

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22501060

研究課題名(和文) 肺癌に対するビタミンDサプリメント二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験

研究課題名(英文) A double-blind randomization placebo comparison clinical trial was performed using the oral vitamin D supplement for the patient after surgical treatment of lung cancer

研究代表者

秋葉 直志 (Tadashi, Akiba)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：10192907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌術後患者に対する、ビタミンDサプリメント内服による、二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を行った。登録患者は202名、ビタミンD受容体遺伝子解析はFok1を137名、UGT2B17を139名。25OH ビタミンD血清濃度測定は157名施行した。これまでに再発36名、死亡15名を確認した。中間解析の結果、25OHDがサプリメント内服前に18ng/mL以上が未満に比較し、有意に生存率が改善していた。ビタミンD群とplacebo群では死亡、再発にこれまででは有意差はなかった。

研究成果の概要(英文)：A double-blind randomization placebo comparison clinical trial was performed using the oral vitamin D supplement for the patient after surgical treatment of lung cancer. Enrolled patient was 202. As for the vitamin D receptor gene analysis, Fok1 was studied in 137 and UGT2B17 in 139. The 25OH vitamin D serum concentration measurement was performed in 157 people. Among them, 36 recurred and 15 were died so far. More than 18ng/mL 25OHD compared it to under before internal use of supplement, a survival rate was significantly improved as a result of analysis. The death and recurrence rate did not have the significant difference so far between vitamin D group and placebo group.

研究分野：胸部外科

キーワード：ビタミンDサプリメント 肺癌

1. 研究開始当初の背景

(1) vitamin D に関する最近の知見 (N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.)

Vitamin D は、骨代謝について注目されてきた。しかし近年、ビタミン D には自然免疫を強化する働きがあることが判ってきた。マクロファージや単球は、結核菌などの微生物やリポポリサッカライドによりその細胞表面上にある toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) を介して刺激されると、細胞内に vitamin D receptor (VDR) および 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase (1-OHase) を発現する (J Clin Invest 2007; 117: 803-811)。

血清 25(OH)D が 30 ng/ml (75 nmol/L) 以上であれば 1-OHase が 25(OH)D をその活性型である 1,25(OH)2D に変換できる。1,25(OH)2D は自然免疫を増強し、結核菌を破壊するペプチドの cathelicidin の発現量を増やす。さらに、マクロファージや単球により産生された 1,25(OH)2D は、周辺の活性化 T 細胞のサイトカイン産生や活性化 B 細胞の抗体産生もコントロールする (Nat Med 2006; 12: 388-390, Science 2006; 311: 1770-1773)。

上記報告を返せば、血清 vitamin D が 30 ng/ml 未満の不足状態であると、自然免疫反応は起こり難いことが考えられる。その結果抗腫瘍免疫が弱体化し腫瘍が再発しやすくなる可能性がある。

(2) 肺がんと血清ビタミン D レベルとの関係

ハーバード公衆衛生大学院とマサチューセッツ総合病院の研究グループは、肺がん stage IB-IIIB の患者において、血清ビタミン D レベルの高い肺がん患者 (25(OH)D > 21.5 ng/mL) では 43 人中 18 人が再発したのに対し、低い患者では 57 人中 37 人が再発したことを報告している (J Clin Oncol 2007; 25: 479-485)。

更に生存解析年齢・性別・stage・喫煙状況・治療内容で補正を行った。それでも前者は後者に比べ、再発率が低い (25(OH)D < 10.3 ng/mL) (adjusted hazard ratio: AHR=0.45; 95%CI: 0.24-0.82; p=0.002) ことも合わせて報告している。

更に、ビタミン D が肺がんの進展を阻止する可能性を示唆した論文は少数ながら存在する。

1. Higashimoto Y et al. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and all-trans-retinoic acid inhibit the growth of a lung cancer cell line. Anticancer Res 1996; 16; 2653-2659.
2. Pelczynska M et al. Correlation between VDR expression and antiproliferative activity of vitamin D3 compounds in combination with

cytostatics. Anticancer Res 2005; 25; 2235-2240.

3. Nakagawa K et al. 1 alpha-25-dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. Carcinogenesis 2005; 26; 429-440.
4. Nakagawa et al. 22-Oxa and angiogenesis in lung cancer. Carcinogenesis 2005; 26; 1044-1054.

2. 研究の目的

(1) 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

患者エントリーを 5 年で終了する。その後、2 年間フォローし、ビタミン D 投与が癌再発を抑制し得るか否かを明確にする。そのため結果がでるのは 7 年後となる。

欠点: ビタミン D の効果があったとしてもその効果が小さい場合、対象症例数が不十分となる可能性がある。

(2) 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

現段階ではビタミン D を用いた二重盲検ランダム化比較試験は行われていない。ビタミン D で肺がん患者の予後を改善できれば、患者にとって福音だけでなく、医療費削減にも大きく貢献できる。

ビタミン D の副作用として尿路結石などが考えられるが、参考とする文献からはかなり大量かつ長期に摂取しても中毒症は希であるとされる。ビタミン D は、薬として摂取しなくても、日常生活で日にあたる、ビタミン D を多く含む食品を摂取するなどでも血清レベルを増加させることができる。

そのため、安全で安価な治療法に成りえる。

3. 研究の方法

(要旨)

慈恵附属病院にて肺がん IB-IIIA の患者を対象に、術後説明し同意を得る。投薬前に採血し、血清ビタミン D 濃度を測定する。退院前にビタミン D あるいはプラセボの内服を開始する。内服開始、1 ヶ月、6 ヶ月の時点で血清ビタミン D 濃度を測定する。外来にて 1 ヶ月から 3 ヶ月間隔で再発の有無をチェックする。

(方法)

(1) 研究計画と申請諸手続き
倫理委員会、臨床研究審査委員会に申請し、承認を得る。

ビタミン D の副作用は稀であるが、もしもの場合を考慮し研究代表者は保険に加入する。

一般にも情報を公開にすべく UMIN に登録する。

(2) 患者に対する説明と同意を得る

肺がん患者において術後 stage IB - IIIA の病理診断がついた時点で研究内容について説明を行い、同意が得られた場合にエントリーする。

CRF を中央モニターセンターに FAX 送付（研究 ID とし病院の ID も含めた個人情報 は切り離す）。

(3) 患者血液採取

採取した血液は、ビタミン D 測定用に外科研究室にて凍結保存する。検体が一定以上溜まった段階で ELISA(測定器)によりビタミン D 25(OH)D を測定する。測定者は、患者がビタミン D 群か、プラセボ群かは知らされていない。

(4) 二重盲検ランダム化

慈恵医大附属病院、附属青戸病院、附属第三病院、附属柏病院の 4 病院呼吸器外科外来にて薬物を渡すが、中央モニターセンターにてランダム割付、盲検化を行う。具体的には、ビタミン D 製剤・プラセボ共に新しい無記名のボトルに移し変える。プラセボはビタミン D の含まれない、しかし剤形等は全く同じものを同メーカーに製造してもらう。内容はごま油等の食品成分のみとなるので、薬物ではなく食品として製造出荷してもらう。

盲検ランダム化された薬物（食品）は各病院の責任医師のもとに適宜院内便にて届けられる。

(5) モニター、患者登録

有害事象発生：入院を要する重症なもの、本薬剤と関連が疑われるもの

イベント発生：肺がんの再発が画像等により確認された場合

効果判定委員会：呼吸器外科定例会（医師らは盲検化されている）

安全性委員会：内科系医師で構成（医師らは盲検化されている）

(6) 解析

中間解析：半年毎

最終解析：7 年全観察期間終了時

Kaplan-Meier survivor curve, log-rank test

Cox proportional hazard model

(7) 対象症例数算出根拠

ビタミン D 群の再発を 20%、プラセボ群を 33%と設定したとき、エラー 5%、パワー 80%と想定すると片側約 200 例（合計 400 例）が必要と算出された。

(準備状況)

(1) 臨床研究開発室：盲検化、ランダム化、データモニター、統計解析

外科研究室：血清凍結保存 + ELISA 測定（ELISA reader は既存のものを使う）

(2) 分担者：臨床研究開発室では既に、小児を対象としビタミン D によりインフルエンザ発症を予防できるか否かの二重盲検ランダム化臨床試験を今期実施する予定である。

そのため、薬剤購入・プラセボ製造依頼

などの経験があり、これを肺がんに転用することは容易であると考えられる。

(3) 研究成果の発信：

まずは、学会、海外雑誌にて発表する予定。海外雑誌に発表し、のちにメディアを通じて社会・国民にも伝える。

4. 研究成果

研究実施状況 二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験を実施している。

(1) 登録 202 名：担当医は選択基準を満たす患者に対し試験内容につき説明し、書面で同意を得た。同意を得たのち、個人情報を研究 ID に変換した上で中央に FAX 登録を行った。

(2) 患者問診 166 名：性別、年齢、既往症、合併症等基礎的な情報を中央に研究 ID で FAX した。

(3) 癌データ 166 名：病理病期、浸潤・転移の程度、病理組織分類などの癌関連臨床情報を中央に研究 ID で FAX した。

(4) 患者検体：DNA 182 名/Pre 血清 198 名/Post 血清 54 名。

(5) ビタミン D 受容体遺伝子解析：1) キアキューブ（既に設置してある）により血液検体から DNA を自動抽出。2) PCR にてビタミン D 受容体遺伝子の一部を増幅。3) シークエンスにより評価。Fok1 137 名/ID 不明 42 名, UGT2B17 139 名/ID 不明 42 名。

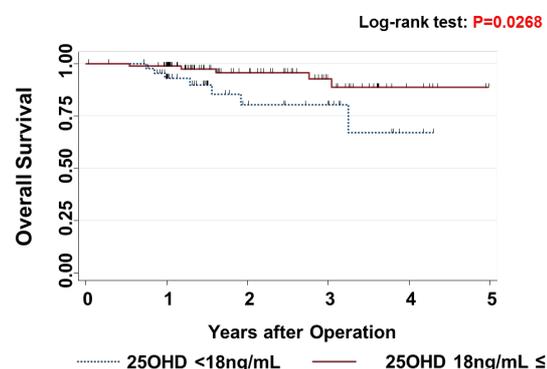
(6) 25OH ビタミン D 血清濃度測定：157 名/ID 不明 44 名（計 201 名） 薬終了データ：79 人。 エンドポイント発生データ：再発 36 名/死亡 15 名。

まとめ 症例集積を 3 月に終了し、データ分析中である。

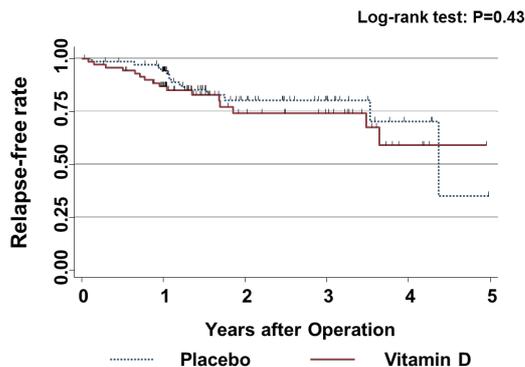
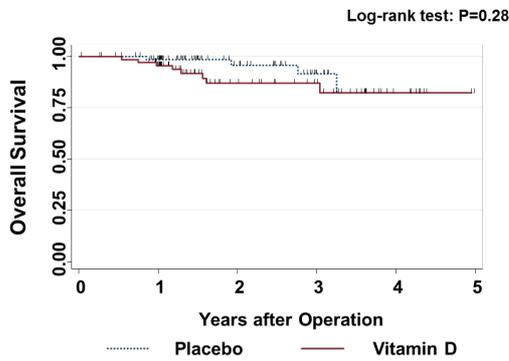
(結果)

死亡：overall survival, 再発：relapse-free rate でみた。

中間解析の結果、25OHD がサプリメント内服前に 18ng/mL 以上か未満かで分けてみたところ、18 以上で有意に overall survival を改善していた。



vitamin D vs. placebo では死亡、再発に有意差を検知できなかった。



引き続き予後調査と解析を継続したい。

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 10 件)

1. Akiba T, Marushima H, Hirai K, Morikawa T. Thoracoscopic mediastinal lymph node dissection using an endoscopic spacer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 18(3): 281-3. [2012 Jan 31. Epub ahead of print]
2. Akiba T, Morikawa T, Ohki T. Letter to the Editor: Simulation of thoracoscopic surgery using 3-dimensional tailor-made virtual lung. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143(5): 1232-4.
3. Akiba T, Morikawa T, Inagaki T, Nakada T, Ohki T. A new classification for right top pulmonary vein. Ann Thorac Surg 2013; 95(4): 1227-30. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.011. Epub 2013 Feb 21.
4. Akiba T, Morikawa T, Ohki T. Thoracoscopic lung segmentectomy simulated by a tailor-made virtual lung: computed bronchography and angiography. Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61(2): 151-3. doi: 10.1055/s-0032-1311536. Epub 2012 Dec 20.
5. Akiba T. Utility of three-dimensional

computed tomography in general thoracic surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61(12): 676-84. Epub 2013 Oct 25. DOI 10.1007/s11748-013-0336-z.

6. Akiba T, Morikawa T, Marushima H, Nakada T, Inagaki T, Ohki T. Computed tomography guided thoracoscopic segmentectomy for lung cancer with variant bronchus. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; 20;20(5):407-9. [Epub ahead of print] 2012 Dec 26. doi.org/10.5761/atcs.cr.12.02042
7. Nakada T, Akiba T, Inagaki T, Morikawa T. Thoracoscopic anatomical subsegmentectomy of the right S2b + S3 using a 3D printing model with rapid prototyping. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014; 19(4): 696-8. doi: 10.1093/icvts/ivu174. Epub 2014 Jul 6.
8. Akiba T, Nakada T, Inagaki T. Three-dimensional pulmonary model using rapid-prototyping in patient with lung cancer requiring segmentectomy. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; Dec. supplement: 490-2. [Epub ahead of print] 2013 Nov 8. doi.org/10.5761/atcs.cr.13-00238
9. Akiba T, Inagaki T, Nakada T. Three-dimensional printing model of anomalous bronchi before surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; supplement: 659-62. [Epub ahead of print] 2013 Oct 3. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00189
10. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. Food Funct. 2014;5(9):2365-70. doi: 10.1039/c4fo00371c.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 秋葉直志, 森川利昭, 丸島秀樹, 森 彰平, 浅野久敏, 矢部三男, 松平秀樹, 山下 誠, 神谷紀輝, 平野 純, 尾高 真, 佐藤修二, 大木隆生. 完全鏡視下肺葉・区域切除を行うための Tailor-made virtual lung simulation surgery. 第 112 回日本外科学会総会. 幕張. 2012.4.14
2. 秋葉直志, 森川利昭, 稲垣卓也, 大木隆生. 世界に先駆けた肺立体モデルによるシミュレーション手術への挑戦. 第 113 回日本外科学会定期学術集会福岡 2013.4.12

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋葉 直志 (AKIBA, Tadashi)
東京慈恵会医科大学医学部・教授
研究者番号：10192907

(2) 研究分担者

浦島 充佳 (URASHIMA Mitsuyoshi)
東京慈恵会医科大学医学部・教授
研究者番号：80203602

森川 利昭 (MORIKAWA Toshiaki)
東京慈恵会医科大学医学部・教授
研究者番号：60292907

佐藤 修二 (SATO Shuji)
東京慈恵会医科大学医学部・准教授
研究者番号：80205921

尾高 真 (ODAKA Makoto)
東京慈恵会医科大学医学部・講師
研究者番号：20233554

山下 誠 (YAMASHITA Makoto)
東京慈恵会医科大学医学部・講師
研究者番号：10287302

(3) 連携研究者

なし