

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591936
 研究課題名（和文）進行再発卵巣癌に対するがん休眠状態を目指したテーラード化学療法の基礎的臨床的研究
 研究課題名（英文）Basic and clinical research for tailored chemotherapy aiming tumor dormancy of advanced and recurred ovarian cancers
 研究代表者
 小林 裕明（KOBAYASHI HIROAKI）
 九州大学・大学病院・講師
 研究者番号：70260700

研究成果の概要：血管内皮細胞が少量の抗癌剤でも再現性良く障害されることに着目し、抗癌剤を少量頻回持続投与することで軽い副作用のままにがんを休眠状態に導こうというメトロミック化学療法の有用性の検討を行った。ヒト卵巣がん由来の薬剤耐性腫瘍を用いた動物実験で、軽度の副作用にも関わらずがん休眠状態に導きやすいことが確認できた。臨床試験でも少数例ながら癌の進行を食い止めたと考えられる症例が得られ、治療中のQOLは良好であった。以上、基礎的にも臨床的にも今回のがん休眠化学療法の有効性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：婦人科腫瘍学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：がん休眠療法、テーラード化学療法、メトロミック化学療法、進行再発卵巣癌

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は近年、増加している癌の一つであるが、初期には自覚症状がほとんど無く多くは腹腔内に腫瘍が広がってから発見・治療されることが多いため、化学療法に対して感受性の高い腫瘍であるにもかかわらず、進行癌の5年生存率は不良である。卵巣癌に対する現在の標準的化学療法はPaclitaxel(T)とCarboplatin(C)の併用

療法(TC療法)であるが、初回化学治療に全く反応しないrefractory diseaseや一旦反応しても6ヶ月以内に再発するresistant diseaseに対してはsecond line chemotherapyとして、主としてタキサン系薬剤、プラチナ剤およびトポイソメラーゼ阻害剤(主としてIrinotecan)等による多剤併用化学療法が試みられているが、その治療成績は奏効率、奏効期間ともに思わし

くない。即ち、この様な refractory や resistant 症例あるいは2回目以降の再発症例に対する標準的な治療は全く確立されておらず新たな化学療法レジメンの開発が望まれている。

癌化学療法の第一目標は言うまでもなく完全治癒であるが、進行・再発症例に対して治癒を得ることは難しく、次善の目標は延命となる。そして従来は延命を得るためには縮小が不可欠であるという思想に基づき、ほとんどの化学療法は少しでも高い縮小率を目標に最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)で薬剤が投与されてきた。これに対し、千葉大学の高橋豊博士らは胃癌に対する doxifluridine 投与において不変例(NC)の生存期間と有効例の生存期間とを比較し、両者に差がないことを明らかにした。この結果は延命には必ずしも腫瘍の縮小が必須でないことを示しており、腫瘍の増殖を止めた状態(Tumor dormancy)を誘導して、がんとの共存による延命を目指す Tumor dormancy therapy(がん休眠療法)を提案した。高橋博士らは1)継続が可能、2)毒性を指標、3)個々で薬剤量を調節という3条件を基に個別化最大継続可能量(iMRD: individualized maximum repeatable dose)で薬剤が投与されるテーラード化学療法を膀胱癌患者に対して行い、良好な症状緩和効果、QOLの改善を伴う延命効果を得た(高橋豊 他: 医学のあゆみ, 2002)。さらに最近、乳癌の術後補助療法としてテーラードFEC療法(5-FU, epirubicin, cyclophosphamide)の有用性が海外からも報告された(Bergh J. et al: Lancet, 2000)。この療法は各薬剤を有害事象の発現の程度に応じて個人ごとに用量を変更する方法であり、末梢血幹細胞移植を伴う強力な化学療法群との比較においてテーラードFEC療法群が有意に relapse-free survival を延長した。このように患者1人1人で投与量を調節するテーラード化学療法は、遺伝子多型による各薬剤の代謝、分解酵素の個人差などにより、薬剤動態さらに毒性や抗腫瘍効果の個人差が生じるという考え方に基づいている。何より患者のQOLが高く

維持されることが特徴であり、できるだけ長く継続かつ延命できる治療を目指すものである。

この様な低用量持続投与の抗癌剤投与の利点に関連して、新たに血管申請抑制効果に関する基礎的実験の報告が欧米よりなされた。米国の Folkman 博士ら(Cancer Res, 2000)およびカナダの Kerbel 博士ら(J Clin Invest, 2000)の2グループは培養系と動物実験の結果から、抗癌剤の低用量頻回投与が引き起こす内皮細胞障害により血管新生が阻害されるため、薬剤耐性腫瘍であってもその増殖を抑制することを示した。高用量の薬剤投与では宿主に与えるその毒性のため頻回投与ができなくなり、結果的に薬剤耐性腫瘍の増殖を阻害できないことから、両博士はこの低用量持続投与による抗癌剤投与方法をメトロノミック化学療法と命名し、欧米を中心に臨床応用が続けられている。本研究の主任研究者は1991-92年の間、カーベル博士のもとで訪問研究員として留学しその後も共同研究を続けてきたが、同博士との情報交換の過程で、我々もこの理論が卵巣癌薬剤耐性腫瘍でも再現できるか検討することになった。後述するようにすでに preliminary な動物実験結果ながら、当科で樹立したパクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株を移植したヌードマウスの腫瘍は、パクリタキセルの高用量単回投与に比し低用量頻回投与により強い増殖抑制を受け、メトロノミック化学療法の有効性が確認された。

以上述べてきた Tumor dormancy を目指した抗癌剤療法のエビデンスを基に、研究協力者である高橋豊博士との十分なディスカッションを経て、今回我々は、有効な治療法のない卵巣癌の進行再発症例を対象にドセタキセルと塩酸イリノテカンをテーラード薬剤量で隔週に併用投与する化学療法(Docetaxel、Irinotecan; 共に day1、15投与の28日おき繰り返し)の臨床試験を行なうこととした。両薬剤の併用投与については本邦で進行再発胃癌に対する phase I study がすでに報告されている(Yoshida T. et al., Gastric Cancer, 2003)。この dose-escalation

試験においては Docetaxel 40mg/m²、Irinotecan 50mg/m² の投与で 6 例中 1 例の grade4 の好中球減少とさらに 2 例の好中球減少による治療の遅延が報告されており、推奨投与量(RD: recommended dose)は Docetaxel 35mg/m²、Irinotecan 50mg/m² とされた。我々はこれを基に Docetaxel 35mg/m²、Irinotecan 50mg/m² を最大用量(level +2)と設定し、初回投与量(level 0)を Docetaxel 25mg/m²、Irinotecan 40mg/m² とした。個々の患者ごとに有害事象の発現に応じて用量を増減し、個別化最大継続可能量(iMRD)をもとに、さらに有害事象をモニターしながら投与を繰り返すこととした。この進行・再発卵巣癌、卵管癌、腹膜癌症例を対象とした Tailored Docetaxel/Irinotecan 併用化学療法の臨床計画案はすでに施設内倫理委員会による審査・承認を得ており、該当する症例の登録可能な状況である。

2. 研究の目的

このメトロノミック化学療法理論も基づいたがん休眠化学療法の有効性を、1)基礎的には薬剤耐性卵巣癌腫瘍を担癌した動物の治療実験で検証し、2)臨床的には有効な治療法の無い卵巣癌等の進行再発症例を対象にドセタキセルと塩酸イリノテカンをテラード薬剤量で隔週に併用投与する化学療法の臨床試験で検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)メトロノミック化学療法(低用量頻回・持続投与)の有効性に関する基礎的検討:

パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株移植腫瘍に対するメトロノミック化学療法の抗腫瘍効果の検証:担癌ヌードマウスに同じdose intensityとなるようにパクリタキセルを高用量単回投与と低用量頻回投与の2つのスケジュールで投与し、抗腫瘍効果の指標として腫瘍サイズを、副作用の指標として体重減少をモニターし、比較検討する。

メトロノミック化学療法施行時の血管新生抑制効果の検証:メトロノミックスケジュールで投与した各薬剤が高用量単回投与時よりも血管新生を強く抑制しているかに

関して、ヌードマウス皮下に注入したマトリゲルへの新生血管の侵入量で比較検討する。

(2)テラード隔週投与ドセタキセル・イリノテカン併用化学療法の有効性に関する臨床的検討:現時点で有効な治療法のない進行再発卵巣癌症例を対象に Tailored Docetaxel/Irinotecan 併用化学療法(個別化隔週投与ドセタキセル/イリノテカン併用化学療法)を各コース4週おきに施行し、治療効果を Time to progression (TTP: 本治療開始から症例がPDとなるまでの期間)の長さで評価する。

安全性をNCI-CTC ver3.0によ基づいて評価し、かつ、同一患者が以前に受けた高用量化学療法施行時と本治療試行時のQOLの違いをEORTCの質問表を応用して比較する。

4. 研究成果

(1)インフォームド Consentのもと卵巣がん組織より樹立した薬剤感受性の親株(TS)と、それを担癌ヌードマウス内で繰り返し paclitaxel に暴露させることにより樹立した薬剤耐性亜株(TR)をマウス皮下移植した。平均腫瘍径が10mmを越えた時点から13.7mg/kgの paclitaxel を4日おきに7回腹腔内投与する少量分割投与群(A)または96mg/kgの paclitaxel を第1日にのみ投与する高量単回投与群(B)の治療を行い、28日目で降まで腫瘍体積を測定した。

TS株ではA群よりB群の腫瘍増殖抑制効果が良好であったが、TR株ではむしろA群の方が腫瘍増大を抑制した。治療毒性としての体重減少はA群には認めないもののB群では顕著であった。

マウス皮下にマトリゲルを注入後、両法による治療を行い、腹壁側からマトリゲル内に侵入してきた新生血管数を28日目に比較した。B群よりA群においてマトリゲル内へ侵入する新生血管は有意に少なく、これがTR株腫瘍を同じdose intensityで治療したにも関わらず、A群で腫瘍の増殖が緩やかとなった一因と考えられた。

(2)このがん休眠療法の臨床効果を検証すべく、施設内倫理委員会承認を得た臨床計画案に基づくインフォームド Consentのもと

と、有効なエビデンスを持つ治療法がない進行再発を対象として、ドセタキセル・イリノテカン併用テーラード化学療法を行なった。前コースの副作用にもとづき薬剤量を個々の症例で増減した。

現在までの 21 例に対して TTP(time to progression)は平均 6.6 ヶ月で、12 カ月を超える prolonged NC による長期延命が 4 症例で得られた。

主な有害事象としては grade3 の好中球減少を 2 例に認めるのみで、塩酸イリノテカンを使用したにも関わらず下痢は軽度であった。本治療中の QOL 評価として EORTC QLQ-C30 の質問表を応用し、同一患者が以前に受けた従来の高用量化学療法と比較したが、殆どの症例で本治療が前治療より QOL が良好であった。

(3)以上、基礎的にも臨床的にも Metronomic chemotherapy に基づくがん休眠化学療法の進行再発卵巣がんに対する有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Onda, T., Kobayashi, H., Nakanishi, T., Masayuki, H., Iwasaka, T., Konishi, I., Shibata, T., Fukuda, H., Kamura, T., Yoshikawa, H., Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecologic oncology*. 113(1): 57-62, 2009, 査読有

Iwasa, A., Oda, Y., Kurihara, S., Ohishi, Y., Yasunaga, M., Nishimura, I., Takagi, E., Kobayashi, H., Wake, N., Tsuneyoshi, M., Malignant transformation of mature cystic teratoma to squamous cell carcinoma involves altered expression of p53- and p16/Rb-dependent cell cycle regulator proteins. *Pathology international*. 58(12): 757-764, 2008, 査読有

Yasunaga, M., Ohishi, Y., Nishimura, I., Tamiya, S., Iwasa, A., Takagi, E., Inoue, T., Yahata, H., Kobayashi, H., Wake, N., Tsuneyoshi, M., Ovarian undifferentiated

carcinoma resembling giant cell carcinoma of the lung. *Pathology international*. 58(4): 244-248, 2008, 査読有

Ohishi, Y., Kaku, T., Oya, M., Kobayashi, H., Wake, N., Tsuneyoshi, M., CD56 expression in ovarian granulosa cell tumors, and its diagnostic utility and pitfalls. *Gynecologic Oncology*. 107(1): 30-38, 2007, 査読有

矢幡 秀昭, 小林 裕明, 大神 達寛, 嶋本 富寛, 齋藤 俊章, 和氣 徳夫, 卵巣明細胞腺癌に対する塩酸イリノテカン+シスプラチン併用化学療法の検討. *日本産科婦人科腫瘍学会雑誌*. 26(1): 16-20, 2008, 査読無

矢幡 秀昭, 小林 裕明, 和氣 徳夫 セカンドラインには何を選択すべきか. *臨床婦人科産科*. 62(5): 723-727, 2008, 査読無

小林 裕明, 小川 伸二, 矢幡 秀昭, 和氣 徳夫, 卵巣がん治療ガイドラインは臨床へどう反映されたか -九州大学病院の場合-. *Pharmacy Today*. 21(3): 17-24, 2008, 査読無

[学会発表](計 9 件)

小林裕明, 他. ワークショップ: 3rd line 以降の化学療法 - 難治症例に対する tumor dormancy chemotherapy -. 第 4 5 回 日本婦人科腫瘍学会. 平成 20 年 11 月 22 日 金沢市

小林裕明. ランチョンセミナー 29: 『再発卵巣がんの治療戦略』プラチナ製剤感受性再発卵巣がん化学療法について. 第 4 6 回 日本癌治療学会総会. 平成 20 年 11 月 1 日 名古屋市

小林裕明, 他. ワークショップ: Tumor dormancy による延命を目指したドセタキセル/イリノテカン併用テーラード化学療法による難治性再発卵巣癌の治療. 第 4 6 回 日本癌治療学会総会. 平成 20 年 11 月 1 日 名古屋市

H. Kobayashi. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer patients who desire preserving fertility. 23th Seoul National University - Japanese Gynecologic Oncology Group Symposium. 平成 20 年 10 月 23 日 Seoul, Korea

小林裕明, 他. ワークショップ1 :
Metronomic chemotherapy に着目したがん休
眠療法 - 難治性再発卵巣癌に対するテ
ラード化学療法 - . 第44回日本婦人科腫瘍
学会学術集会. 平成20年7月18日 名古屋
市

小林裕明, 他. パクリタキセル耐性ヒト
卵巣がん腫瘍を用いた Metronomic
chemotherapy の有用性: 血管新生抑制効果と
tumor dormancy 効果の検討. 第60回日本産
科婦人科学会. 平成20年4月12日 横浜市

小林裕明. 招請講演: Metronomic
chemotherapy に着目したがん休眠療法: 進行
再発卵巣癌に対するテラード化学療法の
試み. 第8回よこはま乳癌シンポジウム.
平成19年9月22日 横浜市

小林裕明. ランチョンセミナー: Tumor
dormancy による延命を目指したテラード
化学療法による進行・再発卵巣癌の治療. 第
48回日本臨床細胞学会総会(春期大会). 平
成19年6月9日 千葉市

小林裕明, 他. Tumor dormancy による延命
を目指した隔週投与ドセタキセル/イリノテ
カン併用テラード化学療法による進行再
発卵巣癌の治療. 第59回日本産科婦人科学
会.
平成19年4月17日 京都市

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/gynob/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 裕明 (KOBAYASHI HIROAKI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号: 70260700

(2) 研究分担者

兼城 英輔 (KANEKI EISUKIE)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 90423508

矢幡 秀昭 (YAHATA HIDEAKI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 30404065

小川 伸二 (OGAWA SHINJI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 60380391

上岡 陽亮 (UEOKA YOUSUKE)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 50372743

園田 顕三 (SONODA KENZOU)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 30294929

(3) 連携研究者
なし