

201220031A

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

「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」

に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 江角 浩安

平成25(2013)年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究 .....	1
江角浩安	

### II. 分担研究報告

1. 固形がんに対する低毒性治療薬の開発と臨床導入 .....	8
江角 浩安	
2. QOLの向上をめざした頭頸部がん治療法の開発研究 .....	11
林 隆一	
3. 乳癌における複合的な機能温存療法の開発 .....	14
井本 滋	
4. 骨盤内他臓器浸潤悪性腫瘍における機能温存・再建手術の開発 .....	16
- TPEの回避を目指して -	
齋藤 典男	
5. Robotic surgeryを用いた婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発 .....	21
佐々木 寛	
6. がん患者のQOL向上をめざしたIVR技術の開発 .....	23
荒井 保明	
7. 肝胆膵癌の治療法の開発 .....	26
池田 公史	
8. 予後ならびにQOLを向上させる画期的な消化管がん診断治療法の開発 .....	28
武藤 学	
9. 放射線性皮膚炎に対する標準的支持療法の確立に関する研究 .....	31
全田 貞幹	
10. がん患者のQOLの評価指標の開発 .....	33
宮下 光令	
11. 上部消化器術後障害をもつがん患者の活力とQOL向上をめざすリハビリテーション開発 .....	36
小松 浩子	
12. がん看護カウンセリングの有効性に係る研究 .....	48
小松 浩子	
13. がん患者・家族のQOL向上に資する相談・支援のあり方に関する研究 .....	57
木下 寛也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	60

# I .総括研究報告書

「QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究」

研究代表者 江角 浩安 独立行政法人国立がん研究センター東病院 院長

**研究要旨**

本研究プロジェクトは1) 根治性を犠牲にせず機能温存、臓器温存を可能とする治療法の開発、2) がんの治療あるいは進展に伴って損なわれるQOLの向上のための治療法の開発、3) 難治がんに対する低毒性の薬物療法の開発を目標としている。食道、頭頸部のがんに対する機能温存と根治性を両立した治療法、サルベージ法、リンパ浮腫など合併症を最小限にする治療法、ストーマの減少の機能温存手術の試み、IVRを用いたQOL回復法など臨床試験に繋ぎうる基盤技術を開発確立した。化学放射線療法、分子標的薬により侵される皮膚ケアを積極的に行い、副作用の低減と完遂率を上げるプログラムを作った。難治癌の根治を目指した本研究組織で開発した低毒性抗腫瘍薬 GBS-01 の第一相臨床試験を行い、高い安全性と有効性を確認し医師主導試験につなげた。QOL評価指標確立の為国際的評価法の日本語版の開発、看護ケア、リハビリプログラムの導入と、患者・家族の視点からのQOL・治療法の評価を進めた。また、相談支援のあり方に関する再検討を進めた。

**分担研究者氏名及び所属施設**

江角浩安	国立がん研究センター東病院
林 隆一	国立がん研究センター東病院
井本 滋	杏林大学医学部附属病院
齋藤典男	国立がん研究センター東病院
佐々木寛	東京慈恵会医科大学附属柏病院
荒井保明	国立がん研究センター中央病院
池田公史	国立がん研究センター東病院
武藤 学	京都大学大学院医学系研究科
全田貞幹	国立がん研究センター東病院
宮下光令	東北大学大学院医学系研究科
小松浩子	慶應義塾大学看護医療学部
木下寛也	国立がん研究センター東病院

**A. 研究目的**

本研究プロジェクトは、厚生労働省第3次対がん十カ年戦略分野6の中で、医療経済、精神腫瘍、コミュニケーション患者支援に関わること以外の領域で、QOLの向上をめざしたがん治療法の開発をめざし、基盤的な技術・概念を生み出し、臨床導入を行う事を目的とする。基本的には1) 根治性を犠牲にせず治療に伴い失われる生体機能の最小化を可能とする機能温存、臓器温存を含めた新しい治療法の開発、2) がんの治療あるいは進展に伴って損なわれた生体機能、生活の質の回復・向上のための治療法の開発、3) がん治療やがんの進行の後にも残された機能の活用によるQOL向上の技術開発、4) がん治療に伴い傷害されるQOLは、臓器や進行度、治療法により多岐にわたるがQOLの評価法の開発を各研究課題と同時進行させることで、個別性を超えた評価を目指す。

**B. 研究方法**

上に掲げた目的を達成するため

- 1, 切除不能な進行膵がん患者に対する疼痛コントロールプログラムの開発とゲムシタビン不応性膵癌に対する莠子エキス GBS-01の第一相、第二相試験をする。
- 2, 食道、頭頸部領域早期がん発生メカニズム、下咽頭がん喉頭温存手術における表在進展の取り扱いおよび喉頭温存の臨床的基準を明らかにする事により機能温存の促進を図る。また食道がん多発高危険度患者選択のための簡便な診断法・選別法を開発する
- 3, 骨盤内臓全摘術回避し機能温存・再建手術の開発、適応、判断法を開発する。
- 4, 婦人科がん術後下肢リンパ浮腫予防手術の開発をランダム化比較試験を完成させ、さらにロボット手術の導入で行う。
- 5, 乳癌の術後機能温存療法の開発のため、ラジオ波焼灼療法の単施設第II相試験を行った。
- 6, IVRに関する臨床試験、有痛性骨盤内腫瘍ラジオ波凝固療法の第I/II相試験は継続、悪性大動脈症候群の比較試験は症例登録終了。
- 7, 根治術後胸部食道がん患者の、患者と医師・看護師連携のもと、セルフモニタリング・身体活動・栄養摂取での回復促進「術後機能回復促進介入プログラム(STEPプログラム)」を構築する。
- 8, 化学放射線療法、分子標的薬剤を含めた多くの薬剤でも皮膚症状がDLTになることがあり、積極的な管理プログラムが治療完遂率、QOLの向上に寄与するか否かを検

討する。

- 9, HCC-18,PAN26,BIL21,HDC29,HFS-14 日本語版の開発に着手し一部は終了した。開発された評価指標の妥当性の検討を引き続き行う。
- 10, 患者・家族相談支援の方法開発のため院外相談所などの特性を利用しあり方の検討をする。
- 11, がん看護カウンセリングの有効性に係る研究を追加する。

#### (倫理面への配慮)

- 1) IVR、再生医学、臓器温存、研究的要素を含む診療に関しては、ヘルシンキ宣言を遵守して作成したプロトコールを各施設倫理審査委員会 (IRB) の承認を得た上で試験を遂行している。また、個人情報保護法に対応し、被験者の人権を損なうことのないよう配慮している。
- 2) GBS-01 臨床試験は国立がん研究センター倫理審査委員会にてプロトコールの審査を受けた後 UMIN 臨床試験登録を行い、患者には十分な説明の後文書で同意を得た。
- 3) 遺伝子解析を含む研究に関しては、国立がん研究センター倫理審査委員会にて研究プロトコールの審査を受けた上で実施した。
- 4) 動物実験に関しては各施設の動物実験に関する倫理審査委員会の承認を得た上でおこなった。

#### C. 研究結果

##### 1) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 臨床第一相試験

乏血管性の腫瘍組織の特徴を標的とした低毒性の新規抗腫瘍薬候補としてアルクチゲニンを見出し、臨床導入の準備をしてきたが、アルクチゲニンの含量が高い牛蒡子エキスを調製する方法を確立した (GBS-01, 特許申請中)。臨床試験を行うために GBS-01 は、クラシエ製薬にて GMP グレードの顆粒剤を製造し提供を受けることとした。このエキスを用いた前臨床試験は昨年度に報告した。

平成 23 年度は臨床試験の体制を国立がん研究センター東病院で準備し患者登録を 6 月より開始した。臨床試験第一相部分は牛蒡子エキスに換算し一日、1g (レベル 1)、2.5g (レベル 2)、4g (レベル 3) とした。アルクチゲニンアルクチインの総量はアルクチゲニンに換算しエキスの 10% である。各レベル 3-6 名の登録とし、有害事象が無ければレベルアップとした。投与は入院中には食前経口投与とし、退院後は食前或いは食間とし

た。4 週間連続投与を 1 コースとして、PD 或いは重篤な副作用が出現するまで投与を継続した。レベル 1, 2, 3 とともに、重篤な有害事象は無く、報告の時点でレベル 3 の症例をさらに 3 名追加中である。期待通り、低毒性であった。PK データを血中濃度推移、尿中排泄量の測定で行った。レベル 1, 2, 3 とともに投与量の 50% 以上がアルクチゲニン或いはそのグルクロン酸抱合体として尿中に回収され、この範囲では吸収の限界は無いと考えられた。血中濃度推移からは、**first pass** で大部分がグルクロン酸抱合されることが分かった。血中濃度のピークはアルクチゲニンが約一時間、グルクロン酸抱合体が 1.5 時間であった。アルクチゲニンの最高濃度は、数百 ng/ml で、グルクロン酸抱合体は数十 μg/ml であった。グルクロン酸抱合体が 50-100 倍濃度が高かった。血中半減期は約 10 時間であった。

抗腫瘍効果は、RECIST Ver1.1 で評価可能病変の測定を行った。有害事象報告は CTCAE Ver 4.0-JCOG を用いた。

1 コース終了時の判定はレベル 1、レベル 2、レベル 3 の最初の 3 例すべて SD であった。2 コース終了時は、レベル 1 では 3 例ともに PD であった、レベル 2 では 2 コース終了時には 2 例は PD であったが、1 例は PR となりこの例は PR が 6 コース目まで継続している。レベル 3 では 1 コース目が 3 例ともに SD、2 コース終了時一例では SD が継続していた。しかし 2 コース目では SD を維持した症例はなかった。レベル 3 ではさらに症例を 6 例追加した。薬物動態的解析では、経口投与の 50% 以上が乳中に排泄されることから、高い生物学的利用能が確認された。また、吸収されたアルクチゲニンは速やかにグルクロン酸抱合されることが分かった。グルクロン酸抱合体は十分に高い血中濃度を保ち半減期は、7 時間程度と考えられる。臨床的に毒性は殆ど認められなかった。一部有害事象は認められたが、いずれも原病の進行によるものと考えられた。PR1 例、SD4 例、全生存期間は 5.68 カ月であった。臨床第 2 相前期のを医師主導治験として行うこととなり医薬品機構と相談の上、年度内に医師主導治験を開始した。対がん十カ年のプロジェクトとしては、スーパー特区も終了したこともあり他の研究費に引き継ぐこととした。

- 2) 国立がん研究センター東病院における **retrospective** な検討によって、切除不能進行膵がん患者のうち、標準治療である GEM 治療開始前にオピオイドを必要とした患者は全体の約 4 割であった。その患者の生存期間中

中央値は、3.37 ヶ月と予後不良であり、抗がん剤治療による効果が不十分であるため、疼痛管理をはじめとした良好な QOL の維持が重要であることが分かった。また、膀胱がん患者では、オキシコドンの嘔気、嘔吐、食欲不振などの副作用が出現しやすいことも判明した。したがって、消化器症状の副作用が少ないとされる経皮吸収型フェンタニル製剤の早期使用することで、より良好な QOL が得られるのではないかと考え、切除不能進行膀胱がんにおける癌性疼痛に対するオキシコドン塩酸塩徐放錠と経皮吸収型フェンタニル製剤のランダム化比較試験を計画した。本臨床研究を担当する医師、薬剤師、看護師と Protocol の詳細について検討会を行い、Protocol が完成し、国立がん研究センターの倫理審査委員会の承認も得られ、Kick off meeting も行い、これから症例集積を開始するところである。

3) 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索をした。免疫組織化学的染色にて、咽頭の表在性扁平上皮癌の IPCL を構成する血管内皮細胞において、EZH2 の発現を認めた。Primary dermal microvascular endothelial cell line を HGF で処理したところ、EZH2 遺伝子の発現は上昇し、VASH1 遺伝子の発現は上昇した。siRNA をトランスフェクションすることにより、EZH2 をノックダウンすると、HGF で処理した場合、VASH1 遺伝子の発現抑制は見られなかった。咽頭がんに対する ELPS の治療成績と評価。15 例中 4 例に術後合併症を経験した。喉頭鏡の挿入による咽頭後壁の粘膜損傷が 2 例、術中のアナフィラキシーショックが 1 例、針状メスでの止血困難が 1 例であった。止血困難であった 1 例は内視鏡的に止血を行った。全例喉頭温存可能であり術後中央値 6 日(4-15)で退院となった。15 例中 1 例に術後 1 ヶ月目に局所再発を認め ESD にて対応した。

頭頸部がん診断における Dual Energy CT (DECT) の有用性の検討 WA plus I0 images は、WA images 単独に比べ、甲状軟対して、ROC 曲線下面積の改善と、特異度と正診率の向上が認められた(特異度: 96% vs. 70%、正診率: 93% vs. 73%、 $P=0.03$ )。感度には有意差は認められなかった。WA plus I0 images では、甲状軟骨と輪状軟骨において診断一致率の改善が認められた(甲状軟骨: kappa 0.68-0.72 vs. 0.29-0.56、輪状軟骨: 0.64-0.79 vs. 0.20-0.64)

従来では TPE の適応である臨床的に前立腺を主とした下部尿路系臓器浸潤が考えられる下部直腸進行癌症例において、可能な限り

膀胱温存や肛門機能温存を計る手術術式を実施する。2013 年 01 月までに本手術法を 31 例の原発直腸癌症例に実施した。手術の内訳は肛門括約筋温存(SPO)と膀胱尿道吻合(CUA):20 例、直腸切断(APR)と CUA:6 例、APR と膀胱瘻(CS):5 例、であり、結果として Stoma-less:20 例、Single Stoma:6 例、Stoma+CS:5 例となった。Surgical margins は全例で陰性であり手術関連死は認めなかった。これらの 5 年生存率は約 80%を示した。しかし主に遠隔転移再発(肺転移が最多)のため、無病 5 年生存率は 48%であった。CUA の 26 例中 12 例(46%)に縫合不全を認めた。特に APR+CUA 例では、6 例中 5 例(83%)に CUA の縫合不全を認めた。術後の 1 年以上経過例の排尿機能では、全例に自排尿が可能で、IPSS スコアは 9(中央値)を示した。また IPSS の QOL スコアも 2(中央値)を示した。SPO 例の排便機能は、以前の報告と同様であり、m-FIQL スコアは 55(中央値)を示した。また本手術例全体の SF-36 による QOL 調査では PCS(身体的健康)は国民標準偏差よりも低い傾向を示すが、MCS(精神的健康)はほぼ同等であった。膀胱・尿道吻合の縫合不全対策として、吻合部に回腸 flap を付加した臨床試験を計画し、H25 年 2 月の研究倫理審査委員会で承認された。現在、この臨床試験が開始された。

1) 子宮頸癌、体癌のリンパ節郭清症例に対して無作為化試験「子宮頸癌および後腹膜開腹術の術後下肢リンパ浮腫改善に関する検討」を平成 20 年 8 月より開始した。参加施設は 12 施設で目標症例数は 2 年間で 200 症例である。2010 年 6 月 30 日までに 200 症例の登録が終了した。現在 3 年間の経過追跡中である。中間解析は行わない。2013 年 7 月以降にキーオープン予定である。

da Vinci Surgical System を用いた QOL を考慮した手術術式の開発を行うため、da Vinci S-type を用いて 24 例の婦人科手術を行った。尚、倫理委員会承認の下で全ての手術を行った。全例全身麻酔で行った。da Vinci 下手術を施行した子宮頸癌 I b 1 期 4 例中 1 例は術中にリンパ節転移が発見されたため開腹手術に変更したが、他 18 例はロボット手術を完全遂行できた。Robotic assisted vaginal radical hysterectomy は、子宮頸癌 I b 1 期 3 例、Ia2 期 1 例に施行した。子宮体癌 13 例(I b 期 12 例、I c 期 1 例)には Robotic total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy および Robotic lymphadenectomy of the pelvis を施行した。異型内膜増殖症 2 例および粘膜下筋腫 1 例は

Robotic total hysterectomy を施行した。手術開始までの準備時間は平均 55.9 分間 (71~46 分間) であった。

da Vinci 下リンパ管血管吻合術の開発のため倫理委員会の承認を得た。また、ブタを用いて da Vinci 下リンパ管血管吻合を施行した。ブタを気腹法で da Vinci をセット後、ブタの骨盤内後腹腔を切開し、大腿ソケイリンパ節を露出、次いでリンパ節を切除し、1mm 径~2mm 径のリンパ管を遊離した。大腿ソケイ外側の下腹壁静脈の枝で 1~2mm 径の細い静脈を遊離した。リンパ管と細胞静脈を 10-0 ナイロン針糸で 4 ヶ所端々吻合を行った。用いた鉗子と持針器は心血管吻合用デバイスをを用いた。縫合に要した時間は初めの 1 針目が 9 分間、2 針目が 5 分間、3 針目が 7 分間、4 針目が 4 分間で 4 針の端々吻合ができた。

- 2) 平成 21 年 4 月から MRI を含む画像診断で乳管内進展を伴わない 2 cm 以下の乳がんを対象に、LeVeen 型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の単施設での第 II 相臨床試験を開始した。平成 25 年 2 月時点迄に対象となった 23 例中 20 例が同意し登録された (同意取得率 87%)。適格条件を満たす症例が少なく、目標症例の 3 分の 2 が登録される迄に約 4 年を要したため本試験を 3 月で終了した。皮膚熱傷などの重篤な有害事象はなく、治療後の創部痛も NSAID で軽快した。観察期間中央値 30 ヶ月で全例無再発健存中である。
- 3) IVR の臨床試験を行ったが、いずれも JIVROSG の臨床試験として行った。1. 有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験(JIVROSG-0204)、2. 難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験 (JIVROSG-0803)、3. 有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804)、4. がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験 (JIVROSG-0805)、5. 切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0806)である。

これらの結果は、①有痛性骨盤内腫瘍に対するラジオ波凝固療法の第 I/II 相試験 (JIVROSG-0204)21 例が登録され、第 II 相部分にて症例登録を継続中。重篤な有害事象の発生はない。

②難治性腹水に対するシャント治療の有効性を評価するランダム化比較試験 (JIVROSG-0803) 15 例が登録され、継続

中。

③有痛性悪性骨腫瘍の疼痛緩和に対する経皮的骨形成術の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0804) 2 例が登録され、継続中。

④がんによる消化管通過障害に対する経皮経食道胃管挿入の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0805) 22 が登録され、継続中。

⑤切除不能悪性大腸狭窄に対するステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0806) 1 例の登録後、今年度登録例がなく、試験の完遂が困難と判断されたため、試験を中止した。内視鏡による挿入を前提とした大腸用ステントが承認されたことが大きく影響したと考えられる。

⑥悪性大静脈症候群に対する金属ステント治療の有効性を評価するランダム化比較試験(JIVROSG-0807) 登録予定の 32 例の登録が完遂し、解析を開始した。

⑦有痛性腫瘍に対する経皮的凍結治療の第 I/II 相臨床試験 1 個以上、3 個以内の腫瘍により NRS2 以上の疼痛を有す、薬物療法の強化以外に疼痛を制御することができない、疼痛の原因である腫瘍に対する標準的治療が無効、あるいは不適応、組織学的あるいは、臨床経過と画像所見より疼痛の原因である腫瘍が悪性腫瘍と診断される、の適格条件を満たす症例を対象に経皮的凍結治療の安全性と有効性を評価する先進医療 B に該当する試験として行なうという概要が定まった。

- 4) 上部消化器術後障害をもつがん患者の活力と QOL 向上をめざすリハビリテーション開発のため以下の研究を行った。1. がん専門病院における胸部食道がん術後患者に対する看護外来においてどのような看護ケアがなされているかを分析する。2. がん専門病院における胸部食道がん術後患者の体重や症状・徴候等の経過やその特徴と外来において看護師のケアを、事例分析から明らかにする。その結果、患者に対する「効果的な摂食嚥下を促進するケア」として、しっかり咀嚼したり、ゆっくり食物を口の中に取り込む(捕食)など、術後の形態・機能の変化をふまえ、『少量ずつ確実な咀嚼を行うためのケア』や『誤嚥を回避する嚥下を促進するケア』、『消化管狭窄に対する効果的な対処を促進するケア』、『消化液逆流の苦痛を緩和するケア』を実施していた。特に、嚥下に関しては術後の反回神経麻痺の有無をふまえたリスクアセスメントをもとに、術後からの継続的な視点でケアを実施している事が分かった。

また、胸部食道がんの術後、外来で経過観察期間中の患者の BMI (body mass index) 減少率を分析した結果 (表 2)、BMI が減少した患者が大半であり、入院時から 10~20%、退院時からは 5~15%の低下であった。中には 20%以上の減少を経験した患者もいた。以上の研究成果に加え、がん専門病院における専門的な実践内容、摂食・嚥下障害看護認定看護師へのインタビューによって「STEP プログラム」を構築した。これは、上部消化管手術を受けたがん患者が、**Self-monitoring and Sharing**：手術によって変化した体を理解し、日々の変化のセルフモニタリングを行い、それについて療養日記を通して医療者と共有し、**Tailor-made program**：自分に合った回復を目指す個別性あるプログラムである。

**Eating, swallowing, and nutrition taking**：適切に摂食・嚥下を行って必要な栄養を摂り

**Physical activity, Patient-professional**

**Partnership**：適切に身体活動を行うことを、患者と医療者がともに取り組むことで、活力と QOL の向上を目指すものである。

- 5) 頭頸部放射線治療 (RT) において皮膚炎は grade3 が 20-70% 発生する有害事象の一つだが、その皮膚炎管理プログラムを用い前向き臨床第 II 相試験を行い有効性が示された。分子標的薬の投与でもしばしば皮膚症状が DLT となる。積極的な皮膚管理プログラムを用い QOL の向上はもとより治療完遂率の向上が図れることが示唆された。多施設でこのプログラムを評価し、標準化するために皮膚炎の評価の基準を作るための取り組みを始めた。
- 6) HCC18 は肝細胞がん根治術後の患者 127 名 (回収率 99.2%) の QOL の関連要因の検討では、抑うつあり、Child-Pugh 分類 B/C、KPS80 未満の患者は QOL の点数が低かった。PAN26 の分析対象者は 75 名であった。KPS が悪い群は殆どの尺度で QOL が統計的に有意に悪く、尺度化成功率は 100%であった。クロンバックの  $\alpha$  係数は 0.39~0.65 であり、再テスト信頼性の  $\kappa$  係数は全対象者で 0.22~0.64 であった。PAN26 と FACT-Hep の多くの類似尺度間で想定通りの相関がみられた。関連要因の検討では、腭頭部癌および黄疸処置をうけた患者、化学療法中の患者、抑うつありの患者は QOL が悪い尺度がみられた。BIL21 に関してはパイロットテストは問題なく終了し、国際的な計量心理学的検討研究に参加した。現在の症例集積数は 1 例である。EORTC QLQ-HDC29 日本版の分析対象者は 123 名であった。性生活の項目に関しては、21%

の欠損が認められたが、各項目の床効果・天井効果は認められなかった。併存妥当性について、EORTC QLQ-HDC29 日本版と FACT-BMT 間の類似尺度間で相関が認められた。既知集団妥当性について、移植年数 1 年未満と 1 年以上の群で比較したところ、QOL の統計的な差は認められなかった。内的整合性を示すクロンバックの  $\alpha$  係数は 0.46 から 0.88 であり、再テスト信頼性を示す級内相関係数は 0.38 から 0.62 であった。HFS-14 は、日本版が確定した。

- 7) 病院外に設置された相談支援センターにおいて、1) 医療福祉従事者からの相談の実態の把握、2) 患者の希望に応じて治療を受けている病院へ相談の解決に向けたフィードバックの実施可能性について検討を行った。医療従事者からの相談はのべ相談件数の 5 から 6%であった。相談内容は療養場所に関する相談、社会的問題に関する相談が多かった。従来の患者・家族からの相談分類に分類されない相談が多く、今後相談内容の質的分析が必要である。患者からの相談に関する病院へのフィードバックの実施は、事前に病院と調整を行えば可能であった。また相談内容によれば、病院へのフィードバックで簡単に解決できる問題があった。
- 8) がん看護カウンセリングの有効性に係る研究を新たに追加した。がん治療の主たる場は、外来へと移行し、がん診断や再発の説明や治療の選択、療養場所の選択なども、その多くが外来で行われるようになってきている。先駆的施設では、がん患者や家族の要請に対して、がん看護専門看護師やがん看護関連の認定看護師等により複数回の相談支援 (以降、がん看護相談という) が施設の努力により試行されている。これらの有効性と、今後のあり方に関する方向性を見出すための研究とした。

今年度は、看護師 12 名 (がん看護専門看護師、緩和ケア看護認定看護師、がん性疼痛看護認定看護師) を対象に 2 グループのフォーカスグループインタビューを行った。研究協力者の外来看護相談の体制は、がん相談支援センターで相談を受けている者、教室という形態で患者の相談を受けている者、がん性疼痛の相談外来などある特定の相談を受けている者、あるいは「相談」の窓口はなく、フリーで医療者から相談の依頼があった時に相談に応じる者など多様であった。分析の結果、がん看護相談・支援 (カウンセリング) に係る構成要素として表 2 に示す内容が抽出できた。看護相談とは、「患者の真のニーズを探る糸口」であり、その糸口から、看護

師が意図的に「混乱した気持ちや情報を整理する空間と間を創る」、「漠然とした悩みを共に整理し、気づきを与える」や「患者のもつ力を取り戻す」ことを支援していた。それにとどまらず患者が「取り組む課題の優先順位を明確にする」こと、その「次に踏み出す自信と手段の獲得を支援する」ことを支援していた。たとえば、患者と医療者、患者と家族の「関係性を修復する」や「相互の信頼関係を築く」ために具体的な方法を助言したり、患者の能力を見極めて関係性を調整していた。さらに、患者が自分の力で自立し、次に歩みだすことを支援していた。さらに、患者の力を尊重しつつ、「真のニーズの解決に向けた次のケアへつなぐ」といった、必要な専門家へ紹介、連携や療養の場の調整なども行っていた。

看護相談室における看護相談は、“待ちの姿勢”のため、できる限り「門戸を開放する」ことで、ニーズのある患者が埋もれず、漏れなく、孤立しないように外来診療に同席して網を張ったり、他院からの紹介状の内容でトリアージし、早期から関わることを試みていた。

#### D. 考察

- 1) 本来低毒性の薬物療法が出来ればがん治療に伴うQOLの低下の一部は防ぐことが出来る。アクチゲニンは、がん組織微小環境に依存した特異的活性を示すためにこの可能性がある。転移性膀胱がん患者を対象にしたGBS-01の臨床第一相試験では、GBS-01の高い安全性、低毒性が示された。臨床効果の評価はこれからの第二相試験、三相試験を待たなければならないが、数例の第一相治療でPR、SD症例が観察されたことは評価できる。今後、医師主導治療の結果に期待するが、スーパー特区は終了したので本研究は他の研究費に移行する。
- 2) 頭頸部癌に関してはNBIの導入により早期がんが発見され、表在癌研究家の発足、およびその結果臨床的・病理組織学的な診断基準が確立できた。この過程で本研究班が果たした役割は大きい。これらの診断基準、取り扱い基準が確立したため、より軽微な手術法、内視鏡手術の導入など積極的に行われたがその適応の範囲と限界はまだ十分に確立されている訳ではない。昨年度、本年度を中心に喉頭鏡の活用も含めた内視鏡に限らない経口的、直達手術がより確立されれば安全性、根治生とともにより進展した病変も対象にできるようになる。異時性の多発がん発生の分子メカニズムを遺伝子発現解析で明らかにする試みは今のところ十分には成功していないように

見えるが、或いは単一の分子機構を想定することが元々現実合わないのかもしれない。しかし、臨床的進行がんへの進展予防こそがより究極的QOLの保持・保存である。

- 3) ストーマの回避・減少はQOL向上に大いに貢献するが、これまでの経験のごとく、合併症が少ないわけではない。回腸フラップを含めた今後の工夫は安全性の向上に寄与すると思われるが、或いは全く別のアプローチ例えば再生医療の取り込みなども模索すべきものかもしれない。婦人科領域の骨盤外科手術後の下肢リンパ浮腫は極めて大きな問題である。臨床試験の結果に期待したい。また、ダヴィンチを含めた新しい技術の導入は、より高度なかつ安定したQOLの改善につながる可能性もあり大いにチャレンジすべきもので症例登録が始まったのは期待できる。しかし、高額な医療費をどうするかは別の問題である。
- 4) 上部消化管腫瘍術後、医療側が十分には把握していない様々な生活への障害、社会復帰の阻害要因があることが看護の目で見た調査から明らかになりつつある。食欲不振、体重の減少など患者にとっては医師が考える以上に深刻な問題である。この研究班で以前から取り組んでいたこのプロジェクト、さらに本年から新たに取り入れた、看護カウンセリングの有効性に関する研究は一体となって今後の患者の立場により近い患者・家族支援、および生活の質の保持・回復のと理組に大きな役割を果たすと思われる。看護の視点からの新しい解析の試みは、まだ始まったばかりであるが、新しい切り口が出てくるのが期待できる。グレリンの研究班とも共同し食欲、体重減少の問題を含めて有効な対策を講じる可能性が出てきた。
- 5) 症状緩和のIVRは、順調に成果を挙げており、具体的に保険診療につながっている。手技の安定化、全国へ広げていくことなど新しい段階に入っているものもあるが、いったいこの後の展開をどこに求めるのかははっきりしないままにいたずらに主義を複雑化することの反省期でもある。
- 6) QOLの尺度の日本語版の開発は順調に進んでいる。一部はバリデーションまで終了した。他の領域のものも他の研究班の研究推進の為にも大いに進める必要がある。また、これらのバリデーションの終わったものは学会発表・論文発表にとどまらず多くの医療従事者が使いやすいように工夫する必要がある。ガイドラインとしての冊子の出版なども視野に入れている。
- 7) 全国に院内相談支援センターが設置されているが、患者や家族のニーズをどの位満たして

いるのか？院内での相談支援に対するアンケートなどは解析されてはいるが、潜在的ニーズはどのようなものがあるのかと言う点に関しては、十分に解析されては居ない。院外設置型と院内設置型で大きく相談内容が異なることは潜在的ニーズを解明する上で新しい切り口である。大いに期待しているが、看護カウンセリングの有効性の研究とも協同して、この患者・家族の潜在的ニーズの掘り起こしに取り組む必要がある。

## E. 結論

1. アルクチゲニン高含有牛蒡子エキスが高い安全性を示すことが分かった。有効性の検証のための医師主導治験を開始し、本研究班の役割は終わった。基礎的な部分での付随研究などとともに、メカニズムの研究は続けていく。
2. 喉頭を温存した下咽頭部分切除の適応、切除範囲を決定するために Dual Energy CT による軟骨浸潤の評価が有用である。また、頭頸部の表在癌に対する内視鏡治療の適応範囲をほぼ確立することができたが、これを超えるものに対する喉頭鏡などを用いた ELPS の治療成績と評価始祖の有効性と安全性を確かめた。
3. 分子標的薬による治療や化学放射線療法を行うときに積極的に皮膚ケアを行うことにより治療完遂率が上昇することが分かった。これらの皮膚ケアプログラムは、単に治療中の QOL の向上のみならず治療効果の上昇にも寄与する可能性が高い。
4. I V R 技法の臨床導入は順調に進んでいる。
5. 上部消化管手術後の患者は、多様な悩みを抱えているが医療側は十分に把握していない。看護を含めた多様なアプローチが患者・家族の潜在的ニーズの掘り起こしに有効であろうと考えられた。院外相談支援施設を含めて新しい支店の取り組みが重要である。さらに、迫り来るがん多死時代に備えこれらを活用し、在宅・地域医療との連携を模索することが新しい時代の QOL の研究に必要である。

がん患者の保持すべきあるいは改善すべき QOL の低下は個別性が高い。病変の部位、程度、特徴により病変そのものによる QOL の低下も、治療に伴う解剖学的喪失或いは機能的喪失も異なる。機能を保持する事、失われた機能を再建する事、代償する事などを中心に研究してきたが、医療側の視点での研究が中心であった。患者側からの評価を、国際的な QOL の評価尺度も導入することで充実する必要がある。本研究班では治療法を緩

和医療の観点から作り直す作業として行ってきた。患者側からの評価をよりいっそう取り入れた試みを看護や、多職種の観点も取り入れ強化する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

#### 1) 特願 2010-505497

アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス及びその製造方法

江角浩安、三好千香

#### 2) 特願 2012-515281

アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物及びその製造方法

江角浩安、三好千香

#### 3) 腹腔-静脈シャント用ステント

申請手続き中 荒井保明

#### 4) 特願 2013-027027

呼吸採取袋及び呼吸採取セット

武藤 学、青山 育雄 (京都大学)

上坂 亜紀、杉村 真理子

田中 克之、(エフアイエス株式会社)

特許出願

#### 5) 特願 2012-069964

抗癌剤 江角浩安、池田公史ら

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## Ⅱ.分担研究報告書

### 研究要旨

本研究では、がん組織の特異的代謝、生物反応に着目し、がん組織に特異性が高く正常組織に対しては低毒性の治療薬を開発することを目的とする。長期的には新しい薬剤の開発を進めるが、すでに従来の研究で見いだしている、アクチゲニン、キガマイシンなどの臨床導入を目指す。本年は、局方記載されている牛蒡子から、アクチゲニン高含有エキス（GBS-01）の臨床第 I/II 相試験を行った。その結果、第 I 相レベル 3（一日エキス 4 g、アルクチゲニン 400mg 相当）4 週連続投与までは期待通り極めて低毒性で、明らかな有害事象はみられなかった。レベル 2 では有効性を示す症例もあった。薬物動態解析によれば、投与量に応じた吸収と体内分布が得られ、高い生物学的利用率であった。臨床試験としては医師主導治験として第 II 相試験には入り順調に推移している。

### A. 研究目的

従来型の細胞毒性を主体とした抗がん剤は、必然的に強い骨髄毒性、消化管毒性などを示す。腫瘍微小環境に注目すれば、このような細胞毒性の強い抗がん剤は、酸素供給や栄養供給の欠乏している腫瘍組織では毒性が極端に低くなり酸素栄養供給が豊富な正常組織に比較するといっそう腫瘍選択制が悪くなる。腫瘍微小環境中で生存増殖するため、腫瘍細胞は特殊な代謝をしていることを明らかにしてきた。この特殊性に注目し栄養供給と酸素供給が低い時に毒性を示し高い時には毒性のない物質を探し出してきた。これらは酸素栄養供給の豊富な正常組織では毒性が低く正常組織に対し低毒性の抗腫瘍薬といえる。このような薬剤の候補としてキガマイシン、アクチゲニンなどを見いだしてきたが、これらの臨床導入を図ることを目的とした。昨年度からは特に、既に局方薬として登録されている牛蒡子にアクチゲニンが多く含まれる事に注目し、牛蒡子抽出液によりアクチゲニンと同じ効果を得られるか否かを検討し、早期の臨床導入を目指している。さらに最終的に医師主導治験として第 II 相試験に導出することを目標とする。一方、アルクチゲニンの作用メカニズム、およびそれに基づいた各種バイオマーカーの確立は本研究班の重要なテーマである。

### B. 研究方法

局方に記載されている牛蒡子を用い、アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス（GBS-01）を開発した。この開発は、クラシエ製薬株式会社、富山大学との共同研究として行い 2009、2010 と PTC 出願も含めて特許申請をし、審査請求も行っている。この製剤を用いた、臨床第 I 相試験を国立がん研究

センター東病院、中央病院の共同の臨床試験として開始した。臨床第 I/II 相試験は倫理審査委員会の審査を受けた後、UMIN 登録を行い開始した。臨床部分は班員の池田を中心に行い、臨床試験支援室、フェーズ 1 センターの全面的支援の下に行っている。PK、TR の部分は江角の研究室で行った。臨床試験デザインの概略を纏める。

対象患者は本薬剤開発当初からの基本コンセプトである栄養飢餓耐性解除は乏血性の腫瘍で効果があると期待される。現時点で、的確な灌流状態、組織栄養状態、低酸素状態の非侵襲的検査法、或いは代替生体マーカーは存在しないので、典型的乏血管性腫瘍である膵癌患者を対象にすることにした。進行・再発膵癌に関してはゲムシタビン、S-1 が標準的治療法となっている。本臨床試験の対象者はこれら標準的治療に不応性となった患者とした。

本試験のエンドポイントは、以下の通り。

#### Primary endpoint

第 I 相部分：DLT の発現頻度

第 II 相部分：奏効割合

#### Secondary endpoints

第 I 相部分：有害事象発生割合、薬物動態学的パラメータ ( $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、AUC)

第 II 相部分：有害事象発生割合、無増悪生存期間、全生存期間

#### 臨床的仮説と予定登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は、「ゲムシタビン不応膵癌患者に対する GBS-01 の推奨用量はどの用量か？」および「ゲムシタビン不応膵癌患者に対して GBS-01 が有効かつ安全かどうか？」である。

第 I 相部分については、通常のフィボナッチの変法 (3+3 コホート) を採用し、各投与量レベル 3-6 名とした。

第II相部分については、第I相部分で決定された推奨用量レベルにおいてそのレベルでの症例数が合計17名としていたが、医薬品機構の薬事戦略相談で決定することにした。

抗腫瘍効果は、RECIST Ver1.1で評価可能病変の測定を行った。有害事象報告はCTCAE Ver 4.0-JCOGを用いた。

#### 血中アルクチゲニン濃度の測定

薬物動態試験を行うため、血中のアルクチゲニンおよびアルクチゲニングルクロン酸抱合体の測定を行った。経口投与後0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24時間後にヘパリン採血をした。血漿からは12倍量のメタノールにて抽出をした。蒸発乾固した後HPLC-UVあるいはHPLC-MSでアルクチゲニン、アルクチゲニングルクロン酸抱合体を分離定量した。同様の薬物動態解析を7日間連続投与後、8日目内服時にも行った。さらに、投与5日目の内服前の測定も行った。排出に関しては、投与1日目および8日目の24時間蓄尿により尿中排出量の測定を行った。

### C. 研究成果

#### 1) アルクチゲニン高含有牛蒡子エキス GBS-01 臨床第一相試験

平成23年度から臨床試験の体制を国立がん研究センター東病院で準備し患者登録を6月より開始した。臨床部分は班員の池田を中心に行った。薬動態的解析は我々の研究室で明治薬科大学との共同研究で行った。臨床試験第一相部分は牛蒡子エキスに換算し一日、1g(レベル1)、2.5g(レベル2)、4g(レベル3)とした。投与は入院中には食前経口投与とし、退院後は食前或いは食間とした。4週間連続投与を1コースとして、PD或いは重篤な副作用が出現するまで投与を継続した。レベル1, 2, 3ともに、重篤な有害事象は無かった。レベル3の症例をさらに6名追加した。開発のコンセプトである癌組織特異的細胞毒性のため正常組織には毒性を示さないという低毒性はほぼ証明された。血中濃度推移、尿中排泄量の測定で行った。レベル1, 2, 3ともに投与量の50%以上がアルクチゲニン或いはそのグルクロン酸抱合体として尿中に回収され、エキスとして1日4gまでは吸収の限界は無いと考えられた。血中濃度推移から、アルクチゲニンはfirst passで大部分が肝臓でグルクロン酸抱合されることが分かった。血中濃度のピークはアルクチゲニンが約一時間、グルクロン酸抱合体が1.5時間であった。アルクチゲニンの最高濃度は、数百ng/mlで、グルクロン酸抱合体は数十μg/mlであった。グルクロン酸抱合体の濃度が50-100倍高かった。血中半減期は約6時間であった。

生物学的利用率は十分に高く、忍容性安全性に問題はなかった。反復投与による蓄積性は認められなかった。

早期に原病の進行で投与を中止した3例をのぞき全体で12例に投与し、PR一例、SD4例であった。全生存期間は5, 68ヶ月であった。

これらの結果から、医薬品機構との戦略相談を経て第II相試験廃止主導治験として行うこととした。プロトコールを作成し倫理審査委員会の審査を経た後3月より難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業との協力で症例登録を開始したが、この研究はスーパー特区の研究として登録されていたが、平成24年度いっぱいまでスーパー特区は終了したため次年度からは本治験は難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業として行うことになった。

アルクチゲニンの作用機序および栄養飢餓耐性のメカニズムの解析に関して、本年度の成果を簡単に述べる。細胞をグルコース欠乏培地にさらすと10分以内にPI3K-AKTが活性化されることが分かっていたが、どの様なメカニズムでPI3Kが活性化されるのか不明であった。本年度の研究で以下のことが分かった。1. PI3Kは、SRC, OSSA依存的にH2O2により活性化される。2. そのH2O2はNOX4由来である。3. NOX4が活性化されるメカニズムはまだ明らかではない部分もあるがグルコースの代謝産物恐らく解糖系かペントース5リン酸経路の中間産物による負の制御がグルコース欠乏により抑制が外れて活性化されていると考えられた。しかし、消去型が関わっている可能性は残っている。

### D. 考察

牛蒡子のアルクチゲニン高含有エキス GBS-01は、臨床第一相の限られた症例数の中でも単剤でゲムシタピン耐性、S-1耐性の睥がん転移巣に抗腫瘍性を示した。抗腫瘍剤として大いに期待が持てる結果である。本研究班がこの薬物を開発しているコンセプトは患者のQOLを考慮した治療法の開発という点である。GBS-01は、低毒性で副作用で苦しむと言うことは無く、本研究班の目的に沿った開発になっている。臨床効果に関しては、第II相試験の結果を見なければならぬが、最近の研究でアルクチゲニンはがん幹細胞分画に効果があることが分かった。幹細胞は、癌組織の中で低酸素低グルコースのニッチに存在するという指摘もあることから、単にQOLの観点からだけではなくがんを根治するという画期的治療開発につながる可能性もある。

## E. 結論

牛蒡子のエキス GBS-01 は、高い安全性と臨床的抗腫瘍性を示した。生物学的利用能は高く、経口投与でもアルクチゲニンの約半分以上は吸収され尿中にそのまま或いはグルクロン酸抱合体として排泄された。将来的なエキスから、アルクチゲニン或いはその派生物質単体の開発は十分に可能であることが分かった。牛蒡子は、日局に収載された生薬であり、これを抗がん剤として使用するためには適応拡大試験が必要と考えこの臨床試験を開始した。今回の結果を踏まえて、医師主導治験を目指すことにし臨床第2相前期の結果を踏まえ後期からは企業治験への引き渡しも考える必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

#### 1) 特願 2010-505497

アルクチゲニン高含有ゴボウシエキス  
及びその製造方法 江角浩安、三好千香

#### 2) 特願 2012-515281

アルクチゲニン含有ゴボウシ抽出物及  
びその製造方法 江角浩安、三好千香

特許出願

#### 3) 特願 2012-069964

抗癌剤 江角浩安、池田公史ら

### 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

QOLの向上をめざしたがん治療法の開発研究  
QOLの向上をめざした頭頸部がん治療法の開発研究

研究分担者 林 隆 一（国立がん研究センター東病院）

研究要旨

本研究は頭頸部表在がんに対する病理学的解析と治療および下咽頭・喉頭がんに対する画像診断についての喉頭温存の観点から有用性について検討を行った。今まで進行がんとしてしか見つかることのなかった咽頭の扁平上皮がんが IPCL と称される表面の毛細血管の変化を利用する画像診断技術(NBI)により、表在性の早期扁平上皮がんとして見出されるようになった。発がんの初期過程に関わる IPCL と称される毛細血管増生を伴う早期扁平上皮病変の生物学的な性格、本態、病変の成り立ちを明らかにすることが、この領域における一次的、二次的発がんの解明、さらには治療法と予防法の開発へと繋がると考えられる。それら、表在がんに対する治療として内視鏡的粘膜切除 (EMR) や内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) が行われていたが、近年、経口腔的切除法も開発されている。ELPS はその 1 つであるが、表在がんに対する切除法として有用であり、今後は器機の改良を進めていく必要があると考えられた。Dual Energy CT (DECT) を軟骨浸潤診断に臨床応用しその有用性について検討した。喉頭がんおよび下咽頭がん 72 例を対象に、手術が施行された 30 例の病理診断を reference standard とし、DECT 画像と、通常の CT 画像に相当する画像を用いて、感度、特異度、正診率を McNemar テスト、診断能を ROC 曲線、診断一致率を  $\kappa$  係数にて統計学的に比較検討した。結果は、甲状軟骨に対して、ROC 曲線下面積の改善と、特異度と正診率の向上、甲状軟骨と輪状軟骨において診断一致率の改善が認められ、喉頭機能温存療法を含めた適切な治療方針の決定に寄与できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

狭帯領域内視鏡 (NBI) により検出される早期病変には Intraepithelial papillary capillary loop (IPCL) と呼ばれる上皮内の毛細血管網の拡張ないし増生が腫瘍性病変に特徴的に見られることが知られており、これら血管増生を伴う病変の性格、本態及び分子的成り立ちを明らかにしていく事は、今後の多重がんの発生や咽頭がんに対する予防法を確立する上で必要である。

表在がんに対する治療として、近年、経口腔的切除が低侵襲治療として行われている。なかでも消化器内視鏡をガイドとし針状メスで腫瘍を切除する術式は内視鏡的咽喉頭手術 (ELPS) といわれ、開発した針状メスや手技上の問題点について後ろ向きに評価を行った。

音声の温存と直結する喉頭がん、下咽頭がんの正確な進展評価は喉頭温存手術の適応を決定する上で重要である。Dual Energy CT (DECT) を軟骨浸潤診断に臨床応用し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

1. 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

Affymetrix HG-U133A により約 2 万遺伝子を対象とした発現解析から得られた発癌に関わる 9 つの候補遺伝子を得た。それらを 12 症例の非腫瘍部と腫瘍部から生検組織を採取して、laser microdissection system (LMD) を使用して非腫

瘍部と腫瘍部からそれぞれ total RNA を採取し、real time RT-PCR により発現を検討した。Trial study、Validation study により、正常扁平上皮細胞より、扁平上皮癌細胞で有意な発現上昇を示した *c-Met* の発現に着目し、HGF と血管内皮細胞の増生との相互作用の有無を検討した。

免疫組織化学的染色にて、扁平上皮内癌における IPCL の血管内皮細胞にポリコム遺伝子群のひとつである *EZH2* の発現の有無を検討した。さらに primary dermal microvascular endothelial cell line を HGF で処理し、*EZH2* の発現上昇の有無と血管増生抑制遺伝子 *VASH1* の発現の変化が連動するかについて検討した。

2. 咽頭がんに対する ELPS の治療成績と評価  
2009 年から 2012 年までに行った ELPS 症例 15 例について術後合併症、治療成績、機器類の問題点について解析した。

3. 頭頸部がん診断における Dual Energy CT (DECT) の有用性の検討

対象は 128 列 2 管球 CT 装置にて DE モード (100/140kV) で撮影された治療前の喉頭癌および下咽頭癌 72 例。手術が施行された 30 例の病理診断を reference standard とした。3 名の放射線診断医により、120kV に相当する weighted-average (WA) images 単独と WA images と iodine overlay (IO) images との組み合わせ (WA plus IO images) を用いてランダム順に読影し、軟骨浸潤の有無を 5 段階スケールにて判定した。感度、特異度、正診率を McNemar テス

ト、診断能を ROC 曲線、診断一致率を  $\kappa$  係数にて統計学的に比較検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言の倫理的精神に留意し、厚生労働省・臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施した。研究1および研究3に関しては倫理審査委員会にて承認を得た。研究2に関しては診療内で実施し得るものであり、治療方法については各患者に説明し同意を得た。プロトコルスタデイの必要性が生じた場合は、各施設の倫理審査委員会に審査を依頼し、その上で研究を継続するものであり、またその際は十分なICを行うことを前提とする。データの公表にあつたては、患者のプライバシーには十分に配慮する。個々の症例の集積に際しては各施設で対応可能な番号のみとし守秘性を厳守している。以上より、本研究は倫理上の問題はないと考える。

## C. 研究結果

1. 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

1) 免疫組織化学的染色にて、咽頭の表在性扁平上皮癌の IPCL を構成する血管内皮細胞において、EZH2 の発現を認めた。

2) Primary dermal microvascular endothelial cell line を HGF で処理したところ、EZH2 遺伝子の発現は上昇し、VASH1 遺伝子の発現は上昇した。siRNA をトランスフェクションすることにより、EZH2 をノックダウンすると、HGF で処理した場合、VASH1 遺伝子の発現抑制は見られなかった。

2. 咽頭がんに対する ELPS の治療成績と評価  
15 例中 4 例に術後合併症を経験した。喉頭鏡の挿入による咽頭後壁の粘膜損傷が 2 例、術中のアナフィラキシーショックが 1 例、針状メスでの止血困難が 1 例であった。止血困難であった 1 例は内視鏡的に止血を行った。全例喉頭温存可能であり術後中央値 6 日 (4-15) で退院となった。

15 例中 1 例に術後 1 ヶ月目に局所再発を認め ESD にて対応した。

3. 頭頸部がん診断における Dual Energy CT (DECT) の有用性の検討

WA plus IO images は、WA images 単独に比べ、甲状軟骨に対して、ROC 曲線下面積の改善と、特異度と正診率の向上が認められた (特異度 : 96 % vs. 70 %、正診率 : 93 % vs. 73%、 $P=.03$ )。感度には有意差は認められなかった。WA plus IO images では、甲状軟骨と輪状軟骨において診断一致率の改善が認められた (甲状軟骨 :  $\kappa$  0.68-0.72 vs. 0.29-0.56、輪状軟骨 : 0.64-0.79 vs. 0.20-0.64)。

## D. 考察

1. 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

咽頭の扁平上皮内癌では様々な遺伝子の高発現が認められ、それらは互いに相互作用するものが含まれていることから、協調して発癌に向けて機能していることが示唆される。扁平上皮癌細胞において高

発現を示す *c-Met* に着目し、IPCL の血管内皮細胞との相互作用の関係を、primary dermal microvascular endothelial cell line を用いて検証した。今回の検討で、*c-Met* の ligand である HGF が血管内皮細胞における EZH2 の高発現を誘起し、その結果、EZH2 の標的遺伝子である血管増生抑制因子の VASH1 を転写抑制することが判明した。咽頭の表在性扁平上皮癌組織の IPCL を構成する血管内皮細胞に EZH2 の発現が認められることも見出すことができた。EZH2 の高発現は MEK-ERK-Elk-1 経路によって誘起されることを以前見出していることから、HGF が EZH2 高発現を誘起し、血管抑制遺伝子 VASH1 の転写を抑制した結果、血管の増生、IPCL の増生をもたらしていることが示唆される。今後はこのメカニズムの詳細な解明と予防法の開発に向けて検討する必要があると考える。

2. 咽頭がんに対する ELPS の治療成績と評価

下咽頭後壁 6 例、梨状陥凹 3 例、喉頭 2 例、中咽頭 4 例であった。針状メスの開発により狭い咽頭腔でも手術が可能となったが、鉗子の把持力が弱いこと針状メスの止血能が弱いことが改善点であった。また、初期の症例において梨状陥凹の深部では内視鏡と鉗子が干渉し、よい視野が得られない場合や針状メスの挿入が困難となることもあったが、これは症例の蓄積で解消できた。今後はダビンチなどの導入によりより繊細な動きと良好な術野が得られれば、咽頭がんに対する経口腔的切除の適応は拡大すると考えられた。

3. 頭頸部がん診断における Dual Energy CT (DECT) の有用性の検討

頭頸部がんによる喉頭軟骨浸潤の画像診断は、患者の喉頭機能温存と適切な治療方針の決定において極めて重要な役割を果たす。しかし、これまでの CT では、腫瘍と非骨化軟骨の CT 値が類似することや軟骨の加齢性変化が多彩であることからその診断能はまだ十分とはいえず、診断の精度向上が望まれていた。DECT は、二つの管球を用いて高エネルギーと低エネルギーの同時スキャンにより時間的・空間的に等価な 2 種類の異なる画像データを取得でき、造影剤成分の選択的抽出などが可能となる。喉頭軟骨浸潤の評価に応用すると、腫瘍浸潤部分を橙色に、浸潤を受けていない非骨化軟骨や正常軟部組織を灰色に表示されるため、両者を明瞭に区別可能な画像が得られ、特異度の向上と診断一致率の改善に反映されたと推察される。この手法により正確な腫瘍浸潤評価が可能となれば、喉頭癌や下咽頭癌に対して喉頭機能温存療法を含め

た適切な治療方針の決定に寄与できる可能性がある。  
ある。

## E. 結論

### 1. 頭頸部領域早期がん病変における上皮内血管拡張・血管増生に関わる因子の探索

咽頭の表在性の早期扁平上皮癌の形成に重要な IPCL の増生には、HGF, MEK-ERK-Elk-1, EZH2, VASH1 のカスケードが重要な役割を担っていることが示唆される。

### 2. 咽頭がんに対する ELPS の治療成績と評価

ELPS は咽喉頭がんに対する低侵襲手術として有用である。手技の安定化には鉗子、針状メスの改良が必要である。

### 3. 頭頸部がん診断における Dual Energy CT (DECT) の有用性の検討

DECT による WA images と IO images を組み合わせた評価は、WA images 単独による評価に比べ、喉頭癌と下咽頭癌による喉頭軟骨浸潤の診断能および再現性を高め、臨床的に有用であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

## G. 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

#### 研究要旨

早期乳がん患者における低侵襲治療を開発する。1)乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんのラジオ波焼灼治療について単施設での第II相試験を行った。約4年で20例が登録された。皮膚熱傷などの重篤な有害事象はなかった。観察期間中央値30ヵ月で全例無再発健存中である。平成25年より多施設共同の第II相試験を開始した。2)乳がんにおけるセンチネルリンパ節生検はリンパ節転移陰性のみならず転移陽性症例での非郭清が課題である。そこで、当院と欧州12施設が共同で非センチネルリンパ節の転移予測式を作成し評価した。Internal validation(500例)とexternal validation(1,068例)によるAUCは0.712と0.718で予測式の実用性が示唆された。

#### A. 研究目的

早期乳がん患者を対象にQOLの向上を目指した低侵襲治療を開発する。乳管内進展を伴わない早期乳がんにおける究極の温存療法として、ラジオ波焼灼治療の第II相試験を進めている。また、センチネルリンパ節生検に基づく非郭清の適応を拡大するために、非センチネルリンパ節の転移予測式を作成した。

#### B. 研究方法

1)平成21年4月からMRIを含む画像診断で乳管内進展を伴わない2cm以下の乳がんを対象に、LeVeen型ラジオ波電極針を用いたラジオ波焼灼治療の単施設での第II相臨床試験を開始した。Primary endpointは焼灼後の乳房変位率であり、secondary endpointは乳房内再発とFACTBによるQOL評価である(目標症例数30例)。

2)2003年から2011年にセンチネルリンパ節生検を行い、センチネルリンパ節転移陽性かつリンパ節郭清を行った乳がん症例を集積して、非センチネルリンパ節転移の予測モデルを構築し評価するグローバル研究を実施した。

#### (倫理面への配慮)

1)倫理審査委員会での承認を得て実施する。説明文を用いて十分な説明し同意を得る。連結可能匿名化を行い、個人が識別されないように情報の集積と管理に厳重な注意を払って解析を行う。本研究では患者およびその家族が不利益

を被る可能性は小さいが、人権に十分配慮する。2)対象症例は同時期における適切な乳がんの外科治療が行われている。本研究は後向き観察研究であり、予測式の因子として人種を含む個人情報は一切含まれていないため、倫理的問題は発生していない。尚、2つの研究は遺伝子解析研究に該当しない。

#### C. 研究結果

1)平成25年2月時点迄に対象となった23例中20例が同意し登録された(同意取得率87%)。適格条件を満たす症例が少なく、目標症例の3分の2が登録される迄に約4年を要したため本試験を3月で終了した。皮膚熱傷などの重篤な有害事象はなく、治療後の創部痛もNSAIDで軽快した。観察期間中央値30ヵ月で全例無再発健存中である。2)欧州5施設のセンチネルリンパ節転移陽性症例1,000例を元にロジスティック回帰分析から非センチネルリンパ節の転移予測式を作成した(AUC=0.756)。その因子は、施設による非センチネルリンパ節の転移陽性率、腫瘍径、多発乳がん、脈管侵襲、HER2、センチネルリンパ節転移径、節外浸潤、センチネルリンパ節の転移個数と非転移個数であった。さらに、5施設500例のinternal validationと当院を含む日欧8施設1,068例のexternal validationによるAUCは、それぞれ0.712と0.718であり予測式の実用性が示唆された。

#### D. 考察

1) ラジオ波焼灼治療の対象となる乳管内進展を伴わない乳がん症例は全乳癌の4%と推計されるが、これまでの報告を踏まえてメスを入れない代替療法として有望である。今後、最終登録症例を加えた焼灼後の変位率とQOL評価をまとめる。現在、Cool-tip型のラジオ波焼灼治療に関する多施設共同の第II相試験を開始した。Primary endpointは焼灼後1ヵ月時点での組織生検による完全焼灼率である(目標症例数32例)。  
2) センチネルリンパ節転移陰性のみならず転移陽性症例においても、適切な補助薬物療法と術後照射によって腋窩リンパ節再発は抑制される。そこで、非センチネルリンパ節の転移予測が低ければ、より安全に郭清の省略が可能となる。一方、external validationにおける8施設のAUCは0.577から0.949で、施設毎の症例数の影響が考えられた。

## E. 結論

早期乳がんにおけるラジオ波焼灼治療は、その適格症例において QOL を向上させ患者に優しい医療を実現する可能性が高い。非センチネルリンパ節転移予測モデルの実用化は、センチネルリンパ節転移陽性乳がんにおける非郭清を許容し郭清に伴うリンパ浮腫などの後遺症を未然に防ぐ上で極めて重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(研究の刊行に関する一覧表に記載)

### 2. 学会発表

Imoto S, Isaka H, Sakemura N, Ito H, Imi K: Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. Presented at 8<sup>th</sup> European Breast Cancer Conference. March 23, 2012.

Imoto S, Aikou T, Takei H, Wada N, Aihara T, Inaba M, Motomura K, Masuda N, Nagashima T, Jinno H, Miura D, Saito M, Morita S, Sakamoto J, Kitajima M: Prognosis of early breast cancer patients treated with sentinel node biopsy: A prospective study from the Japanese society for sentinel node navigation surgery. Presented at 2012 ASCO. June 02, 2012.

Imoto S, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Mukai H, Iwata H, Yokota I, Yamaguchi T, Ohashi Y, Watanabe T, Takatsuka Y, Aihara T: Superior efficacy of anastrozole to tamoxifen as adjuvant

therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer. Efficacy results of long-term follow-up data from N-SAS BC 03 trial. Presented at the 35<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 6, 2012.

井本滋, 酒村智子, 伊東大樹, 伊美建太郎, 伊坂泰嗣, 中面哲也: 乳癌患者における腫瘍免疫応答の解明: 外科治療の意義と宿主免疫能の強化を目指した治療戦略. 第112回日本外科学会総会学術集会口演 2012年4月12日.  
井本滋, 愛甲孝, 神野浩光, 武井寛幸, 津川浩一郎, 津田均, 増田慎三, 元村和由, 坂本純一, 北島政樹: センチネルリンパ節生検の臨床的意義. 第20回日本乳癌学会学術総会シンポジウム 2012年6月29日

井本滋, 中津川智子, 伊東大樹, 伊美建太郎, 伊坂泰嗣, 中面哲也: 乳癌担癌患者における腫瘍免疫応答の解明. 第71回日本癌学会学術総会示説. 2012年9月19日

井本滋, 伊坂泰嗣, 伊東大樹, 伊美建太郎, 宮本快介: I期乳癌に対するラジオ波焼灼治療の第II相試験. 第50回日本癌治療学会学術集会示説討論. 2012年10月27日

井本滋: 閉経後ホルモン受容体陽性進行再発乳癌の内分泌療法. 第74回日本臨床外科学会総会教育講演 2012年11月30日

## G. 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

### 研究要旨

Double Stomaが必要な骨盤内臓器全摘術（TPE）の適応となる前立腺・精嚢浸潤を伴う直腸進行癌例に対し、Bladder-Sparing Surgeryによる尿路再建、肛門括約筋部分温存による肛門温存やこれらの組合せの手術を導入することにより、TPEが回避できる可能性を認めた。その結果、自己排尿や自己排便が可能となり、Stoma-lessやStoma数の減少となるためQOLの向上も期待された。今後のより長期的な腫瘍学および機能的な予後やQOLの調査が必要である。また同術式合併症として、尿路再建のための膀胱・尿道吻合の縫合不全率が高く、その対策のため臨床試験が開始された。

### A. 研究目的

泌尿器臓器、とくに前立腺、精嚢および膀胱三角部付近に浸潤を伴う可能性のある下部直腸進行癌症例の外科手術では、標準治療として骨盤内臓器全摘術(TPE)が施行されている。TPEでは排尿と排便経路の変更のためDouble Stomaが必要となることも多く、手術後のQOLは著しく低下する場合も多い。本研究では可能な限り自然排尿・排便経路の確保を目的とし、手術術式を改良して根治性を低下させずにStoma-less症例を増加させる手術を試み、その妥当性、術後機能、およびQOLについて検討する。

### B. 研究方法

従来ではTPEの適応である臨床的に前立腺を主とした下部尿路系臓器浸潤が考えられる下部直腸進行癌症例において、可能な限り膀胱温存や肛門機能温存を計る手術術式を実施する。これらはTPEなどの標準手術を行うことよりも複雑で難易度の高い手術となる。このためインフォームドコンセントを十分に行い、承諾の得られた症例のみに実施する。これらの手術法の外科手術的安全性、腫瘍学的妥当性、および術後の各残存臓器機能の評価を行う。実際に施行する術式はBladder-Sparing Surgery、肛門括約筋部分温存手術、またこれら両術式をCombinationした手術法であり、Combination例ではStoma-lessとなる。外科的安全性では周期の合併症を、腫瘍学的妥当性ではSurgical marginsやLocal controlの状況、そして機能評価として術後の排尿機能、排便機能について分析を行った。術後の機能については、アンケート

調査、生理検査（尿流、肛門内圧など）、Wexner ScoreおよびKirwan Gradeなどを用いた。またQOLの評価には、SF36、国際前立腺症状スコア(IPSS)のQOLスコア、および本邦の大腸癌研究会で開発されたm-FIQLなどを用いた。

### （倫理面への配慮）

本研究においては、ヘルシンキ宣言および臨床試験に関する倫理指針を厳守した。

患者に十分な理解が得られるように説明し、同意には同意書を併用して説明した医師の署名と患者本人の署名を得た。同意書の一部は患者本人で、他の一部はカルテに保管した。同意者のみに本手術を施行した。

### C. 研究結果

2013年01月までに本手術法を31例の原発直腸癌症例に実施した。手術の内訳は肛門括約筋温存(SPO)と膀胱尿道吻合(CUA):20例、直腸切断(APR)とCUA:6例、APRと膀胱瘻(CS):5例、であり、結果としてStoma-less:20例、Single Stoma:6例、Stoma+CS:5例となった。Surgical marginsは全例で陰性であり手術関連死は認めなかった。これらの5年生存率は約80%を示した。しかし主に遠隔転移再発（肺転移が最多）のため、無病5年生存率は48%であった。CUAの26例中12例(46%)に縫合不全を認めた。特にAPR+CUA例では、6例中5例(83%)にCUAの縫合不全を認めた。術後の1年以上経過例の排尿機能では、全例に自排尿が可能で、IPSSスコアは9(中央値)を示した。またIPSSのQOLスコアも2(中央値)を示した。SPO例の排便機能は、以前の報告と同様であり、m-FIQLスコア