず有害事象中止の4例が化学療法開始から30日以内の中止であった。さらに、2次化学療法が施行された症例は2例のみであった。

D. 考察

SPIRITS試験のサブセット解析においても70歳以上ではS-1+CDDP併用療法のS-1単独療法に対するハザード比は0.95であり、自施設の結果と同様であり、高齢者では毒性が強いことが確認された。一方、S-1単独療法の毒性は、高齢者と非高齢者で大きな差がなく、S-1+CDDP併用療法およびS-1単独療法のメリットとデメリットのバランスが、高齢者と非高齢者で異なることが示唆された。

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。

超高齢者における化学療法治療は、PS、重篤な合併症の有無などを考慮して施行されており、レジメン、用量、スケジュールは多くの症例で慎重に選択、調整されていたにもかかわらず、治療継続性に問題があると考えられる。

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。治療選択に際し、十分な情報量をもとにした説明と治療に対する理解が重要であると思われる。

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) Koizumi W, Boku N, Yamaguchi K, Miyata Y, Sawaki A, Kato T, Toh Y, Hyodo I, Nishina T, Furuhashi T, Miyashita K, Okada Y: Phase II study of S-1 plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009 Oct 14. [Epub ahead of print]
- 2) Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, Koizumi W, Saito H, Yamaguchi K, Takiuchi H, Nasu J, Ohtsu A, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group: Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1063-1069.
- 3) Shimoyama R, Yasui H, Boku N, Onozawa Y, Hironaka S, Fukutomi A, Yamazaki K, Taku K, Kojima T, Machida N, Todaka A, Tomita H, Sakamoto T, Tsushima T: Weekly paclitaxel for heavily treated advanced or recurrent gastric

- cancer refractory to fluorouracil, irinotecan, and cisplatin. *Gastric Cancer* 2009; 12(4): 206-211.
- 4) 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* 2010; 13(4): 245-250.
- 5) Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011; 29(6): 1449-1458.
- 6) Hamaguchi T, Shirao K, Ohtsu A, Hyodo I, Arai Y, Takiuchi H, Fujii H, Yoshida M, Saito H, Denda T, Koizumi W, Iwase H, Boku N; Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group. A phase II study of biweekly mitomycin C and irinotecan combination therapy in patients with fluoropyrimidine-resistant advanced gastric cancer: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0109-DI Trial). *Gastric Cancer* 2011; 14(3): 226-233.
- 7) Satoh T, Yamaguchi K, Boku N, Okamoto W, Shimamura T, Yamazaki K, Shi X, Mishima H. Phase I results from a two-part Phase I/II study of cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2011 May 25. [Epub ahead of print]
- 8) Izawa N, Wu W, Sato K, Nishikawa H, Kato A, Boku N, Itoh F, Ohta T. HERC2 interacts with Claspin and regulates DNA origin firing and replication fork progression. *Cancer Res* 2011; 71(17): 5621-5625.
- 9) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Machida N, Yamazaki K, Yasui H, Fukutomi A, Todaka A, Taniguchi H, Onozawa Y, Taku K. Comparison of safety and efficacy of S-1 monotherapy and S-1 plus cisplatin therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 10) Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, Hatake K, Ohtsu A. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer* 2011 Dec 17. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
- 1) Tsushima T, Hironaka S, Boku N, Onozawa Y, Fukutomi A, Yamazaki K, Yasui H, Taku K, Machida N. Safety and Efficacy of S-1 and S-1 plus

Cisplatin for Elderly Patients
with Advanced Gastric Cancer.
Gastrointestinal Cancers
Symposium, Abstract #109, 2010

- 2) 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 of 検討、第 48 回日本癌治療学会、2010
- 3) 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学、伊澤直樹、中島貴子、水上拓郎、堀江良樹、平川麻美、津田享志、新井達広、朴成和、高齢者に対する化学療法の実態、2012 年日本臨床腫瘍学会総会に抄録提出

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

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 副院長

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 期の肺がん症例を対象に、後ろ向き研究、前向き研究、遺伝子ゲノム解析研究を実施し臨床情報、疫学的調査による社会・生活情報を収集した。後ろ向き研究に 136 例、前向き研究に 79 例、遺伝子ゲノム解析研究に 60 例の登録を行った。

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 3 月 31 日までに前向き研究には、40-64 歳 27 例、65-74 歳 30 例、75-79 歳 17 例、80 歳以上 5 例の計 79 例が登録さ

れた。遺伝子ゲノム研究には、40-64歳 18例、65-74歳 20例、75歳以上 22例の計 60例が登録された。

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歳以上の肺がん患者に対して治療を施すことも以前よりは増加している。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歳以上の肺がん患者は極少数であった。同様に前向き研究でも、2011年3月31日までに80歳以上の高齢者の登録は5例にとどまっており、治療対象となる80歳以上の患者が依然として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

健康被害はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito Y, Sai K, Maekawa K, Kaniwa N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Sawada JI: Close Association of *UGT1A9* IVS1+399C>T with *UGT1A1**28, *6 or *60 Haplotype and its Apparent Influence on SN-38 Glucuronidation in Japanese. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 272-276.
- 2) Kawaishi M, Fujiwara Y, Fukui T, Kato T, Yamada K, Ohe Y, Kunitoh H, Sekine I, Yamamoto N, Nokihara H, Watabe T, Shimoda Y, Arao T, Nishio K, Tamura T, Koizumi F: Circulating endothelial cells in non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 208-213.
- 3) Tatewaki N, Maekawa K, Katori N, Kurose K, Kaniwa N, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Nokihara H, Sekine I, Tamura T, Yoshida T, Saijo N, Saito Y, Sawada J: Genetic variations and haplotype structures of the glutathione *S*-transferase genes, *GSTT1* and *GSTM1*, in a Japanese patient population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 118-126.
- 4) Yamamoto N, Tamura T, Kurata T, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Ohe Y, Saijo N: A dose-finding and pharmacokinetic study of nedaplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65: 79-88.
- 5) Gandara DR, Kawaguchi T, Crowley J, Moon J, Furuse K, Kawahara M, Teramukai S, Ohe Y, Kubota K, Williamson SK, Gautschi O, Lenz HJ, McLeod HL, Lara PN Jr, Coltman CA Jr, Fukuoka M, Saijo N, Fukushima M, Mack PC. Japanese-US Common-Arm Analysis of Paclitaxel Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Model for Assessing

- Population-Related Pharmacogenomics. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3540-3546.
- 6) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
- 7) Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kurose K, Sugiyama E, Katori N, Kaniwa N, Hasegawa R, Hamaguchi T, Eguchi-Nakajima T, Kato K, Yamada Y, Shimada Y, Yoshida T, Yamamoto N, Nokihara H, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Ura T, Saito M, Muro K, Doi T, Fuse N, Yoshino T, Ohtsu A, Saijo N, Matsumura Y, Okuda H, Sawada J: Genetic polymorphisms of copper- and platinum drug-efflux transporters *ATP7A* and *ATP7B* in Japanese cancer patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 565-574.
- 8) Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, Goto K, Ohe Y, Nishiwaki Y, Kuchiba A, Yamamoto S, Hirose H, Oka A, Yanagitani N, Saito R, Inoko H, Yokota J: Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined *HLA-DQA1* and *TERT* genotypes. *Carcinogenesis* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 9) 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* 2010; 28: 4945-4952.
- 10) Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, Yamamoto N, Sekine I, Kubota K, Tamura T. Risk Factors for Treatment-Related Death Associated with Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(1): 177-182
- 11) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte Growth Factor Expression in *EGFR* Mutant Lung Cancer with Intrinsic and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in a Japanese Cohort. *J Thorac Oncol* 2011; 6(12): 2011-2017.
- 12) Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, Itoh Y, Jiang H, Duffield E, McCormack R, Saijo N, Mok T, Fukuoka M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum: From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/

- Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol 2012; 7(1): 115-121.
- 13) Goto Y, Sekine I, Tanioka M, Shibata T, Tanai C, Asahina H, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Kikkawa H, Ohki E, Tamura T. Figitumumab combined with carboplatin and paclitaxel in treatment-naïve Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. Invest New Drugs 2011 Jul 13. [Epub ahead of print]
 - 14) Okamoto I, Yamamoto N, Kubota K, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Yamaya H, Ono K, Nakagawa K. Safety and pharmacokinetic study of nab-paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. Invest New Drugs 2011 May 3. [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
- 1) Ohe Y. et al. Phase III, Randomized, Open-label, First-Line Study of Gefitinib vs Carboplatin/Paclitaxel in Selected Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (IPASS): Evaluation of Recruits in Japan. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 2009.
 - 2) 大江裕一郎 (教育講演) がん治療 Update 支持療法 第47回日本癌治療学会総会 横浜 2009年10月
 - 3) 大江裕一郎 (ワークショップ) 教育セミナー・試験・認定の現状 第47回日本癌治療学会総会 横浜 2009年10月
 - 4) 大江裕一郎 (教育講演) 非小細胞肺癌の薬物療法 第50回日本肺癌学会総会 東京 2009年11月
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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・カリキュラムと卒業教育カリキュラム 第42回日本医学教育学会大会 東京 2010年7月
 - 8) Ohe Y. Histology in NSCLC Treatment The 13th Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology (Beijing) 2010年9月17日
 - 9) 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
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に関する研究
[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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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、臓器予備能を調査収集した。しかしながら、呼吸器障害を持つ対象例については、診療録上の不備が多く目的症例数に達しなかった。

D. 考察

後ろ向き研究であり、研究計画書審査は、倫理指針に基づく、迅速審査で承認を得ることが可能であった。また、患者説明文書も公示文書の提示のみで可能となり、個々の症例で文書を持って説明の上、同意文書を得る必要がなかった。電子カルテシステムは2006年4月からの開始であり、症例の臨床データの収集は、紙カルテを参考にする必要があり、予想より労力が必要となった。また、後ろ向き解析のために、初診5年後の予後に関する調査が不明となる場合も多く、目標の960例を調査するためには、その数倍の症例を調査する必要があった。さらに、診療録は存在しても必要事項の記載が確実にされていない場合もあり、抽出した目標数の960例全例の臨床データの収集は不可能であった。

E. 結論

非がん症例960例の情報の収集がほぼ終了した。

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) Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi

- S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepler G: Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene* 2009; 28(32): 2903-2909.
- 2) Osumi D, Takahashi M, Miyoshi E, Yokoe S, Lee SH, Noda K, Nakamori S, Gu J, Ikeda Y, Kuroki Y, Sengoku K, Ishikawa M, Taniguchi N: Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma WiDr cells. *Cancer Sci* 2009; 100(5): 888-895.
- 3) Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T, Ishi H, Beppu T, Nakamori S, Baba H, Mori M: Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010; 101(2): 293-299.
- 4) Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, Tsukuda K, Doihara H, Miyoshi S, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(4): 911-917.
- 5) Matsubara J, Honda K, Ono M, Sekine S, Tanaka Y, Kobayashi M, Jung G, Sakuma T, Nakamori S, Sata N, Nagai H, Ioka T, Okusaka T, Kosuge T, Tsuchida A, Shimahara M, Yasunami Y, Chiba T, Yamada T. Identification of adipophilin as a potential plasma biomarker for colorectal cancer using label-free quantitative mass spectrometry and

protein microarray. Cancer
Epidemiol Biomarkers Prev 2011;
20(10): 2195-2203.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。