

決定し、現在統一プロトコールを作成中である。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hanada N, Takahata T, Zhou Q, Ye X, Sun R, Itoh J, Ishiguro A, Kijima H, Mimura J, Itoh K, Fukuda S, and Saijo Y. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer. *BMC* **2012**;12:66.
- 2) Takahata T, Itoh J, Satoh T, Ishiguro A, Matsumoto Y, Tanaka S, Saitoh S, Tohno H, Fukuda S, Saijo y, Satata Y. Sequential irinotecan hydrochloride/S-1 for S-1-resistant inoperable gastric cancer: A feasibility study. *Oncology Letters*, **3:89-93, 2012**
- 3) Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Prockop DJ, Nukiwa T. Stromal Cell Derived Stanniocalcin-1 Induces the Warburg Effect to Promote Survival of Injured Lung Cancer Epithelial Cells by Upregulation of Uncoupling Protein 2. *Mol Ther.* **2012;20:417-23**
- 4) Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehirra M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, Saijo Y. Mesenchymal Stromal Cells Promote Tumor Growth Through the Enhancement of Neovascularization. *Mol Med*, **2011;17:579-87**.
- 5) 當麻景章 西條 康夫 新しい肺癌診療：ガイドラインの考え方 カレントセラピー 29:1052, 2011
- 6) 廣瀬千穂、石黒敦、高畑武功、伊東重豪、西條康夫 plasmablastic lymphomaの一例 内科 108:1512-156, 2011

### 2. 学会発表

- 1) 西條康夫、伊東重豪、野呂政子、成田美奈子が  
んサロンを開設して 第9回日本臨床腫瘍学会学術  
集会 横浜、2011

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

がん化学療法プロトコール統一事業

研究分担者 伊藤 薫樹 岩手医科大学 医学部 准教授

研究要旨

東北地方のがん診療連携拠点病院の化学療法の均てん化を多角的に推進することを目的として、がん化学療法プロトコール統一化事業を推進した。平成 23 年度は、化学療法共通プロトコール審査委員会において東北 6 大学病院から 5 大がんと造血器腫瘍（悪性リンパ腫および多発性骨髄腫）に関するレジメンを収集し、標準化レジメンの抽出および標準化案の作成を行った。

A. 事業目的

本研究では、東北地方のがん診療連携拠点病院の化学療法の均てん化を多角的に推進することを目的として、がん化学療法プロトコール統一化事業を行うことを目的とした。この目的を達成するために組織された化学療法共通プロトコール審査委員会を中心に、東北地方の全てのがん診療連携拠点病院が利用できる標準化プロトコールを作成する。本事業から得られた成果は、医療資源の乏しい東北地方におけるがん化学療法の均てん化に大きく寄与するものと期待される。

B. 事業方法

既存の東北がんネットワーク化学療法専門委員会と本研究事業研究者が共同し、昨年度に組織された化学療法共通プロトコール審査委員会を中心に、5 大がんと血液がん（悪性リンパ腫および多発性骨髄腫）のレジメンを東北 6 大学病院から収集し、比較一覧化を行ったあとに、標準化プロトコールを抽出する。さらに制吐療法などの支持療法の標準化も併せて行い、標準化テンプレートを作成する。

（倫理面への配慮）

本事業は倫理委員会等への提出の必要のない事業である。

C. 研究結果

各 6 大学病院から 739 レジメンが提出された。そのうち亜型のプロトコールを除外して 519 レジメンの比較一覧化を行った。最終的に 79 レジメン（肺がん 24、胃がん 9、大腸がん 14、乳がん 19、血液がん 13）が抽出され、現在、がん専門薬剤師と認定看護師によるレジメン標準化案の作成が終了している。次年度は実際の運用に向け、標準化テンプレートを公開予定である。

D. 考察

共通化学療法レジメンの作成と運用を通して、今後の東北地方におけるがん化学療法の均てん化と標準化が促進されるものと期待される。

E. 結論

がん専門の医師、薬剤師、看護師が参加する化学療法共通プロトコール審査委員会により、5 大がんと造血器腫瘍の化学療法および支持療法に関する標準化レジメンが完成に至った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 伊藤薫樹：WHO 分類 2008 に基づく急性混合性白血病の臨床像の解析. 血液内科. 2011, 63(5):614-620.

2) Akagi T, Takahashi N, Yamaguchi K, Ishizawa

K, Murai K, Tajima K, Ikeda K, Kameoka Y, Kameoka J, Ito S, et al. Comparison of long-term clinical outcomes of CHOP chemotherapy between Japanese patients with nodal peripheral T-cell lymphoma and those with diffuse large B-cell lymphoma in the study group of the Tohoku Hematology Forum. J Clin Exp Hematol. 2011. 51(1):29-35.

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤薫樹、他 : Safety and efficacy of lenalidomide in 12 patients with relapsed and refractory multiple myeloma. 第9回日本臨床腫瘍学会総会. 2011年7月.
- 2) 小宅達郎、伊藤薫樹、他 : ダサチニブ治療後の胸水発現例における胸水細胞に関する検討. 第9回日本臨床腫瘍学会総会. 2011年7月.
- 3) 伊藤薫樹、他 : Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma after ASCT. 第73回日本血液学会総会. 2011年10月.
- 4) 菅原健、伊藤薫樹、他 : Safety and efficacy of lenalidomide in 12 patients with relapsed and refractory multiple myeloma. 第73回日本血液学会総会. 2011年10月.
- 5) 小宅達郎、伊藤薫樹、他 : Anti-tumor effect of novel Hsp90 inhibitor, Deguelin against BCR-ABL mutant cells. 第73回日本血液学会総会. 2011年10月. 名古屋.

## G. 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

がん化学療法プロトコル統一事業

研究分担者 石田 卓 福島県立医科大学臨床腫瘍センター・呼吸器内科 准教授

研究要旨

化学療法の均てん化を進めるために、がん化学療法プロトコルの統一事業実施に期待が集まっている。本分担研究では大学病院とその他の県内がん診療連携拠点病院で用いられているレジメンを収集整理、比較し、それらの問題点を検討した。また整理したものを分担研究者に提出し統一プロトコル作成に供した。収集されたレジメンの多くは標準的な内容であったが、具体的な溶液の使い方や安全管理の点で改良すべきものも見つかった。施設によってはレジメン審査・管理が医療従事者の負担となっており、統一化したプロトコルの利用が地域医療展開に大きく貢献することが判明した。

A. 研究目的

本研究事業では、東北地方のがん診療連携拠点病院の化学療法の均てん化を進めるために、がん化学療法プロトコルの統一が実現可能かを検討することが大きな課題の一つとなっている。各県の大学病院では多くの件数の化学療法が比較的標準的なレジメン内容で実施されているものと考えられるため、その収集と比較検討がプロトコル統一の起点となる。

本分担研究では、福島県立医科大学附属病院で登録されているレジメンを収集整理するとともに、県内のがん診療拠点病院で使われているレジメンとの比較を行い、統一化においてなにが障害となるかを検討した。

B. 研究方法

1. 福島県立医科大学の電子カルテ上に収載されているレジメンについて詳細を一覧化する。そして適応疾患、エビデンスレベルなどで分類を行う。内容が不明瞭なものは登録診療科に確認をして分類を確定した。最終的にレジメンの内容が標準的なものである、もしそうでない場合に何が問題かを整理した。また収集したレジメンは分担研究者（西條、佐藤）に提出し、大学病院間のレジメン比較リスト作成に供した。

2. 福島県内のがん診療連携拠点病院に対して同様の調査を行い、レジメンを比較した。同時にレジメン登録で何が問題となっているかのアンケートを行い、内容を集計した。

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報などを取り扱わないため、倫理委員会の審議承認を必要としていない。

C. 研究結果

1. 当大学病院内で登録されているレジメン 140 種類を収集検討した。その多くが標準的な内容に準拠しており、安全面についても考慮がなされていた。しかしながら、溶液の使い方や投与時間に工夫の余地があるものが散見された。収集されたものの 5 がん腫 114 レジメンを分担研究者に提出し、一覧化による検討を受けた結果、統一プロトコルに採用するには問題があるものも存在することが明らかになった。

2. 福島県内のがん診療連携拠点病院からは、協力が困難、震災の影響が収まらないなどの理由で協力が困難と回答があった施設を除いた 4 施設から回答を得た。レジメンの 85%は標準的な内容であったが、薬物曝露などの安全面への配慮や減量規定に改善の余地があるものも存在した。アンケートでは薬剤療法に精通した人員（医師・

薬剤師)の不足、業務多忙でレジメン監査ができない問題点が明らかになった。また統一化されたプロトコルがあればぜひ使用したいというのが多くの施設における希望であり、エクセルファイルでの配布といった具体的な要望も寄せられた。

#### D. 考察

標準治療に準拠したレジメンを実施することの重要性はどの施設でも十分認識されている。しかし医療従事者の被曝軽減といった対策や、治療時間を合理化するための方策については各施設間、あるいは施設内各診療科によってばらつきが大きく、共通した指針の明文化と公表が望まれると思われた。また各施設の人員は十分とは言えず、各施設で独自にプロトコル作成審査を行うよりも共通化したプロトコルの受け入れを審査する体制づくりを優先した方がいい場合(たとえば治療数が多いががん腫の治療にかかわるレジメン策定など)もあり、柔軟な対応を可能な体制作りが望まれると考えられた。特に震災の影響で医療従事者が減少した地方においては、統一プロトコルは医療資源として重要な価値をもつものと考えられ、本事業の今後の継続的発展が必要である。

#### E. 結論

1. 当大学病院内で登録されているレジメンは多くが標準的な内容に準拠しており、安全面についてもある程度の考慮がなされていた。しかしながら、溶液の使い方や投与時間に工夫の余地があるものが散見され、統一プロトコルに採用するには検討が必要であるものが存在することが明らかになった。

2. プロトコル統一化は医療資源(特に人的リソース)の少ない東北地方において非常に有用であり、各がん診療連携拠点病院での有効利用が期待される事業である。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1. Tachihara M, Misa K, Uematsu M, Minemura H, Katsuura Y, Ishida T, Munakata M. Increase of ascites and pleural effusion misleading assessment of antitumor response to erlotinib in adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 29(23): e675-7, 2011.
  2. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax*, 66 (12) : 1072-7, 2011
  3. Oshima K, Kanazawa K, Ishida T, Inokoshi Y, Sekine S, Tachihara M, Yokouchi H, Tanino Y, Munakata M. Two cases of idiopathic subglottic stenosis. *ScienceMED* 2(1) 65-8, 2011
  4. 立原素子、渡邊香奈、横内 浩、鈴木弘行、石田 卓、棟方 充. 局所再発を繰り返し、外科切除にて混合型小細胞肺癌と診断した1例. *肺癌* 51(7):820-4, 2011
  5. 石田 卓. がん分子標的薬の使い方. ソラフェニブ. *がん治療レクチャー* 2(2):309-14, 2011
- 学会発表
1. 臼井一裕, 菅原俊一, 前門戸任, 石田 卓, 榊原智博, 井上 彰, 石本 修, 松原信行, 西條康夫, 貫和敏博. 局所進行切除不能非小細胞肺癌に対するUPとNP併用化学放射線療法の無作為化第2相試験の最終解析. 日本肺癌学会総会、2011 大阪
  2. 峯村浩之, 金沢賢也, 関根聡子, 大島謙吾, 横内 浩, 谷野功典, 石田 卓, 棟方 充. 経気管支擦過細胞診検体にてEGFR遺伝子変異陽性を検出した原発性肺癌における予後の検討. 日本肺癌学会総会、2011 大阪
  3. 三浦浅子, 石田 卓, 渡辺久美子, 鈴木 聡, 渡辺美起子, 安斎 紀, 岩崎美樹, 齋藤彩子,

- 加藤郁子, 立原素子, 橋本孝太郎. がん告知に関する説明方法の検討 医師の病状説明の実態調査の分析をもとに. 日本緩和医療学会総会、2011 札幌
4. 石井妙子, 石田 卓, 佐藤 俊, 金沢賢也, 横内 浩, 谷野功典, 鈴木 理, 佐久間潤, 鈴木弘行, 棟方 充. 内視鏡的経気管支肺穿刺にて髄膜腫肺内転移の診断を確定し得た一例. 日本臨床細胞学会総会、2011 福岡
5. 室井祥江, 佐藤丈晴, 神尾淳子, 柴田眞一, 石田 卓. 集検喀痰細胞診における肺末梢型扁平上皮癌の成績と腫瘍径 2cm 以下の細胞像について. 日本臨床細胞学会総会、2011 福岡
6. 臼井一裕, 菅原俊一, 前門戸任, 石田 卓, 榊原智博, 井上 彰, 石本 修, 松原信行, 西條康夫, 貫和敏博. III 期局所進行切除不能非小細胞肺癌に対する CDDP+UFT(UP)と CDDP+VNR(NP)併用化学放射線療法が無作為化比較第二相試験. 日本呼吸器学会総会、2011 東京
7. 横内 浩, 石田 卓, 峯村浩之, 関根聡子, 大島謙吾, 佐藤 俊, 立原素子, 金沢賢也, 谷野功典, 棟方 充. 当科における超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)症例の検討. 日本呼吸器内視鏡学会総会、2011 浜松
8. 松野祥彦, 浅野文祐, 都竹晃文, 増田篤紀, 品川尚文, 山田範幸, 大泉聡史, 西村正治, 石田 卓, 立原素子, 棟方 充, 森谷浩史. 肺末梢小型病変に対する EBUS-GS を使用した TBLB における診断寄与因子の検討. 日本呼吸器内視鏡学会総会、2011 浜松
9. 石田 卓, 橘内敦子, 齋藤綾子, 池田紀子, 片岡 愛, 棟方 充, 藤田禎三, 樋野興夫. 福島県立医科大学附属病院における「吉田富三記念福島がん哲学外来」の試み. 日本医療マネジメント学会総会、2011 京都
10. 鈴木剛弘, 松浦範子, 菅野信子, 石田 卓. 院内がん登録システムとケースファインディングシステムの導入結果と評価. 日本医療マネジメント学会総会、2011 京都
- G. 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
石岡千加史		石岡千加史 (編集及び執筆)	がん治療レクチャー がん薬物療法のマネジメント	総合医学社	東京	全て	2012年
石岡千加史 井上忠夫		石岡千加史 (編集及び執筆)	がん治療レクチャー 分子標的治療薬	総合医学社	東京	全て	2011年
石岡千加史 塩野雅俊		石岡千加史 (監修)	がん薬物療法専門 医による 上腕CVポ ート留置術の実際	オンブスマン	東京	全て (DVD)	2012年
加藤俊介	原発不明がん骨転 移に対する治療の実際を見る	高橋俊二	がん骨転移治療	先端医学社	東京	181-185	2012年
吉岡孝志	臓器別にみるがん分子 標的治療薬の使い方 結腸直腸がん	石岡千加史	がん治療レクチャー 分子標的治療薬— 最新の選び方・使い方—	総合医学社		398-403	2011
福井忠久、 伊藤由理子、 吉岡孝志	がん分子標的治療 薬の副作用とその対策 腓外分泌異常 (高アマラーゼ, 高リパー ゼ血症)	石岡千加史	がん治療レクチャー 分子標的治療薬— 最新の選び方・使い方—	総合医学社		381-385	2011
吉岡孝志	院内化学療法法のマネ ジメント Q12Tumor Board による治療方 針の決定	石岡千加史	がん治療レクチャー がん薬物療法のマネ ジメント	総合医学社		61-65	2012
福井忠久、 伊藤由理子、 吉岡孝志	副作用のマネジメント (副作用と支持療法) Q21.下痢	石岡千加史	がん治療レクチャー がん薬物療法のマネ ジメント	総合医学社		121-130	2012
柴田浩行	ガードナー症候群		症候群ハンドブック	中山書店	東京	689	2011
柴田浩行	クロンカイト・カナダ 症候群		症候群ハンドブック	中山書店	東京	691	2011
柴田浩行	腫瘍随伴症候群		症候群ハンドブック	中山書店	東京	703	2011
柴田浩行	大腸がんの予後予測 ／治療効果予測因 子と今後の抗がん剤 開発		がんの新しいバイオ マーカー／予測因 子による個別化医療 時代に求められる抗 がん剤開発	技術情報 協会	東京	45-88	2011
H Shibata	Supportive care guidelines for cancer patients in Japan		日本癌治療学会誌	日本癌治 療学会	東京	1420- 1424	2011
H Shibata, & Y Iwabuchi	Challenges in Establishing Potent Cancer Chemotherapy using Newly Synthesized 1,5-Diaryl-3-Oxo-1, 4-Pentadiene Analogues of Curcumin		Curcumin: Biosynthesis, Medicinal Uses and Health Benefits	Nova Science Publishers		in press	2012

柴田浩行 他	がん薬物療法専門医のための研修カリキュラム (JSMO Global Curriculum)		がん薬物療法専門医のための研修カリキュラム (JSMO Global Curriculum)	日本臨床腫瘍学会	東京		2011
蒲生真紀夫	がん診療質評価モデルと指標開発 がん薬物療法領域	飯塚悦功	医療の質安全保障に向けた臨床知識の構造化	日本規格出版社	東京都	P45-46 P55-63	2012
石田 卓	がん分子標的薬の使い方. ソラフェニブ	がん治療レクチャー編集委員会編	がん治療レクチャー 分子標的治療薬 最新の選び方・使い方	総合医学社	東京	309-14	2011

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuda, K., Kato, S., Sakamoto, Y., Watanabe, G., Mashiko, S., Sato, A., Kakudo, Y., Ishioka, C.	Induction of apoptosis by cytoplasmically localized wild-type p53 and the S121F mutant super p53.	Oncology Letters	3	978-982	2012
福井忠久、伊藤由理子、吉岡孝志、武田弘明、河田純男	低用量ネダブラチン・5FU 併用放射線治療が著効した、重度肝障害をともない全身状態不良の肝転移を有する食道がんの1例	日本消化器病学会雑誌	108	813-818	2011
福井忠久、伊藤由理子、折原美佳、吉澤和哉、武田弘明、河田純男、吉岡孝志	食道癌化学療法におけるエンタールの口内炎予防・軽減効果についての検討	癌と化学療法	38	2597-2601	2011
H Shibata, et al.	Curcumin analog GO-Y030 is a novel inhibitor of IKK $\beta$ that suppresses NF- $\kappa$ B signaling and induces apoptosis	Cancer Science	102	1045-1051	2011
H Shibata, et al.	Synthesis of 86 species of 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienes analogs of curcumin can yield a good lead in vivo.	BMC Pharmacology	11		2011
H Shibata, et al.	Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030	British Journal of Cancer	105	212-20	2011
H Shibata, et al.	18FDG-PET at 1-month intervals is a better predictive marker for GISTs that are difficult to be diagnosed histopathologically: a case report.	Case Reports in Oncological Medicine		pagesdoi: 10.1155/2011/638794	2011
H Shibata, et al.	Novel Curcumin Analogs, GO-Y030 and GO-Y078, Are Multi-targeted Agents with Enhanced Abilities for Multiple Myeloma	Anticancer Research	31	3719-3726	2011
H Shibata, et al.	Acquired/intratumor mutation of KRAS during metastatic progression of colorectal carcinogenesis	Oncology Letters	3	649-653	2012
柴田浩行	「Q26 消化管穿孔」	がん治療レクチャー	3	7-11	2011
蒲生真紀夫	がん診療連携拠点病院における腫瘍センターの役割	がん治療レクチャー	vol3 N01	p12-16	2012
Hanada N, Takahata T, Zhou Q, Ye X, Sun R, Itoh J, Ishiguro A, Kijima H, Mimura J, Itoh K, Fukuda S, Saijo Y	Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer.	BMC Cancer	12(1)	66.	2012



Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, <u>Saijo Y</u> , Nukiwa T, Prockop DJ.	Mesenchymal Stromal Cells Protect Cancer Cells From ROS-induced Apoptosis and Enhance the Warburg Effect by Secreting STC1	Mol Ther.	20(2)	417-423.	2012
Takahata T, Itoh J, Satoh T, Ishiguro A, Matsumoto Y, Tanaka S, Saitoh S, Tohno H, Fukuda S, <u>Saijo Y</u> , Satata Y.	Sequential irinotecan hydrochloride/S-1 for S-1-resistant inoperable gastric cancer: A feasibility study.	Oncology Letters	3	89-93	2012
Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehirra M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, <u>Saijo Y</u> .	Mesenchymal Stromal Cells Promote Tumor Growth Through the Enhancement of Neovascularization.	Mol Med	17	579-87	2011
當麻景章 <u>西條 康夫</u>	新しい肺癌診療:ガイドラインの考え方	カレントセラピー	29	1052	2011
廣瀬千穂、石黒敦、高畑武功、伊東重豪、 <u>西條康夫</u>	plasmablastic lymphomaの一例	内科	1082 011	1512- 1516	2011
伊藤薫樹	WHO 分類 2008 に基づく急性混合性白血病の臨床像の解析	血液内科	63(5)	614-620	2011
Akagi T, Takahashi N, Yamaguchi K, Ishizawa K, Murai K, Tajima K, Ikeda K, Kameoka Y, Kameoka J, <u>Ito S</u> , et al.	Comparison of long-term clinical outcomes of CHOP chemotherapy between Japanese patients with nodal peripheral T-cell lymphoma and those with diffuse large B-cell lymphoma in the study group of the Tohoku Hematology Forum.	J Clin Exp Hematol.	51(1)	29-35	2011
Tachihara M, Misa K, Uematsu M, Minemura H, Katsuura Y, <u>Ishida T</u> , Munakata M.	Increase of ascites and pleural effusion misleading assessment of antitumor response to erlotinib in adenocarcinoma of the lung.	J Clin Oncol	29	675-7	2011
<u>Ishida T</u> , Asano F, Yamazaki K, Shinagawa N, Oizumi S, Moriya H, Munakata M, Nishimura M; for the Virtual Navigation in Japan (V-NINJA) trial group.	Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial.	Thorax	66	1072-7	2011
Oshima K, Kanazawa K, <u>Ishida T</u> , Inokoshi Y, Sekine S, Tachihara M, Yokouchi H, Tanino Y, Munakata M.	Two cases of idiopathic subglottic stenosis.	ScienceMED	2	65-8	2011
立原素子、渡邊香奈、横内 浩、鈴木弘行、石田 卓、棟方 充	局所再発を繰り返し、外科切除にて混合型小細胞肺癌と診断した 1 例	肺癌	51	820-4	2011

Q1

# がん薬物療法のマネジメントはなぜ必要か

回答：東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野  
東北大学病院腫瘍内科

いしおかちかし  
石岡千加史

 point

- がん薬物療法の進歩により、以前よりがん薬物療法のマネジメントが大事になっている。
- 医療機関や医療従事者がさまざまな形でマネジメントを行う必要がある。
- 患者や家族への教育がマネジメントに必要なこともある。
- 医師、薬剤師、看護師が個人で対応するだけでは不十分である。
- 同じ職種内や多職種間のチーム医療が必要。
- 医療機関の体制や設備の整備、専門性の向上、標準化および患者の啓発の視点が必要である。

## Q がん薬物療法のマネジメントはなぜ必要なのですか？

**A** 最近のがん薬物療法の進歩には目覚ましいものがあり、分子標的治療薬などの抗がん剤や制吐などの支持療法薬の種類の増加、適応症の拡大、治療を受ける患者数の増加、治療期間の延長とともに、治療を行う医療機関や医師の数も増えています。治療の選択肢が増える一方で、日常診療では治療の適応や治療の選択に迷うことも少なくありません。また、最近のがん薬物療法は外来で行われる場合が多く、内服薬のコンプライアンスの向上や副作用に関する患者教育が必要に

なってきました。

患者に最適な治療を選択し、効果を最大限に引き出し、しかも安全に投与することは決して容易ではありません。まず、治療を担当する医師の専門性が問われます。しかし、治療適応、有効で安全な治療を行うことは一人の専門医だけでは実現しません。治療に携わる看護師や薬剤師の専門性を高め、チーム医療としてがんの薬物療法を行う体制の整備が医療機関に求められています。

## Q がん薬物療法のマネジメントがうまくいかないと、どのような問題が起きますか？

**A** 患者に最適な治療を選択できない、医師によって治療の種類、用法・用量が

異なるなど、質の高い治療を提供できなくなります。このようなことは患者にとって大き

な不利益です。これまでに医師の指示のうっかりミスや調剤ミスで過剰投与による事故が起きたケースは少なくありません。死亡事故に至ったケースもあります。薬剤師および看護師が治療内容を理解し、医師の処方・指示内容を二重、三重にチェックできれば防げた医療事故もあります。医師に薬物相互作用に関する知識がないために起きた死亡事故もあります。このような事故は薬剤師による処方監査体制があれば防止できた可能性があります。内服薬の場合は、患者の誤用により過剰投与になる場合があります。患者教育は明らかに必要です。逆に、副作用が少なくなるか

らという医師の誤った考え方により、過少投与になる場合がしばしば見受けられます。過少投与は治療効果を減じる可能性が高いと考えるべきです。また、副作用に対する支持療法がうまく行われないと患者のQOLが低下し、本来なら有効な治療が中止、減量または延期になる場合があります。さらに、外来化学療法室でアナフィラキシーショックやインフュージョンリアクションなどの重篤な副作用が発症した場合、医師や現場の看護師が迅速に適切な対応ができなければ患者の生死に関わります。



## がん薬物療法のマネジメントに必要なことは何ですか？



がん薬物療法のマネジメントには、大きく分けて4つあります。第一は医療機関の体制や設備の整備です。第二は医療従事者の専門性の向上です。第三は治療内容の標準化です。第四は患者の啓発です。この4項目は相互に関係があり、すべてを強化しておくことが質の高いがん薬物療法の提供には効果的です。医療機関の体制整備には、都道府県や地域（二次医療圏）のがん診療連携拠点病院の機能整備（指定要件の整備）、外来化学療法室の施設、設備や運営体制の整備が必要です。医師、薬剤師および看護師による処方・指示内容の二重、三重チェック、薬剤師による処方監査、アナフィラキシーショック時のシミュレーション訓練の定期的実施など、医療機関がチーム医療を実施できる体制を構築しておく必要があります。医療従事者の専門性を向上するには、院内勉強会の開催による医療従事者の啓発、関連学会への参加、臨床研究の推進と学会での発表、がん薬物療法専門医などの専門医療者（表1）の資格取

得率の向上が必要です。

治療内容の標準化については、レジメン審査委員会による治療内容の評価やレジメン登録制の導入、診療科内症例検討会や診療科横断的症例検討会による治療の最適化、治療を標準化して実行するためのクリニカルパスの導入やメディカルIT、治療内容だけでなく副作用のマネジメントの標準化のために必要ながん診療ガイドラインの適応、などが挙げられます。患者の啓発は、がん薬物療法が外来中心に行われるようになった今日ではたいへん重要です。専門的な治療や副作用に関することを患者に理解してもらうのは容易ではありません。予測される副作用に関して教材を用いて事前に説明し、健康管理手帳を渡して副作用の発現状況を記載してもらう必要があります。このような患者教育は医師だけでなく、看護師や薬剤師が参加したチームにより協同で、時には役割分担して行うのが効果的です。最近では、抗がん剤の薬価が高額なため、治療の前に、患者や家族に予想される

表1 がん薬物療法のマネジメントに必要なこと

項目	具体的な項目
医療機関の体制や設備の整備	がん診療連携拠点病院としての機能，外来化学療法室の設備や運営体制の整備，スタッフの専任化，医師，薬剤師および看護師による処方・指示内容の二重，三重チェック，薬剤師による処方監査，アナフィラキシーショック時のシミュレーション訓練の定期的実施，救急外来との連携，病診連携の構築など
医療従事者の専門性の向上	がん薬物療法専門医，がん看護認定看護師，がん化学療法看護認定看護師，がん専門薬剤師，がん薬物療法認定薬剤師など専門資格取得，院内勉強会の開催，研究推進と学会参加と発表など
治療内容の標準化	レジメン審査委員会，レジメン登録制，診療科内症例検討会，診療科横断的症例検討会，クリニカルパスの導入，メディカルIT，ガイドラインの適応，副作用のマネジメント，救急処置の対応マニュアル作成など
患者（ときに家族）の啓発	チーム医療による（時に職種別）の患者教育，患者教育ツール作成，治療内容（効果だけでなく，服薬の仕方，副作用に対する対処）のわかりやすい説明，相談窓口の設置など

医療費や高額療養費制度について説明しておくことが必要です。その際、医療ソーシャルワーカー（MSW）にこの説明業務を分担し

ておくと、患者や家族の理解がより深まるほか、医師や看護師の本来の業務を円滑に進めるうえで有用です。

## Q がん薬物療法のマネジメントの最近の動向は？

**A** 分子標的治療薬が数多く登場し、副作用が多様化しています。血管新生阻害薬による血栓塞栓症，消化管穿孔，高血圧症，創傷治癒遅延にタンパク質尿，抗EGFR抗体薬やEGFR-TKI（tyrosine kinase inhibitor）による多様な皮膚障害，抗体薬によるインフュージョンリアクションなど，従来の化学療法剤とは異なる副作用がみられます。このため，個々の副作用に対する支持療法のほか，循環器内科，消化器外科，皮膚科などの専門診療科との連携が必要になっています。

一方，マネジメントを効率的に行うための標準化が必要ですが，がん薬物療法がバイオマーカーの導入により個別化の報告に向かっています。このため，がん薬物療法のマネジメントは今後より複雑化する可能性があります。また，外来で治療を受ける患者が大部分であるため，救急外来など時間外の対応を構築しておく必要があります。さらに，がん診療の地域連携の必要性から，地域の医療機関との病診連携や病々連携が必要な場合も生じてきました。

## Q がん薬物療法のマネジメントは誰が行うのですか？

**A** ここまで読まれた方はすでにお気づきのとおり，がん薬物療法に関わるあら

ゆる職種，立場の方にマネジメントが求められます。医師なら，病院長，関連する診療科

長， 医長， 主治医， 外来化学療法室長， 看護師なら看護部長， 関連する看護師長， 担当する看護師， 外来化学療法室の専任看護師， 薬剤師なら， 薬剤部長， 抗がん剤の調剤担当薬剤師， 処方監査担当薬剤師， 外来化学療法室の専任薬剤師など多くの立場の医療従事者が関与する必要があります。 また， 時には患者やその家族がマネジメントに協力する必要が

あります。 特に重要なのは， がん薬物療法の専門性が高い， 例えばがん薬物療法専門医の腫瘍内科医に院内のがん薬物療法のマネジメントを系統的に行うように権限を与えて， がん専門薬剤師やがん化学療法認定看護師らとともに上記の実現を図ることが質の高い治療をより安全に患者に提供するために必要です。

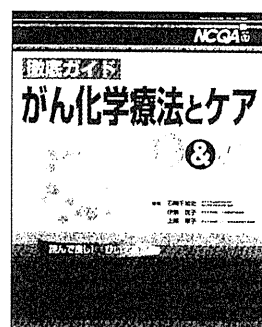
好評発売中

ナーシングケア Q&A 25

徹底ガイド

# がん化学療法とケア Q&A

編集：石岡千加史 東北大学加齢医学研究所 教授  
伊奈 侑子 東北大学病院 がん看護専門看護師  
上原 厚子 東北大学病院 がん化学療法看護認定看護師



◆AB判／本文200頁  
◆定価(本体3,200円＋税)



医学社

〒107-0061 東京都千代田区有明  
TEL 03-4779-2200 FAX 03-4779-2201

www.igaku-shoin.co.jp

# Q41

## がん分子標的治療薬と 分子マーカー

回答：東北大学加齢医学研究所  
臨床腫瘍学分野

いしおかちかし  
石岡千加史

### point

- がん治療における分子マーカーは“予後予測マーカー（予後マーカー）”と“治療感受性予測マーカー（効果予測マーカー）”の2つに大きく分けられる。
- 乳がんや大腸がんの術後再発リスクを予測する分子マーカーとして、多遺伝子発現解析プロファイルによる方法が開発されている。
- 分子マーカーは、がん薬物療法の費用対効果を改善する。
- HER2 陽性切除不能・進行再発胃癌には、化学療法にトラスツズマブの併用が有効である。
- がんの専門医療者を養成し、専門性に応じて適材適所に配置する必要がある。

### Q がん治療における分子マーカーとは、どのようなものでしょうか？

**A** がん治療における分子マーカーは“予後予測マーカー（予後マーカー）”と“治療感受性予測マーカー（効果予測マーカー）”の2つに大きく分けられます。ただし、両者を完全に分けることができない場合があります。例えば、HER2 陽性は乳がんの予後不良因子ですが、トラスツズマブ（抗 HER2 抗体

薬）の感受性予測因子でもあります。また、進行再発大腸がんにおける *KRAS* 遺伝子変異は予後因子（変異があると予後がやや不良）ですが、セツキシマブやパニツムマブなどの抗 EGFR 抗体薬の非感受性予測因子でもあります。

### Q がん治療における予後予測マーカー（予後マーカー）には、どのようなものがありますか？

**A** 予後予測因子の探索は乳がんや大腸がんなどの様々ながんで以前から行われ、固形がんではリンパ節転移の有無、臨床病期、病理組織学的悪性度、造血器腫瘍では非ホジキンリンパ腫における International

Prognostic Index など、腫瘍の進行の結果による因子が予後と相関することが知られていました。しかし、早期乳がんの術後補助療法や進行大腸がんの術後補助化学療法の治療選択や、術後のフォローアップのための再発予

測を可能にする分子マーカーが必要になってきました。そのような分子マーカーは、網羅的遺伝子発現解析後に統計学的手法で抽出した複数の遺伝子や、個別研究で予後との相関が明らかな複数遺伝子の発現解析によって、実用化が進められています。我が国ではいまだ予後予測のための分子マーカーは日常診療に導入されていませんが、今後はそのような分子マーカーの導入が必要になってきます。海外では、乳がんにおける *Oncotype DX*<sup>®</sup> (米

国 Genomic Health 社) や *Mamma Print*<sup>®</sup> (オランダ Agendia 社) がすでに実用化段階にあり、その真価を問う大規模臨床試験が実施されています<sup>1,2)</sup>。一方、大腸がんにおいてはⅡ期/Ⅲ期の再発を予測できるマーカーとして、複数遺伝子セットの発現プロファイルによる診断方法である *Oncotype DX*<sup>®</sup> や *Colo Print*<sup>®</sup> (オランダ Agendia 社) が期待されていますが、いまだ開発途上です<sup>3,4)</sup>。

## Q がん治療における治療感受性予測マーカー（効果予測マーカー）には、どのようなものがありますか？

A 抗がん剤の治療効果を予測する分子マーカーの開発も盛んです。1分子または1遺伝子による治療感受性予測・効果予測は、すでに日常診療に導入されています。代表例としては、早期乳がんの術後補助療法や進行再発乳がんや進行再発胃がんにおける *HER2* 過剰発現（トラスツズマブの適応を決定する分子マーカーで IHC または FISH 法）、前述した進行大腸がんにおける *KRAS* 遺伝子変異（抗 *EGFR* 抗体薬の適応を決定する分子マーカーで、DNA ダイレクトシーケンス法など）、進行非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子変異（*EGFR*-TKI の適応を決定する分子マーカーで、PNA-LNA PCR クランプ法など）などがあります。また、消化管間質腫瘍 GIST における *KIT* 遺伝子変異のうち、exon 9 の変異はイマチニブ低感受性で、海外では標準投与量のイマチニブが不応の場合は増量で効果が現れる場合があるとされています。一方、標的分子に耐性変異が

見つかる場合があります。慢性骨髄性白血病における *ABL* 遺伝子変異、GIST における *KIT* 変異、非小細胞肺癌における *EGFR* 変異などのような変異が認められます。また、標的分子でなくとも同じシグナル伝達系の関連蛋白質をコードする遺伝子に変異があるために薬剤耐性になる場合があります。具体的な例として、大腸がんにおいて *KRAS* 遺伝子変異が認められない症例における *NRAS* 遺伝子、*BRAF* 遺伝子、*PIK3CA* 遺伝子、*AKT* 遺伝子などが該当します。これらの薬剤不応性に関わる遺伝子変異の検出は、いまだ日常診療には導入されていません。網羅的遺伝子発現解析によって複数の遺伝子（遺伝子セット）による予後予測の方法については開発段階であり実用化が期待されています。前述の *Oncotype Dx*<sup>®</sup> は、術後の予後予測のみならず術後補助化学療法の効果予測にも有用であることが示されています。



## なぜ、がん薬物療法に分子マーカーが必要なのでしょう？



一般的に、抗がん剤の臨床第Ⅲ相試験では、試験治療とコントロールの治療成績の差は必ずしも大きくありません。このため治療成績の差が統計学的に有意であることを証明するために、比較的大きい規模の臨床試験が行われてきました。しかし、治療成績が優っていた群においても、治療感受性があつたのは一部の症例であり、多くの非感受性症例が含まれています。このため、効果がない患者に投与するうえ、副作用は全員が負担することになります。また、無効な人が治療を受けることを避けられれば、副作用の治療を含めて医療費を減らせるので、費用対効

表1 がん薬物療法に分子マーカーが必要な理由

- 臨床第Ⅲ相試験で試験治療とコントロールの差は多くの場合小さい
- 治療群は一部の感受性症例（有効例）+多くの非感受性（無効例）の集合
- 全例が毒性（副作用）とコスト（医療費）を負担
- 1臓器由来のがんでも異なった性質のがんの集合体
- 薬による毒性に個人差
- 個々のがんによって治療の必要性に差
- 分子標的薬開発に必要な分子マーカー（proof of concept）

果の面でも大きな改善になります（表1）。



## 分子マーカーの導入により、治療成績はどのように向上するのでしょうか？



進行再発大腸がんにおける抗EGFR抗体薬の無作為比較試験の後ろ向き解析により、KRAS遺伝子変異の有無により予後（無増悪生存期間や全生存期間）に差があ

ることが明らかになり（表2）、現在、抗EGFR抗体薬の適応に当り、KRAS遺伝子変異の事前診断が必要になりました。また、最近ではEGFR遺伝子変異を有する進行非小

表2 臨床第Ⅲ相（ランダム化比較）試験での治療成績とKRAS遺伝子変異の関係

試験	文献	解析症例数	KRAS変異頻度%	試験群 対照群	奏効率 (%)		無増悪生存期間 中央値 (月)		全生存期間 中央値 (月)	
					野生型	変異型	野生型	変異型	野生型	変異型
OPUS 試験	8	233	42	FOLFOX+セツキシマブ	61	33	7.7	5.5	—	—
				FOLFOX	37	49	7.2	8.6	—	—
CRYSTAL 試験	9	540	36	FOLFIRI+セツキシマブ	59	36	9.9	7.6	—	—
				FOLFIRI	43	40	8.7	8.1	—	—
NCIC CTG CO.17 試験	10	394	42	BSC+セツキシマブ	12.8	1.2	3.7	1.8	9.5	4.5
				BSC	0	0	1.9	1.8	4.8	4.6

- 初回治療、既治療問わず、奏効率や生存期間の延長がみられるのは野生型だけ
- 変異型における初回治療では、むしろ奏効率や生存期間が悪化
- KRAS遺伝子変異は抗EGFR抗体薬の不応性予測因子

(Ishioka C, IDAC, Tohoku Univ.)



細胞肺癌に対する一次治療について、従来の platinum doublet と EGFR 阻害薬ゲフィ

チニブの比較試験で、ゲフィチニブの優越性が示されています<sup>5,6)</sup>。



## がん薬物療法における分子マーカーに関する最近の話題は？



国際共同治験で HER2 陽性切除不能・進行再発胃癌に対する化学療法＋トラスツズマブの有用性が示され<sup>7)</sup>、平成 23 年 4 月から胃癌においても一次治療に分子マーカーが導入されたことが大きな話題です。この臨床試験で採択された化学療法はカペシタビン＋CDDP 療法（一部は 5-FU＋CDDP 療法）であったため、日本における標

準一次化学療法である S-1＋CDDP 療法とトラスツズマブの併用、二次治療におけるトラスツズマブの有用性とその際の併用化学療法などの研究が計画されています。また、今後の切除不能・進行再発胃癌は、乳がん同様に一次治療から HER2 陽性胃癌と HER2 陰性胃癌に層別化されて行われると考えられます。



## 分子マーカーの導入により、医療従事者や医療機関はどのような対応が必要になるのでしょうか？



標的分子の分子生物学的特徴や、分子標的薬による抗がん作用のメカニズムおよび分子診断に関する知識を深めることが必要です。また、実際の医療の場では高度ながん薬物療法が遅滞なく実施できる体制整備

求められます。そのためには、がん薬物療法に関わる専門医の養成だけでなく、がん薬物療法に関わる医療従事者（外科医、病理医、薬剤師、看護師など）の専門性の向上が必要です。

### [文 献]

- 1) Sparano JA, Paik S : Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 26 : 721-728, 2008
- 2) Mook S, Van't Veer LJ, Rutgers EJ et al : Individualization of therapy using Mammaprint : from development to the MINDACT Trial. Cancer Genomics Proteomics 4 : 147-155, 2007
- 3) Webber EM, Lin JS, Evelyn P Whitlock : Oncotype DX tumor gene expression profiling in stage II colon cancer. Application : prognostic, risk prediction. PLoS Curr : 2. pii : RRN1177, 2010
- 4) Salazar R, Roepman P, Capella G et al : Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin Oncol 29 : 17-24, 2011
- 5) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al ; North-East Japan Study Group : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 362 : 2380-2388, 2010
- 6) Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al : West Japan Oncology Group : 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

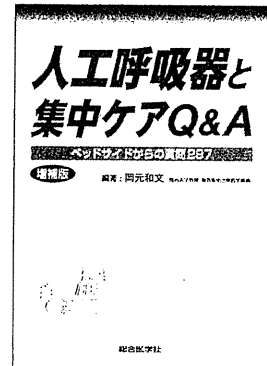
- 7) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al ; ToGA Trial Investigators : Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 376 : 687-697, 2010
- 8) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27 : 663-671, 2009
- 9) Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al : Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360 : 1408-1417, 2009
- 10) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al : K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359 : 1757-1765, 2008

好評発売中

# 人工呼吸器と 集中ケアQ&A

ベストセラーの増補版 増補版

編著：岡元和文 信州大学教授 救急集中治療医学講座



B5判・本文250頁  
定価(本体4,700円+税)

 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4  
TEL 03(3219)2920 FAX 03(3219)0410 <http://www.sogo-igaku.co.jp>

## 大腸癌における抗EGFR抗体薬のバイオマーカー

添田 大司 下平 秀樹 石岡千加史<sup>\*1,2</sup>[*Jpn J Cancer Chemother* 38(7): 1079-1083, July, 2011]

Predictive Biomarkers of Anti-EGFR Monoclonal Anti-Body in Colorectal Cancer: Hiroshi Soeda, Hideki Shimodaira and Chikashi Ishioka (<sup>\*1</sup>*Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University*, <sup>\*2</sup>*Dept. of Clinical Oncology, Tohoku University Hospital*)

## Summary

The epidermal growth factor receptor (EGFR), a receptor tyrosine kinase, triggers a downstream signaling cascade through areas such as the RAS-RAF-MAPK and PI3K-AKT pathways, which are involved in cell proliferation, survival and motility. Inhibiting EGFR activation has demonstrated significant promise as a molecular targeting therapy for various solid tumors. Two monoclonal antibodies (mAbs) targeting EGFR, cetuximab and panitumumab, are established to be new treatment options for metastatic colorectal cancer (mCRC). Among activating mutations in downstream of EGFR, the *KRAS* mutation, which is present in 40% of mCRC patients, has shown to be a predictive biomarker for resistance to anti-EGFR antibody therapy based on Caucasian studies. However, only a small proportion of patients achieved an objective response and benefit from anti-EGFR antibody, even among those with wild-type *KRAS* tumors. Other downstream factors in EGFR signaling are now being explored, such as the *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN* genes. Cetuximab, a chimeric immunoglobulin 1 (IgG<sub>1</sub>) monoclonal antibody, may also exert antitumor effects through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). ADCC is influenced by *FCγR II a*-H131R and *FCγR III a*-V158F polymorphisms. Additional analysis of *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN* and *FcγR* genes in *KRAS* wild-type patients could narrow down the selection of patients who are most likely to benefit from anti-EGFR antibody therapy. Key words: Anti-EGFR antibody, Predictive biomarker, Colorectal cancer, *KRAS*, Corresponding author: Hiroshi Soeda, Department of Clinical Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

要旨 治療切除不能な進行・再発大腸癌を対象にする分子標的治療薬に、抗EGFR抗体薬であるcetuximabとpanitumumabがある。抗EGFR抗体薬はリガンドのEGFRへの結合を阻害し、リガンドによる受容体チロシンキナーゼの活性化およびその下流のRASを介する細胞増殖シグナルを抑制する。抗EGFR抗体薬は海外の臨床試験で、*KRAS*遺伝子に点突然変異のある大腸癌で治療成績が期待できないことが示されているが、*KRAS*遺伝子に加えて*BRAF*遺伝子、*PIK3CA*遺伝子などでもバイオマーカーとなり得るかの検討が行われている。また、cetuximabはIgG<sub>1</sub>抗体であり、その治療成績の一部は抗体依存性細胞介在性傷害反応(ADCC)に依存し、Fcγ受容体の遺伝子多型に影響を受けるとされている。今後、*KRAS*遺伝子とともにEGFR下流遺伝子やFcγ受容体の遺伝子多型を検討することは、大腸癌の個別化治療をさらに前進させるものと期待される。

## はじめに

進行・再発大腸癌に対するがん薬物療法はこの10年で著しく進歩し、分子標的治療薬の導入により生存期間中央値が2年を超えるまでに治療成績が向上してきた<sup>1)</sup>。進行・再発大腸癌の一次・二次治療の標準治療はFOLFIRI、

FOLFOX療法に抗VEGF抗体であるbevacizumabの併用が主流であったが、本邦においてもcetuximabが2008年7月にEGFR陽性の治療切除不能な進行・再発結腸・直腸癌に対して承認を受け、抗EGFR抗体薬が使用可能となり、さらに治療の選択が広がった。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドラ

<sup>\*1</sup> 東北大学加齢医学研究所・臨床腫瘍学分野

<sup>\*2</sup> 東北大学病院・腫瘍内科

インでは、現在のところ一次治療として FOLFOX, XELOX, FOLFIRI 療法に分子標的治療薬を併用する治療法が推奨されている。

抗 EGFR 抗体薬の cetuximab はマウス骨髄細胞株由来の IgG<sub>1</sub> サブクラスのキメラ化モノクローナル抗体である。また、panitumumab は IgG<sub>2</sub> サブクラスの完全ヒトモノクローナル抗体である。

### I. 抗 EGFR 抗体と EGFR シグナル伝達経路

上皮細胞増殖因子受容体（以下 EGFR）は、細胞膜に存在する受容体ですべての上皮細胞に発現する。EGFR の主要な細胞内シグナル伝達経路としては図 1 に示すように、Ras/Raf/MAPK 経路、PI3K/Akt 経路、JAK/STAT 経路がある<sup>2-4)</sup>。正常組織における EGFR は、細胞の分化、増殖、発達、維持の調節に重要な役割を果たしている。一方、癌細胞では EGFR の機能が亢進し、癌の増殖、浸潤、転移、生存、血管新生などに関与する。抗 EGFR 抗体薬は、EGFR のリガンドである EGF および TGF $\alpha$  の EGFR への結合を阻害し、リガンドによる受容体チロシンキナーゼの活性化を阻害する<sup>5)</sup>。

抗 EGFR 抗体薬は海外の臨床試験で、KRAS 遺伝子に点突然変異のある大腸癌で抗腫瘍効果がないことが示されている。なお、大腸癌においては cetuximab, panitumumab とともに EGFR の発現強度と治療成績には関連性が認められていない<sup>6)</sup>。

### II. KRAS

KRAS 遺伝子の恒常的活性化型点突然変異は膵癌、胆管癌、大腸癌、肺癌など多くのヒトがんの発がん過程において重要な役割を担っている<sup>7)</sup>。KRAS 遺伝子は、大腸癌において 40% 程度の頻度で活性化型の変異が検出される。そのうち 90% 以上がコドン 12 および 13 に認められ、低い頻度でコドン 61 および 146 などにも認められる。コドン 12 および 13 は KRAS の活性化部位の周辺に位置している<sup>8)</sup>。KRAS 遺伝子の点突然変異は RAS の変異蛋白質の GTPase 活性を低下し、細胞内シグナル伝達経路において活性化型にとどまらせ、下流へのシグナルが恒常的に持続すると考えられている<sup>9)</sup>。したがって、KRAS 遺伝子変異がある場合、EGFR を標的分子としても下流のシグナル伝達がブロックされず、抗腫瘍効果が得られない可能性が示唆されている。

実際、一次治療については、CRYSTAL 試験<sup>10)</sup>では、KRAS 遺伝子野生型の患者集団において FOLFIRI+cetuximab 群が FOLFIRI 群に比し奏効率、無増悪生存期間（以下 PFS）中央値、全生存期間（以下 OS）で有意に良好であった。OPUS 試験<sup>11)</sup>では、KRAS 遺伝子野生型

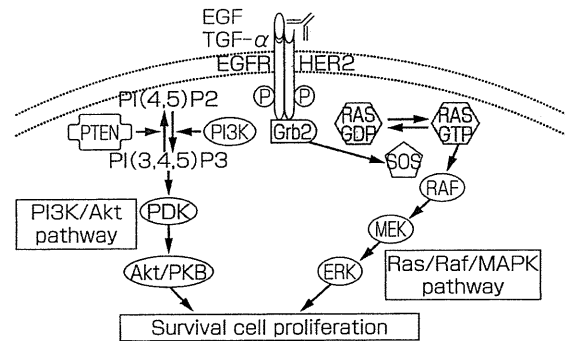


図 1 EGFR シグナル伝達経路

の患者集団において FOLFOX4+cetuximab 群が FOLFOX4 群に比し奏効率、PFS 中央値で有意に良好であった。

このような結果を受けて、わが国の大腸癌治療ガイドラインが改訂され、2010 年 4 月に本邦においても KRAS 遺伝子検査が保険適応となった。すなわち、抗 EGFR 抗体薬投与前の検査が必須となり、国内の大腸癌診療は欧米と同レベルに到達したと考えられる。

### III. BRAF

KRAS 遺伝子に変異がなくとも抗 EGFR 抗体薬が必ずしも有効とは限らず、KRAS 遺伝子以外にも感受性に関連する因子が存在することが考えられる。その候補として、RAS を介するシグナル伝達の下流因子のなかで細胞増殖にかかわる BRAF が第一にあげられる。BRAF はセリン・スレオニンキナーゼであり、N-末端側に RAS 結合部位、C-末端側にキナーゼ部位が存在する。活性化した KRAS 蛋白質が直接結合し、キナーゼ活性により MAPK 経路の一員としてシグナルを下流に伝達する。BRAF 遺伝子変異は甲状腺癌、悪性黒色腫、大腸癌、卵巣癌、前立腺癌などで報告されている<sup>12)</sup>。大腸癌における BRAF 遺伝子変異の頻度は 10% 程度で<sup>13)</sup>、その 80% 以上はキナーゼ部位の 1 アミノ酸置換 V600E である<sup>14)</sup>。過去に BRAF 遺伝子変異については、後ろ向き研究の結果であるものの、三次治療以降の cetuximab あるいは panitumumab 治療に対して奏効例を認めないという報告がなされている<sup>15,16)</sup>。また、一次治療での cetuximab 治療において、KRAS 遺伝子野生型患者における BRAF 遺伝子変異型は治療効果予測因子ではなく予後不良因子になるという報告もある<sup>17)</sup>。

### IV. PI3K

KRAS 遺伝子および BRAF 遺伝子以外のバイオマーカーとして、腫瘍の進行および転移能の亢進をもたらす