

用か否かを確認する。附随研究として、患者 Vulnerable Elders Survey (VES-13)および QOL 調査も行っている。平成 24 年度より登録開始し、予定登録数は 380 名である。

(倫理面への配慮)

Emanuel らの研究倫理 7 要件を含む「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの 国際的倫理原則を遵守する。

#### C. 研究結果

平成 24 年 7 月 JCOG プロトコール審査委員会で本研究のプロトコールが承認され、各施設 IRB 審査承認が得られた施設より登録開始となった。平成 25 年 3 月 13 日時点で 109 例の登録が得られた。今後も月 4-6 例ペースでの登録を目指す。また CSGA を用いた附随研究を検討していたが、CSGA 評価に慣れた施設でも一通りの評価に 40 分程度かかる手間を考慮すると、これまで高齢者総合的機能評価を行った経験のない多くの参加施設にとって、CSGA の附随研究を追加することで参加施設への負担が増し症例登録に悪影響を与える可能性が強いと考えられること、また任意で行った場合に検討に値するだけの症例数の確保が困難であることが予想されるため、多施設共同研究における CSGA の附随研究は中止となった。

#### D. 考察

臨床試験終了後に VES-13 や CSGA が実臨床で使用されるよう簡便に使用できるツールの開発も大変重要である。JCOG 大

腸がんグループによる多施設共同試験にて使用することでツールの有用性を検討することが可能となるとともに、参加施設の中でも high volume center で使用経験を積むことにより、このようなツールの実用化がより現実味を帯びてくることになる。JCOG 試験に参加する少しでも多くの施設に高齢者機能評価をおこなえるような体制整備作りが今後の課題である。

#### E. 結論

今年度は、切除不能大腸癌の高齢患者に対する国際的標準治療の確立を目的に、米国 NCCTG/CALGB のインターグループで同様の試験デザインで行われる N0949 試験をもとに JCOG 大腸がんグループで実施する多施設臨床試験の研究計画書および VES-13 などの附随研究の実施計画書が承認され、試験登録が開始となった。また、本研究班にて日本語版 CSGA の feasibility study が行われ feasible であったと結論された。今後は、多施設臨床試験の附随研究として CSGA や VES-13 が円滑に行えるように電子版の使用を開始する予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

論文発表

1. 長島文夫、濱口哲弥、古瀬純司：JCOG 高齢者研究小委員会の活動と高齢大腸癌を対象とした臨床研究について。

癌と化学療法 42(1):16-20,2015.

学会発表

1. 長島文夫, 中村健一, 小川朝生, 濱口哲弥, 北村浩, 古瀬純司. 高齢者がん治療のエッセンス 高齢者がんにおける総合的機能評価 JCOG 高齢者研究小委員会からの報告. 第 52 回日本癌治療学会. 2014. 8. 横浜
2. 濱口哲弥. 高齢者大腸癌患者に対する臨床試験 (JCOG1018 試験) を開始してわかりつつあること. 第 27 回日本サイコオンコロジー学会. 2014. 10. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記すべきことなし)

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

高齢膠芽腫患者に対する放射線化学療法の適応に関する研究

研究分担者 大野 誠 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

研究要旨 本研究の目的は、高齢膠芽腫患者に対する放射線併用テモゾロミド療法の治療成績を検証し、放射線併用テモゾロミド療法の適応を明らかにすることである。2005年1月から2013年5月まで国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科で放射線併用テモゾロミド療法を行った膠芽腫患者106例を対象に年齢を70歳以下を成人、71歳以上を高齢者、Karnofsky performance status (KPS) 70以上を高 Performance status (PS), KPS60以下を低 PS と定義し、生存期間、テモゾロミド維持療法回数、テモゾロミド終了理由を検討した。生存期間中央値は高 PS 成人(61例) 21.6ヶ月、高 PS 高齢者(17例) 17.9ヶ月、低 PS 成人(17例) 12.9ヶ月、低 PS 高齢者(11例) 10.8ヶ月であった。テモゾロミド維持療法回数中央値は高 PS 成人6回、高 PS 高齢者5回であるのに対し、低 PS 成人1回、低 PS 高齢者0回であった。テモゾロミド終了理由は、高 PS 成人では臨床的増悪 11.5% (61例中7例)、画像上腫瘍増悪 63.9% (61例中39例)、高 PS 高齢者は臨床的増悪 41.2% (17例中7例)、画像上腫瘍増悪 52.9% (17例中9例)、低 PS 成人は臨床的増悪 52.9% (17例中9例)、画像上腫瘍増悪 41.2% (17例中7例)、低 PS 高齢者は臨床的増悪 81.8% (11例中9例)、画像上腫瘍増悪 18.2% (11例中2例)であった。以上より治療開始時の PS が良好であれば高齢者においても放射線併用テモゾロミド療法が適応可能と考えられた。治療開始時の PS が低い高齢者ではテモゾロミド維持療法継続が困難であり、放射線併用テモゾロミド療法の効果は明らかではないと考えられた。

A. 研究目的

脳腫瘍は比較的高齢者に発生することが多く、代表的な悪性脳腫瘍である膠芽腫においては発症時年齢が50歳以上が約77%、70歳以上が約25%を占める。成人の膠芽腫においては、外科的腫瘍摘出術後の放射線治療単独に対しアルキル化剤であるテモゾロミドを併用することで生存期間の上乗せ効果が示され、放射線併用テモゾロミド療法が標準治療である。

高齢膠芽腫患者においては放射線治療

が標準治療であるが、近年放射線治療単独に対しテモゾロミド単独療法が劣らない治療であることが示された。さらに DNA 修復酵素である O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の遺伝子プロモーター領域のメチル化がテモゾロミドの効果予測因子であることが示唆されており、高齢膠芽腫患者においてもテモゾロミドの効果が期待できる可能性がある。しかし、高齢者は若年者と比較して治療毒性を受け易いことや、放射線併用テモ

ゾロミド療法の有効性を示した臨床試験においても年齢上昇とともにテモゾロミドの生存期間延長効果が減弱する傾向を認めることから、高齢膠芽腫患者における放射線併用テモゾロミド療法の治療適応は明らかではない。本研究の目的は、自験例の放射線併用テモゾロミド療法の治療成績を検証し、高齢膠芽腫患者に対する放射線併用テモゾロミド療法の適応を明らかにすることである。

## B. 研究方法

対象は2005年1月から2013年5月まで国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科で放射線併用テモゾロミド療法を行った膠芽腫患者117例中、テント上でテモゾロミド維持療法回数の明らかな106例とした。治療は外科的腫瘍摘出術後に術後初期治療として、テモゾロミド併用放射線治療（75歳未満：60Gy/30fraction、76歳以上45Gy/15fraction）を行い、初期治療終了後は1ヶ月毎にテモゾロミド内服療法を維持療法として行った。テモゾロミド療法の適応は原則Karnofsky performance status (KPS)70以上、テモゾロミド維持療法の上限回数は24回とした。年齢70歳以下を成人、71歳以上を高齢者、KPS70以上を高 Performance status (PS)、KPS60以下を低PSと定義し、生存期間、テモゾロミド維持療法回数、テモゾロミド終了理由を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立がん研究センター倫理審査委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

生存期間中央値は高PS成人(61例)21.6ヶ月、高PS高齢者(17例)17.9ヶ月、低PS成人(17例)12.9ヶ月、低PS高齢者(11例)10.8ヶ月であった。生存期間中央値は高PS成人と高PS高齢者の間および低PS成人と低PS高齢者の間で統計学的有意差を認めた ( $p=0.0022$ ,  $p=0.0035$ ) が、高PS高齢者と低PS成人の間では有意差を認めなかった ( $p=0.43$ )。テモゾロミド維持療法回数中央値は高PS成人6回、高PS高齢者5回であるのに対し、低PS成人1回、低PS高齢者0回であった。テモゾロミド維持療法を7回以上施行できた割合は、高PS成人44.3% (61例中27例)、高PS高齢者35.3% (17例中6例)、低PS成人17.6% (17例中3例)、低PS高齢者0% (17例中0例)であった。

テモゾロミド終了理由は、高PS成人では臨床的増悪11.5% (61例中7例)、画像上腫瘍増悪63.9% (61例中39例)、高PS高齢者は臨床的増悪41.2% (17例中7例)、画像上腫瘍増悪52.9% (17例中9例)、低PS成人は臨床的増悪52.9% (17例中9例)、画像上腫瘍増悪41.2% (17例中7例)、低PS高齢者は臨床的増悪81.8% (11例中9

例)、画像上腫瘍増悪 18.2%(11 例中 2 例)であった。テモゾロミド維持療法を 24 回まで完遂できたものは 6 例でそのうちの 5 例は高 PS 成人、1 例は低 PS 成人であった。

#### D. 考察

治療開始時の PS が良好な高齢者においては PS 良好成人例と比較して生存期間が短縮しているが、PS が良好であれば高齢者でもテモゾロミド維持療法を継続できる可能性が示唆された。高齢者の場合は治療開始時の PS が良好であっても臨床的増悪が原因でテモゾロミド維持療法を終了する例が多く、治療経過中に PS 維持する工夫が必要と考えられた。治療経過中の PS 低下を防ぐためには治療開始時の適切な患者選択やステロイドやベバシズマブなどの薬物療法を工夫することも重要と考えられた。また家族の支援や社会支援を利用し在宅での支持療法を行うことで治療効果が高まる可能性が考えられた。治療開始時の PS が低い高齢者ではテモゾロミド維持療法継続が困難であり、放射線併用テモゾロミド療法の効果は明らかではないと考えられた。

#### E. 結論

治療開始時の PS が良好な高齢者においては放射線併用テモゾロミド療法が施行可能であると考えられた。治療経過中に PS を維持することが重要である。治療開

始時の PS が低い高齢者ではテモゾロミド維持療法継続が困難であり、放射線併用テモゾロミド療法の効果は明らかではないと考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

1. 大野 誠、宮北 康二、小川 隆弘、高橋 雅道、葛岡 桜、中島 寿久、成田 善孝：高齢者膠芽腫患者に対する Temozolomide 併用低分割放射線療法 (45Gy/15fr) の治療効果の検証、日本脳神経外科学会第 73 回学術総会、2014 年 10 月、東京

2. 大野 誠、宮北 康二、高橋 雅道、小川 隆弘、葛岡 桜、松下 裕子、中島 寿久、市村 幸一、成田 善孝：高齢者および低 PS 膠芽腫に対する放射線テモゾロミド療法適応の検討、第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会、2014 年 11 月、浦安

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

病理学的 StageII/III 高齢者胃癌に対する S-1 術後補助化学療法に関する研究

研究分担者 岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 教授  
吉田和弘

研究協力者 岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 准教授  
山口和也

研究要旨 現在胃癌治療ガイドラインでは ACTC-GC 試験の結果より、胃癌取扱い規約第 13 版による根治 A、B 手術（D2 以上のリンパ節郭清）を受けた pStageII、IIIA、IIIB 症例に対しては S-1 の補助化学療法が推奨されている。しかし、この試験には 80 歳を超えた高齢者は含まれていないため、その効果に関しては不明な点が多い。そこで、本研究は 80 歳以上高齢者における術後補助化学療法の有用性を明らかにすることを目的に、prospective な臨床試験を JCOG 胃がんグループにて検討中である。その対象患者に関しては、EORTC での分類の Vulnerable patients とし、その条件設定を現時点で明確な CGA ツールが存在しないため、各施設からのアンケート結果から検討した。

#### A. 研究目的

近年、人口の高齢化とともに、胃癌患者においても高齢患者を手術する機会が多くなってきている。現在胃癌治療ガイドラインでは ACTC-GC 試験の結果より、胃癌取扱い規約第 13 版による根治 A、B 手術（D2 以上のリンパ節郭清）を受けた pStageII、IIIA、IIIB 症例に対しては S-1 の補助化学療法が推奨されている。しかし、この試験には 80 歳を超えた高齢者は含まれていないことよりその効果・安全性に関しては不明であり、実際高齢者では認知症や併存疾患を有する人も多い。本研究の目的は、80 歳以上高齢者における術後補助化学療法の有用性を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

EORTC（European Organisation for Research and Treatment of Cancer）において、高齢者を 3 つのグループに分類している。すなわち、①Fit patients；治療や endpoint が若年者と同様な集団、②Vulnerable patients；Outcome を何にするかを含め、特別に治療を検討すべき集団、③Frail patients；BSC となる集団、の 3 グループに分類し、そのうち本研究での対象は、Vulnerable patients とした。Fit patients においては、胃全摘例を除いては ACTS-GC 通りの治療法をすること、Frail patients においては、治療の適応はないと、JCOG 胃

がんグループ内でもコンセンサスが得られているため、Vulnerable patients における有用性が本研究での対象となる。

対象患者の条件設定に関しては、現時点で明らかな CGA ツールが存在しないため、JCOG 胃がんグループからの retrospective なアンケート結果より条件設定した。その上で、prospective な臨床試験を開始しようとして検討している。

(倫理面への配慮)

本研究は岐阜大学大学院倫理審査委員会、さらには JCOG 胃がんグループ各施設での承認を得て行う予定である。

#### C. アンケート結果

JCOG 胃がんグループ 58 施設中 51 施設 (87.9%) より回答を受け取った。2011～2012 年の二年間で全胃癌患者数は 15,573 人でそのうち 80 歳以上患者は 1660 人であった。pStageII/III は 661 人で、患者に補助化学療法を勧めたのは 248 人、そのうち同意が得られ実際に投与したのは 105 人 (全体の 15.9%、勧めたうち 42.3%) であった。一段階以上減量で開始した人は 71 人 (67.6%) であり、また一年継続可能であった症例は 38 人であったが、そのうち 31 人 (81.6%) が減量で開始となっていた。Ccr の値と一年継続率はあまり相関しなかったが、減量で開始することで継続率は上がると考えられた。また、術前と S-1 投与までの体重減少率が 15% を超えるようだと、一年継続率は極めて

不良であった。以上より、Vulnerable patients の条件設定を、 $30 < \text{Ccr} \leq 80$ 、体重減少率  $< 15\%$  とし、一段階減量で開始とした。また、Fit patients でも胃全摘例は術後 6 ヶ月以上にわたり継続的に体重減少することから、これらの患者も本研究対象とすることとした。これらの患者を、S-1 一年間投与群と非投与群に分けて、primary endpoint を 3 年 RFS とした Phase III 試験を開始しようと考えている。

#### D. 考察

アンケート結果より evidence がいないため、高齢だからという理由で補助化学療法を行っていない患者が多く存在していた。今回の臨床試験を通じて、あらたな高齢者における evidence の確立ができればよいと考える。

#### E. 結論

高齢胃癌患者は今後ますます増加することが予想されるため、今後の高齢者の指針を考える上で、この臨床試験は極めて重要と考える。また今後、高齢がん患者の高齢者総合的機能のスクリーニング方法の確立などが望まれると考えられた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, Hara T, Chung HC, Satoh T, Cho JY, Hosaka H, Tsuji A, Takagane A, Inokuchi M, Tanabe K, Okuno T, Ogura M, Yoshida K.

- Takeuchi M, Nakajima T/ The JACCRO and KCSG Study Group. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol*, 140; 319-328 2014.
2. Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II Study of Docetaxel and S-1 (DS) as Neoadjuvant Chemotherapy for Clinical Stage III Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2340-6. doi: 10.1245/s10434-014-3594-9. Epub 2014 Mar 7.
  3. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, Tanabe K, Takahashi N, Imamura H, Tatsumoto N, Hara H, Nishikawa K, Fukushima R, Nozaki I, Kojima H, Miyashita Y, Oba K, Buyse M, Morita M, Sakamoto J. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial: *Lancet Oncology*, [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Published online June 19, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70025-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70025-7)
  4. Mori R, Tanahashi T, Yawata K, Kato J, Okumura N, Yamaguchi K, Futamura M, Yoshida K. P-glycoprotein plays an important role in the cross-resistance to taxanes in 5FU-resistant gastric cancer cells. *Trans Gastrointest Cancer* 2014, doi:10.3978/j.issn.2224-4778.2014.10.01
  5. 奥村直樹、山口和也、吉田和弘 胃の術前術後ケア *消化器外科 NURSING* 19(4):337-345, 2014
  6. 山口和也、吉田和弘、奥村直樹、田中善宏、棚橋利行、高橋孝夫、長田真二、二村学 サルベージとコンバージョン—集学的治療で外科手術に求められるもの *各論胃 臨床外科* 69(4):432-440, 2014
  7. 奥村直樹、棚橋利行、山口和也、吉田和弘 胃癌 —高齢者の胃癌治療— *消化器外科 NURSING* 37(9):1409-1415, 2014
  8. 棚橋利行、奥村直樹、山口和也、吉田和弘 胃に特有の術前術後ケア *消化器外科 NURSING* 19(11):1081-1085, 2014
  9. 奥村直樹、山口和也、吉田和弘 HER2

陽性胃がんの診断と治療. Annual Review 消化器 2014 中外医学社、293-296、2014

10. 山口和也、吉田和弘、田中善宏  
タキサン オンコロジークリニカルガイド消化器癌化学療法 改訂4版 南山堂、34-39

## 2. 学会発表

1. 山口和也 HER2 陽性胃がんの治療実態～HER2 検査とトラスツズマブ治療の最適化. 第86回日本胃癌学会総会 平成26年3月21日、横浜
2. 山口和也、久野真史、市川賢吾、棚橋利行、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、野中健一、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 腹腔鏡下胃切除術の手術成績と予後. 第86回日本胃癌学会総会 平成26年3月22日、横浜
3. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 当科におけるCY1P0 胃癌症例の検討. 第86回日本胃癌学会総会 平成26年3月22日、横浜
4. 棚橋利行、山口和也、八幡和憲、奥村直樹、松橋延壽、吉田和弘 80歳以上高齢者における胃癌術後補助化学療法の検討. 第86回日本胃癌学会総会 平成26年3月22日、横浜
5. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 高度進行胃癌に対するDCS療法の治療成績. 第114回日本外科学会定期学術集会 平成26年4月3日、京都
6. 棚橋利行、山口和也、久野真史、市川賢吾、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、野中健一、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘、笹子三津留 80歳以上高齢者における胃癌手術症例に対する術後補助化学療法の現状. 第114回日本外科学会定期学術集会 平成26年4月5日、京都
7. 櫻谷卓司、竹内保、鬼頭勇輔、森川あけみ、高橋孝夫、山口和也、長田真二、吉田和弘 抗 TMEM207 抗体による胃印環細胞癌進行抑制の試み. 第35回癌免疫外科研究会 平成26年5月22日、大阪
8. 山口和也、棚橋利行、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 腹腔鏡下胃切除術におけるリンパ節郭清の術野展開のポイント. 第69回日本消化器外科学会総会 平成26年7月16日、福島
9. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、長田真二、吉田和弘 進行再発胃癌におけるHER2検査の検討. 第69回日本消化器外科学会

- 総会 平成 26 年 7 月 16 日、福島
10. 棚橋利行、山口和也、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘、笹子三津留 80 歳以上高齢者における胃癌術後補助化学療法の現状. 第 69 回日本消化器外科学会総会 平成 26 年 7 月 18 日、福島
11. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、市川賢吾、八幡和憲、山田敦子、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 Stage IV 胃癌における DCS 療法の治療成績～1 次治療での Doublet と Triplet の比較検討～. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 平成 26 年 8 月 28 日、横浜
12. 山口和也、山田敦子、市川賢吾、棚橋利行、八幡和憲、今井寿、佐々木義之、田中善宏、名和正人、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、二村学、吉田和弘 Stage IV 胃癌に対する化学療法奏功後手術のタイミングの検討. 第 52 回日本癌治療学会学術集会 平成 26 年 8 月 29 日、横浜
13. 山口和也、田中秀治、深田真宏、兼松昌子、山田敦子、棚橋利行、松井聡、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 腹腔鏡下幽門側胃切除術における術野展開の定型化. 第 27 回日本内視鏡外科学会総会 平成 26 年 10 月 2 日、盛岡
14. 棚橋利行、山口和也、奥村直樹、田中秀治、深田真宏、兼松昌子、山田敦子、松井聡、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 80 歳以上高齢者早期胃癌患者に対する腹腔鏡下胃切除術の短期成績. 第 27 回日本内視鏡外科学会総会 平成 26 年 10 月 3 日、盛岡
15. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、兼松昌子、山田敦子、松井聡、今井寿、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、吉田和弘 当科における腹腔鏡下噴門側胃切除術における再建の工夫. 第 27 回日本内視鏡外科学会総会 平成 26 年 10 月 4 日、盛岡
16. 櫻谷卓司、竹内保、高橋孝夫、山口和也、長田真二、吉田和弘 抗 TMEM207 抗体による胃印環細胞癌進行抑制の試み. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会・第 8 回国際消化器癌発生会議 平成 26 年 11 月 13 日、福岡
17. 杉山太郎、赤尾幸博、谷口幸平、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、山口和也、長田真二、吉田和弘 胃癌における Warburg 効果関連 miRNA. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会・第 8 回国際消化器癌発生会議 平成 26 年 11 月 14 日、福岡
18. 山口和也、田中秀治、深田真宏、兼

松昌子、山田敦子、棚橋利行、松井聡、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 超音波凝固切開創地を中心とした開腹・鏡視下胃切除術の術野展開. 第76回日本臨床外科学会総会 平成26年11月20日、郡山

19. 棚橋利行、山口和也、田中秀治、深田真宏、兼松昌子、山田敦子、松井聡、今井寿、佐々木義之、田中善宏、奥村直樹、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 Stage IV 胃癌に対する化学療法奏効後外科的治療の検討. 第76回日本臨床外科学会総会 平成26年11月20日、郡山

20. 奥村直樹、山口和也、棚橋利行、深田真宏、田中秀治、山田敦子、松井聡、佐々木義之、田中善宏、松橋延壽、高橋孝夫、長田真二、吉田和弘 当科における腹腔鏡下胃全摘術後の再建法. 第76回日本臨床外科学会総会 平成26年11月22日、郡山

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

高齢がんを対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究

研究分担者 平島 詳典 大分大学医学部腫瘍内科 助教

研究要旨 高齢者は、加齢による臓器機能の低下や複数の併存症を有するといった脆弱性に起因する毒性の増加が懸念されることから、治療開発の対象とならない場合が多い。したがって高齢者切除不能または再発胃癌を対象とした大規模検証試験はこれまで行われておらず、確立した標準治療は存在しない。そこで、本研究は切除不能・再発高齢胃癌患者における化学療法の有用性を明らかにすることを目的に、prospectiveな臨床試験をWJOGおよびJCOG胃がんグループにて検討中である。

A. 研究目的

本邦において、高齢者切除不能または再発胃癌を対象とした無作為化比較試験はこれまで行われておらず、確立した標準治療は存在しない。実臨床において既に行われているS-1単剤療法とSOX療法の有効性と安全性を前向き比較試験にて評価し、高齢者における最適な化学療法を検討する。

(progression free survival: PFS)、治療成功期間 (time to treatment failure: TTF)、奏効割合 (response rate: RR)、病状制御割合 (disease control rate; DCR)、二次治療移行割合、安全性、QOL、年齢70-74歳/75歳以上のOS・PFSにおける交互作用の検定  
付随研究：G8を用いた機能評価・患者背景とendpointsとの関連性の検討

B. 研究方法

高齢者に対するcommunity standardであるS-1単剤療法をcontrol armとして、その有効性が期待されるL-OHPを上乗せしたSOX療法の生存期間における優越性を検討すべく、ランダム化第II相試験を行う。

(倫理面への配慮)

本研究はWJOG消化器グループ各施設での承認を得て行う予定である。

Primary endpoint: 全生存期間 (overall survival: OS)

Secondary endpoints: 無増悪生存期間

C. 研究結果

なし (現在プロトコール作成中)

D. 考察

本研究はランダム化第II相試験である。主たる研究仮説は「試験治療 (SOX療法)

群の全生存期間が対照(S-1単剤療法)群に対して延長している」であり、この仮説が証明された場合、SOX療法を第III相試験に進むべき有用な治療法と判断する。

#### E. 結論

切除不能または再発高齢胃癌患者は、今後継続的に増加すると予想されるが、未だこのような対象に対する標準治療は確立していない。よって本臨床試験において、生存期間の延長と、病状に伴う症状の緩和を目指した治療開発を行うことは重要な意義をもつと考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Neurological Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Modified FOLFOX6 Plus Bevacizumab. Otsu S, Hirashima Y, Nishikawa K, Sakashita H, Morinaga R, Watanabe K, Shirao K. Jpn Clin Med. 2014 Aug 12;5:19-23.
2. Biomarkers of reactive resistance and early disease progression during chemotherapy plus bevacizumab treatment for colorectal carcinoma. Hayashi H, Arao T, Matsumoto K, Kimura H, Togashi Y, Hirashima Y et al. (他11名6番目) Oncotarget. 2014 May

15;5(9):2588-95

##### 2. 学会発表

1. 平島詳典 高齢者進行・再発胃癌に対する治療開発～課題と今後の展望. 第86回日本胃癌学会総会 平成26年3月22日、横浜
2. 平島詳典 がん診療連携拠点病院としてのチーム医療の取り組み. 第12回日本日本臨床腫瘍学会学術集会 平成26年7月18日、福岡

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記すべきことなし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

高齢がんを対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究

研究分担者 田村 研治

独立行政法人国立がん研究センター中央病院・乳腺科・腫瘍内科 科長

研究要旨 JCOG 乳腺グループは、高齢者を対象とした臨床研究の標準化を目指して3つの事業に取り組む。一つ目は、乳がん領域における高齢者がん治療の実態を把握するためのアンケート調査を行う。二つ目は、JCOG 乳腺グループ施設を用いて、高齢者のフレイル、サルコペニアががん治療内容、治療効果、及び予後に与える影響を明らかにするための、前向きコホート研究を計画すること、三つ目は、高齢者に対する標準的治療法を確立するための臨床研究を立案し、多施設共同研究として開始することである。高齢者がん治療の実態を把握するためのアンケート調査に関して、JCOG 乳腺グループの合意を得て、平成27年2月に施行する。

A. 研究目的

日本人における女性の平均寿命は世界一位であり（86.61歳，2014年）、年々延長している。日本人における乳がんの発生は、20歳過ぎのAYA世代から認められ、30歳代ではさらに増え、40歳代後半から50歳代にピークを迎える。これ以降は減少するが、80歳代まで発生率は高いままで推移する。発症のピークは欧米と比べて10歳程度若い。

日本人における乳がんは、壮年女性（30歳から64歳）のがん死亡原因の一位であり、65～69歳では第3位、70～79歳では第5位を占める。今後高齢者乳がんが増加することは明らかであり、高齢者乳がんに対する標準的治療法の確立が望まれる。

高齢者における虚弱性、身体能力の低

下、予後不良を示すものに、フレイル、サルコペニアがある。高齢者を対象としたがん治療の視点からこれらを定義し、積極的に治療開発に応用した研究は少ない。

日本における乳がんを研究対象として、  
1) 高齢者/虚弱者の定義をがん治療に視点から検討し、JCOG内で広く共有する、  
2) 高齢者/虚弱者をスクリーニングする実際的な方法を検討し、JCOG内で広く共有する、  
3) 高齢者/虚弱者を対象とした臨床研究のための高齢者研究ポリシーをまとめる、ことを目標とする。

B. 研究方法

1. 高齢者乳がん治療実態調査（アンケート調査）

JCOG 乳がんグループ施設を対象に JCOG 乳がんグループのメーリングリストを用いて施行する。アンケートの主な内容は、①高齢者の定義（研究者の印象）について、②乳がんに関する、手術、薬物療法、放射線治療の適応年齢について、③高齢者の診療実績（サブタイプごと）について、④HER2 陽性進行乳がんに対する一次治療について、⑤前向きコホート研究の実現性について、⑥ランダム化比較第 III 相試験の実現性について、⑦ GA (geriatric assessment) ツールを用いた臨床研究の実現性についてである。

## 2. 高齢者乳がんを対象とした前向きコホート研究

アンケートの結果をふまえ、JCOG 乳がんグループ施設を対象とした前向きコホート研究を計画する。高齢者を対象に、一定の治療法に対する有害事象の多用性、薬物動態反応の差、合併症の差、治療の完遂割合や、実施割合、Dose density、再発割合、無増悪生存期間、生存期間などをエンドポイントとして、虚弱性（高齢者総合機能評価ツールを用いて評価する）がこれらのエンドポイントに与える影響を検討する。

## 3. 高齢者乳がんに対する標準的治療法確立のための多施設共同臨床試験

アンケートの結果をふまえ、まずは高齢者 HER2 陽性進行再発乳がんを対象としたランダム化比較第 III 相試験のコンセ

プトについてグループ内で検討する。

当該臨床試験の中で、JCOG 共通の高齢者総合機能評価ツールを用いた解析も行う。

### （倫理面への配慮）

臨床研究はすべてヘルシンキ宣言、現状の疫学研究に関する倫理指針、臨床試験に関する倫理指針、平成 27 年 4 月より施行予定の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（疫学・臨床研究統合指針）など倫理原則・指針に基づいて実施する。多施設共同研究の場合、各施設の倫理委員会（IRB）での審査・承認を受けた後に実施する。臨床研究に関しては、各患者より文書による説明と同意を得た上で行われる。各患者の人権、プライバシーに充分配慮し、個人情報の保護を厳守した形で行われる。

## C. 研究結果

平成 27 年 2 月に JCOG 乳がんグループ施設を対象にアンケート調査を開始した。

平成 27 年度は、4 回の JCOG 高齢者小委員会に参加し、研究班全体の目標と、JCOG 共通の GA (geriatric assessment) ツールの選定について情報を収集した。JCOG 共通の高齢者総合機能評価ツールとして、G-8、IADLs（身体機能）、CCI（合併症）、Min DS などを検討した。

## D. 考察

JCOG 乳がんグループとして、「高齢がん

を対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究」に関する、今後の方向性について検討した。アンケート結果については、来年度前半には結果をまとめられる見込みである。

#### E. 結論

日本人における女性の平均寿命は世界一位であり、高齢者乳がんは増加している。手術療法、放射線療法、化学療法の現状について把握をする。又、今後の前向きコホート研究、多施設共同臨床試験の実行性（主に症例数）に関するデータを集める。高齢者乳がんを対象として、虚弱者をスクリーニングする実際的な方法を確立し、又、標準的な治療法の確立を目指す。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記すべきことなし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

高齢がんを対象とした臨床研究の標準化とその普及に関する研究

研究分担者 澤木正孝 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科 医長

研究要旨 日本乳癌学会による全国がん患者登録調査報告（2011 年次症例）では、70 歳以上の高齢者は全体の 23.1%を占める。実際の高齢者乳がんの治療にあたっては、加齢による生理的変化の個人差が大きく、臨床試験の対象とならなかつたり、毒性面から効果の評価が困難であったり、他病死の率が高かつたりと、適切な治療選択に関わる情報が少ないのが現状である。結果的に高齢者乳がん患者の全体像の把握はますます困難となっている。そこで本研究では、まずは高齢者乳がんの特徴を網羅的に探り、課題を抽出する。次に高齢者の治療にあたり身体機能、がんの生物学的特性に加え、患者支援体制、福祉、経済等の社会背景を含めた包括的な評価法の開発を行う。高齢者のがん治療選択にあたり、身体機能、併存症、栄養状態、精神状態、社会背景、認知機能を科学的に評価する、高齢者総合的機能評価によって余命予測、予後予測、副作用予測を行い、最適な個別化治療の可能性が示唆されている。個々の症例における包括的な評価をした上で最適な治療を選択することが重要である。

本研究では、高齢者乳がんの全体像を明らかにするとともに、高齢者総合的機能評価の治療選択への介入の可能性を検証する。

A. 研究目的

日本乳癌学会による全国がん患者登録調査報告（2011 年次症例）では、70 歳以上の高齢者は全体の 23.1%を占めるが、現状では適切な治療選択に関わる情報が少ない。そこで本研究では、まずはその特徴を網羅的に探り、課題を抽出する。次に高齢者の治療にあたり身体機能、がんの生物学的特性に加え、患者支援体制、福祉、経済等の社会背景を含めた包括的な評価法の開発を行う。身体機能、併存症、栄養状態、精神状態、社会背景、認知機能を科学的に評価する高齢者総合的機能評価によって余命予測、予後予測、

副作用予測を行い、最適な個別化治療の可能性が示唆されている。個々の症例における包括的な評価をした上で最適な治療を選択することが重要である。その治療選択への介入の可能性を検証する。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍研究グループに参加の各施設において 1 年間に治療が行われた高齢者の実態調査を行う。高齢者治療の標準化に向けて、乳がん領域における高齢者の定義、薬物療法や手術治療における課題の抽出、多施設前向きコホート研究の可能性、高齢者総合機能評価ツールに

ついて、等の項目について各施設への調査を行い、解析する。その結果に基づき、高齢者総合機能評価を用いた研究を開始する。

(倫理面への配慮)

研究は当院倫理審査委員会の承認後に行う。

#### C. 研究結果

現時点では計画中の段階であり、解析の準備を整えている。

#### D. 考察

乳がんのバイオロジーと、高齢者の身体機能を科学的に評価した高齢者総合的機能評価による余命予測、予後予測、副作用予測を行い、最適な個別化治療の可能性に向けて研究を続ける。

#### E. 結論

本研究では高齢者乳がんの全体像を明らかにし、将来的に患者の意思決定支援、高齢者向けの適切な情報提供が可能となるよう、高齢者個人に最適ながん医療の確立に貢献したい。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sawaki M. Anti-HER2 Therapy in Elderly Breast Cancer Patients. Rev Recent Clin Trials. 2014 Nov 26. [Epub ahead of print]

2. Sawaki M, Idota A, Ichikawa M, Gondo N, Horio A, Kondo N, Hattori M, Fujita T, Yatabe Y, Iwata H. Impact of Intrinsic Subtype on Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. Oncology letters 8: 1707-1712, 2014
3. Sawaki M. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in Japanese patients. Breast Cancer: Targets and Therapy 6: 37-41, 2014
4. 澤木正孝、岩田広治. 高齢者乳がん治療の現状と課題. 腫瘍内科第13巻第2号, 科学評論社, 東京, 2014年2月28日発行, pp198-204
5. 澤木正孝、岩田広治. (1) 乳がん. 最新がん薬物療法学, 日本臨床72巻増刊号2(通巻第1054号), 日本臨床社, 大阪, 2014年2月20日発行, pp328-332

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
分担研究報告書

高齢者上皮性卵巣癌患者における初回化学療法としてのカルボプラチン、  
ドセタキセル併用療法の忍容性と効果に関する研究

研究分担者 恩田貴志 北里大学 産婦人科 教授  
研究協力者 橋本和法 東京女子医科大学 産婦人科 准教授  
研究協力者 温泉川真由 国立がん研究センター 乳腺腫瘍内科 医員

研究要旨 本研究の目的は、高齢卵巣癌患者に術後初回化学療法として DC 療法を行った際の、抗腫瘍効果、有害事象、完遂率に及ぼす年齢の影響について検討することである。56 名の上皮性卵巣癌患者を年齢により 65 歳以上および 65 歳未満の 2 群に分けた。DC 療法は、カルボプラチンが AUC5、ドセタキセルが 70mg/m<sup>2</sup>の投与量で 3 週間毎に 6 サイクルを目標に施行した。その結果、上皮性卵巣癌患者の術後初回化学療法において、DC 療法の抗腫瘍効果は高齢者と非高齢者で同様であった。治療完遂率は 65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者より低かった。治療完遂率向上のためには消化器症状に対する対策あるいは投与量の減量などが必要と考えられた。今後、高齢卵巣癌患者において、治療前に総合的機能評価を用い、脆弱性のスクリーニングを実施することにより、非高齢者同様の治療が可能な症例と特別な対策を要する症例の選別が可能かが検討課題と考えられた。

A. 研究目的

Scottish Randomized Trial in Ovarian Cancer (SCOTROC 試験)では上皮性卵巣癌の化学療法において、ドセタキセル、カルボプラチン併用療法 (DC 療法)は卵巣癌の標準化学療法であるパクリタキセル、カルボプラチン併用療法と同様の有効性が報告されている。また副作用において DC 療法は TC 療法と比較して、骨髄抑制は多いものの、感覚性および運動性の神経障害が少ないとされている。一方高齢者は抗癌剤治療に対する忍容性が低いと考えられている。本研究の目的は、高齢卵巣癌患者の初回化学療法として DC 療法を

行った際の抗腫瘍効果、有害事象、完遂率に及ぼす年齢の影響について検討することである。

B. 研究方法

対象は東京女子医科大学病院にて病理組織学的に上皮性卵巣癌と診断された 56 名の患者で、年齢により 2 群 (65 歳以上および 65 歳未満)に分けた。

初回維持化学療法として 2 群ともに、カルボプラチンが AUC5、ドセタキセルが 70mg/m<sup>2</sup>の投与量で 3 週間毎に 6 サイクルを目標に施行した。

抗腫瘍効果判定については、測定可能