

17指-4 希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための 多施設共同研究

主任研究者 国立がんセンター中央病院
渋井壮一郎

研究成果の要旨

悪性脳腫瘍、骨軟部腫瘍、泌尿器腫瘍は発生数が少ないことから、大規模臨床試験の実施が困難であり、エビデンスとなり得る臨床データが乏しく、標準的治療が確立していない疾患が多い。今回、これら3つの臓器グループが共同し、それぞれの臨床試験を通して、これら希少悪性腫瘍の標準的治療法を確立していただくための方法論を確立していくことを目的とした研究を開始した。本年度は、各臓器グループの研究体制を構築し、対象とする疾患の選択、およびその疾患に対するプロトコルコンセプトを考案した。整形外科領域では、小児例に比べ難治性の成人骨肉腫、悪性線維性組織球腫を対象とし、泌尿器科領域では、扁平上皮癌の要素を持つ膀胱癌、ホルモン不応性進行前立腺癌、脳神経外科領域では再発悪性神経膠腫、悪性リンパ腫を対象とし新規プロトコルについて検討した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
渋井壮一郎	国立がんセンター中央病院 医長	希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同試験の統括
西川 亮	埼玉医科大学 教授	再発悪性脳腫瘍の標準的治療法の開発
永根基雄	杏林大学医学部 助教授	再発悪性脳腫瘍の標準的治療法の開発
岩本幸英	九州大学大学院医学研究院 教授	高悪性度骨軟部腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究
戸口田淳也	京都大学再生医科学研究所 教授	M1 骨肉腫症例に対する集学的解析による新規治療法の確立
井須 和男	北海道がんセンター 医長	悪性軟部腫瘍に対する標準的治療法確立のための多施設共同研究
鳶巣 賢一	静岡県立静岡がんセンター 院長	転移を有する精巣胚細胞腫瘍に対する標準治療法の確立に関する研究
塚本 泰司	札幌医科大学 教授	膀胱扁平上皮癌、腺癌に対する効果的治療の確立の研究
内藤 誠二	九州大学大学院医学研究院 教授	早期に内分泌療法に抵抗性を示す前立腺癌の診断と有効な治療戦略の確立

研究報告

1 研究目的

本研究の目的は、希少悪性腫瘍に対する標準的治療法を確立するために多施設共同研究の体制と整え、その体制下でのプロトコール治療を実施することにある。悪性脳腫瘍、骨軟部腫瘍、泌尿器腫瘍は発生数が少ないことから、大規模臨床試験の実施が困難であり、エビデンスとなり得る臨床データが乏しく、標準的治療が確立していない疾患が多い。本研究班は、これらの臓器グループがそれぞれの多施設共同試験を実施していく中で、知り得た症例の選択方法、収集方法、解析方法等、希少疾患のもつ特殊性を持ち寄り、それぞれの臨床試験に役立てるための組織されたものである。

2 研究方法

本年度は、研究班の組織作りを行い、それぞれの臓器グループで対象とすべき疾患群を検討した。整形外科領域では、平成14年度よりJCOG骨軟部腫瘍研究グループが組織されており、この組織を維持発展させて行き、そこから悪性骨軟部腫瘍に対する標準治療のエビデンスを発信していく。具体的には、代表的悪性骨腫瘍である骨肉腫および骨原発悪性線維性組織球腫(MFH)の成人発症例に対する標準的治療の開発を目標とする。小児・若年成人の骨肉腫・MFHに対しては、MTX、CDDP、DOX、IFM 4剤併用治療が世界的にも標準治療と考えられている。しかし、30才以上の成人発症例は、化学療法の奏効性が低く予後不良であるにも関わらず標準治療は確立されていないため、成人骨肉腫・MFHに対しての安全で効果の高い化学療法レジメンの開発が不可欠である。また、骨腫瘍、軟部腫瘍ともに再発・転移を有する進行例は極めて予後不良であるため、こうした難治例に対する治療戦略の開発も目的とする。一方、化学療法の奏効性がさほど高くない肉腫に対して、有効な新規薬剤の登場が近い将来望めない現状においては、上記のような臨床試験と平行して、分子標的治療開発についての基礎的研究も進める必要がある。すなわち、悪性骨軟部腫瘍の生物学的解析を通じてその発がん浸潤・転移の機序を解明するとともに、新規治療につながる分子標的を明らかにすることも目標とする。

泌尿器科グループでは、まず、膀胱癌について、扁平上皮癌、腺癌の臨床的意義を明らかにし、最適な治療戦略を構築する。今年度は、根治的膀胱摘除症例における扁平上皮癌の臨床的意義を通常の尿路上皮癌と比較検討

し、その生物学的あるいは臨床的意義を明らかにする。進行前立腺癌については、早期にホルモン不応性となる症例は予後不良群である。このような症例を早期に見極める判断基準を確立し、最適な治療法を確立することが最終的な目的である。今年度は、予後不良群であると判定する基準作成に向けた調査の準備を行う。進行精巣腫瘍では最初に3-4コースの化学療法が最初の治療で、次に残存腫瘍の切除が検討される。しかし、転移腫瘍量が少ない事例では、2コースの化学療法で十分である可能性がある。根治立を下げることなく、極力、治療侵襲を小さくする治療の確立を目的とする。今年度はretrospectiveな症例の解析を行う。

脳腫瘍グループにおいても平成14年度にJCOG脳腫瘍グループが組織され、悪性神経膠腫および転移性脳腫瘍についての多施設共同試験が開始されている。本研究班では、より治療に抵抗性を示す再発神経膠腫および再発悪性リンパ腫などを対象とした第II相試験を計画する。悪性神経膠腫の予後は極めて悪く、脳腫瘍全国統計によれば、退形成性星細胞腫の5年生存率は23%、膠芽腫は7%とされている。放射線併用化学療法が十分な効果を挙げられていない主原因は、国内において広く用いられているACNUなどのnitrosourea系薬剤に対する耐性酵素であるO⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT)の存在であると考えられている。治療効果改善のためには、MGMTの発現の確認できた例に対してはnitrosoureaとは異なる作用機序を持つ薬剤を併用したり、この耐性機構を克服する工夫が必要であると考えられている。また、近年増加の傾向をたどる中枢神経原発悪性リンパ腫は、従来の血液疾患に用いられてきた治療法が有効でなく、大量MTX療法が多く施設で行われている。しかしながら、それによる5年生存率は高々50%程度であり、再発時には適切な治療法がないというのが現状である。今年度はこれらの難治性脳腫瘍の現状を把握し、これらに対する新規治療法を考案して実施計画を立てる。

3 研究成果

整形外科グループで、これまでに多施設共同で実施された骨肉腫に対する大量MTX、CDDP、DOX、IFM 4剤併用化学療法の効果を詳細に解析したところ、累積5年生存率85.5%、無病生存率76.1%ときわめて良好な結果を得た。このプロトコールは30歳以下の若年者を対象としているが、世界的に見ても最高水準の成績であり、現時点での我が国における若年者骨肉腫に対する標準的治療法として位置付けてよいと考えられた。一方、30才以上の

成人発症例は、体幹発症、転移、巨大腫瘍例が多く予後不良であるが、化学療法の奏効性が低く、標準治療は確立されていない。文献調査を行ったが、国内外問わず成人骨腫瘍に対する臨床試験自体が低調で、第 II 相、第 III 相試験の報告は少数でありエビデンスが欠落した状況であった。小児・若年者と比較して化学療法の奏効性が乏しく予後が不良な成人骨肉腫・MFH に対しては、より安全かつ治療効果の高い化学療法レジメンの開発と、手術や放射線治療と組み合わせた集学的治療の開発が不可欠である。各種レジメンを検討した結果、骨肉腫・MFH に対する key drug である DOX、CDDP、IFM、VP16 等を併用する術前術後化学療法や、無効例に対する大量 MTX+IFO、IFM+VP16、GEM+CDDP 等が、現時点で安全性と有効性が期待できるレジメンとの結論に達した。これらの化学療法の効果について検討を行うために現在プロトコルを作成中である。また、難治例に対する治療戦略構築のため、転移を有する骨肉腫症例の生物学的性質を解析する目的で、転移症例サンプルと非転移例サンプルの遺伝子発現プロファイルを、特に薬剤感受性遺伝子群に注目して比較検討を進めている。

泌尿器科グループの調査によると、1990 年から 2002 年に膀胱全摘術が実施された 140 例のうち、29 例(20%)に扁平上皮癌の要素が確認された。扁平上皮癌のみられた群では、尿路上皮癌単独の群に比して、pT2b, 3 の割合が高く局所浸潤傾向が強かった。なお、両群間の disease free survival、metastasis free survival には差がなかった。しかし、局所再発率は扁平上皮癌を含む群で有意に高く (p=0.0034)、局所浸潤による術後の再発が多いことが特徴であった。今後、この特徴を考慮した治療法の確立が重要であることが判明した。

進行前立腺癌症例でホルモン療法が実施された症例を対象として、1 年以内にホルモン不応性となった群と、そうでない群を比較検討し、通常の臨床情報から早期にホルモン不応性となる症例群の特徴を検討することを計画している。調査する治療開始時の臨床情報としては、年齢、PS、PSA 値、男性ホルモン値、Hb、直腸診所見、経直腸的超音波断層撮影所見、転移部位、転移の程度、生検の病理所見などである。治療開始後については、治療内容、PSA 値の推移、PSA nadir の絶対値、そこに至るまでの期間、Nadir からホルモン不応性になるまでの期間などである。

また、Indiana university 分類による Minimal (36 例)、intermediate (8 例)、advanced (18 例) の内、最初の寛解導入化学療法が合計 2 コースで腫瘍マーカーが正常化し

た事例と、それ以上のコース数を必要とした群について検討した。転移腫瘍量が少ない Minimal 群では 35/36 (97%) で、2 コースの化学療法で十分であり、その後の手術追加で全例が根治に至っていることがわかった。つまり、転移腫瘍量が少ない症例ではガイドラインにある「3-4 コースの寛解導入化学療法」は過度であり、今後、見直す必要があることが示唆された。今後、転移腫瘍量が少ない good risk 群を対象として、他施設間での前向き試験で立証することが必要であると思われた。

悪性脳腫瘍の代表的疾患である膠芽腫や退形成性星細胞腫に対しては、過去 30 年来 nimustin hydrochloride (ACNU) 主体の治療が行われてきたが、脳腫瘍全国統計による 5 年生存率は、前者 7%、後者 23% というのが現状である。Temozolomide (TMZ) は新規に開発された経口アルキル化剤で、その有効性と安全性から欧米では悪性神経膠腫に対する標準治療薬となりつつある。国内においても平成 18 年度中には保険適応となる予定であり、これを用いた治療法の新しいエビデンスを構築する必要がある。この薬剤はそれ自体の抗腫瘍効果以外に MGMT を低下させる作用をもっており、ACNU などの nitrosourea 系抗癌剤の耐性克服という観点からもその効果が期待される。現在、JCOG 脳腫瘍研究グループにおいて、同様な耐性克服という意味で、procarbazine+ACNU と ACNU 単独との第 II/III 相試験が行われているが、本研究班においては、悪性神経膠腫再発例に対する第 II 相試験として、TMZ+ACNU 併用療法を計画中である。また、近年 MTX 大量療法により生存期間の延長のみられる中枢神経系原発の悪性リンパ腫再発例に対しては、Rituximab+TMZ あるいは、Rituximab+Ifosfamide+cisplatin+etoposide による治療を計画中である。また、特に予後が不良である高齢者の悪性脳腫瘍については、入院期間を短縮し、家族と過ごす時間を長くするための治療を検討している。具体的には、従来の方法では 6 週間を要した放射線治療を 1 回の照射量を増やすことで 4 週間程度にすることの安全性、有効性を評価する。いずれも本研究班で第 II 相試験を行い、将来的には JCOG 脳腫瘍グループの協力を得て、第 III 相試験に移行することを検討している。

4 倫理面への配慮

今回計画中の臨床試験を実施する際は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示第 255 号) を遵守する。登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を渡し、口頭で詳しく説明し文書にて同意を得る。また、プライバシー

保護について十分な配慮を行う。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas. *Oncol. Rep.*, 13(2): 241-246, 2005
2. Li X, Iwamoto Y, et al. Transactivation of cyclin E gene by EWS-Fli1 and antitumor effects of cyclin dependent kinase inhibitor on EWING's family tumor cells. *Int. J. Cancer*, 116(3):385-394, 2005
3. Sakimura R, Iwamoto Y, et al. Antitumor effects of histone deacetylase inhibitor on Ewing's family tumors. *Int. J. Cancer*, 116(5):784-792, 2005
4. Kawaguchi K, Iwamoto Y, et al. Genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in soft tissue sarcomas. *Hum Pathol* 36(4):357-363, 2005
5. Okada T, Iwamoto Y, et al. Involvement of P-glycoprotein and MRP1 in resistance to cyclic tetrapeptide subfamily of histone deacetylase inhibitors in the drug-resistant osteosarcoma and Ewing's sarcoma cells. *Int. J. Cancer*, in press, 2005
6. Nakayama T, Toguchida J, et al. Recurrence of osteosarcoma after intraoperative radiation therapy. *Orthopedics* 28:1195-7, 2005
7. Nagayama S, Toguchida J, et al. Therapeutic potential of antibodies against FZD 10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. *Oncogene*. 24:6201-12, 2005
8. Ishibe T, Toguchida J, et al. Disruption of fibroblast growth factor signal pathway inhibits the growth of synovial sarcomas: potential application of signal inhibitors to molecular target therapy. *Clin Cancer Res* 11:2702-12, 2005
9. Kawai A, Isu K, et al. Alternating sequential chemotherapy with high-dose ifosfamide and doxorubicin/cyclophosphamide for adult non-small round cell soft tissue sarcomas. *J Orthop Sci*. 10:258-63, 2005
10. Tanaka T, Tsukamoto T, et al. Long-term

functional outcome and late complications of Studer's ileal neobladder. *Jpn J Clin Oncol* 35: 391-394, 2005

11. Naito S. Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35: 365-374, 2005
12. Yokomizo A, Naito S et al. Association of HER-2 polymorphism with Japanese sporadic prostate cancer Susceptibility. *Prostate* 62: 49-53, 2005
13. Guo P, Nishikawa R, et al. Y. Up-regulation of angiopoietin-2, matrix metalloprotease-2, membrane type 1 metalloprotease, and laminin 5 γ 2 correlates with the invasiveness of human glioma. *Am J Pathol* 166:877-890, 2005
14. Shiokawa M, Nishikawa R, et al. Genetic alteration of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in human germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* 35:97-102, 2005

日本語論文

1. 山本俊策、岩本幸英他. 非円形細胞軟骨肉腫に対する化学療法的安全性. *整形外科と災害外科* 54:591-594, 2005
2. 渋井壮一郎: 脳腫瘍の診断と治療—最新の研究動向—VIII. 転移性脳腫瘍 肺癌脳転移の診断と治療 *日本臨床* 63: 645-651, 2005
3. 渋井壮一郎: 悪性脳腫瘍治療の新しい展開—化学療法の新展開—. *Jpn J Cancer Chemother* 32:442-447, 2005
4. 渋井壮一郎: 悪性脳腫瘍に対する最近の治療. 1. 悪性グリオーマ. *脳と神経* 57: 1027-1055, 2005
5. 渋井壮一郎: 悪性グリオーマに対する化学療法—大規模臨床試験とテーラーメイド治療—*脳神経外科ジャーナル* *Jpn J Neurosurg* 15:3-9, 2006
6. 西川亮. 小児神経膠腫. 脳腫瘍の診断と治療—最新の研究動向—III. 脳腫瘍の病理. *日本臨床, 増刊* 9: 183-187, 2005
7. 西川亮. 癌局所療法. 外科治療, 脳神経外科領域. *治療学* 39:1327-1330, 2005
8. 永根基雄: Gliomaの分子生物学. *脳神経外科速報* 15: 243-252, 2005
9. 永根基雄: 薬剤耐性関連遺伝子と個別化化学療法. *日*

本臨牀 63 (9): 460-471, 2005

書籍

1. 松本嘉寛、岩本幸英他（分担執筆）骨肉腫に対する化学療法 骨・軟部腫瘍 NEW MOOK 整形外科 No.18 金原出版, p167-174, 2005
2. 渋井壮一郎, 野村和弘: 2. 脳腫瘍の疫学 田淵和雄 (編) グリオーマ -病態と治療- p7-20, シュプリンガー・フェアラーク東京, 2006
3. 西川亮. 化学療法の副作用とその対策. 脳神経外科学大系 4. 周術期管理. (山浦晶総編集), p. 297-304, 中山書店, 2005