

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 17日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592135

研究課題名（和文） 婦人科がんにおけるメトロノミック化学療法の有用性に関する検討

研究課題名（英文） Study for the efficacy of 'Metronomic chemotherapy' against the gynecological cancers

研究代表者

小林 裕明 (KOBAYASHI HIROAKI)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70260700

研究成果の概要（和文）：最近提唱された Metronomic chemotherapy は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を利用して、薬剤耐性腫瘍に抗癌剤を少量頻回投与することで軽い副作用のまま tumor dormancy に導こうという治療法である。今回我々はこの Metronomic chemotherapy の婦人科がんに対する有効性を検証するため、動物実験と臨床試験を行った。

パクリタキセル耐性ヒト卵巣がん細胞株を担癌させたマウスをパクリタキセル少量分割投与群と高量単回投与群で治療したところ、少量分割投与の方が腫瘍の増殖速度を抑制した。毒性も少量分割投与の方が明らかに軽度であった。すなわち薬剤耐性腫瘍に対して、Metronomic chemotherapy は軽度の副作用にも関わらず腫瘍の増殖をより抑制しうると考えられた。この理由として、パクリタキセル高量単回投与より少量分割投与の方がより血管新生を抑制していることがマトリゲルに侵入する新生血管数の評価実験からわかった。これはドセタキセルやイリノテカンなど、他の抗癌剤でも同様であった。

Metronomic chemotherapy 理論に基づき、個別化最大継続可能量 (iMRD: individualized maximum repeatable dose) で抗癌剤を少量頻回投与するがん休眠療法の臨床試験をおこなった。IRB 承認のもと現在まで、難治性の再発卵巣がん 42 例と子宮頸がん 29 例に対して試み、良好な QOL と共に比較的良好的な進行抑制期間 (TTP: time to progression) が得られた。まだ症例が少なく経過観察期間も短いが Metronomic chemotherapy によるがん休眠療法の有効性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Recently proposed 'Metronomic chemotherapy' is the new therapy using repeated administration of low dose anticancer drugs to induce 'tumor dormancy state' without serious side effects against even drug-resistant tumors, based on the background that vascular endothelial cells are reproducibly susceptible to even small amount of drugs. In this study, we conducted animal experiments and clinical trials to evaluate the efficacy of metronomic chemotherapy on the gynecologic cancers.

Mice bearing a paclitaxel-resistant tumor of human ovarian cancer were treated by divided-low dose or single-high dose administration of paclitaxel, and the tumor growth was more inhibited in the mice treated by the former. The toxicity was obviously mild in the mice administered by the divided-low dose. Therefore, metronomic

chemotherapy seemed to be able to inhibit the tumor growth in spite of a mild side effect against drug-resistant tumors. As this reason, the divided-low dose administration of paclitaxel was found to inhibit neovascularization better than the single-high dose administration, by the experiment to evaluate the neovascularity into Matrigel. Similar results were obtained by the other anticancer drugs of docetaxel and irinotecan.

Based on the theory of metronomic chemotherapy, we conducted a clinical trial of the tumor dormancy therapy by the divided-low dose anticancer drugs administered with an individualized maximum repeatable dose (iMRD). After IRB approval until now, 42 ovarian and 29 cervical cancer patients of intractable recurred cases were introduced to this study, and good QOL and relatively long TTP (time to progression) were obtained. Although the number of case is small and the follow-up period is short, the efficacy of tumor dormancy therapy applied by metronomic chemotherapy was suggested.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

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：婦人科腫瘍学、婦人科がん、メトロノミック化学療法

1. 研究開始当初の背景

米国の Folkman 博士(Cancer Res, 2000) およびカナダの Kerbel 博士(J Clin Invest, 2000)の 2 グループは培養細胞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血管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毒性のため頻回・長期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、欧米を中心に積極的な臨床応用が

けられている。研究代表者は 1990-92 年の間、カーベル博士のもとに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結果、このメトロノミック化学療法理論がまず卵巣がん薬剤耐性腫瘍でも再現できるか検証することに興味を持った。後述するようにすでに preliminary な動物実験の結果ながら、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示唆された。

臨床の分野で実際ががん休眠療法を行う際に、我々は千葉大学・がん分子免疫治療学の高橋豊教授が提唱した個別化最大継続可能量 (iMRD: individualized maximum repeatable dose) という指標をもとに薬剤を投与している。これは通常の化学療法では“腫瘍の縮小が不可欠”という思想に基づき最大耐用量 (MTD: maximum tolerated dose) で薬剤を投与するのに対して、難治症例の延命には tumor dormancy を誘導するだけで良いので、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条件を基に患者ごとに長期に繰り返し投与できうる最大量 (iMRD) を個別化 (テーラード) して投与すれば良いというやり方である。実際、高橋らは難治性膀胱癌患者に対して iMRD で治療するがん休眠療法を行い、良好な症状緩和効果と 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)。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、薬剤動態ひいては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おり、患者の QOL が高く維持されることが特徴であるが、この低用量・頻回・長期投与という概念は正にメトロノミック化学療法の理念に合致するものである。

2. 研究の目的

以上の研究背景を踏まえて、今回我々は、以下のような研究目的を設定した。

(1) 薬剤耐性の再発卵巣がんにもこのメトロノミック理論が成り立つか検証する目的で、① 実際に低用量頻回投与の方が高用量単回投与より有効か? ② 薬剤感受性対象株に対してはどちらの投与方法が良いのか? につき担癌マウスで検討する。

(2) 低用量頻回投与の方が高用量単回投与

より血管新生を抑制しているか確認する目的で、パクリタキセルを含む数種の抗癌剤を用いた動物実験を行う。

(3) 現在婦人科がんはまだ保険適応がない血管新生阻害の分子標的薬であるベバシズマブを併用してメトロノミック化学療法の効果を増強できないか明らかにする目的で動物実験を行う。

(4) 推奨される治療法がない集学的治療後の進行再発婦人科がん (卵巣がんと子宮頸がん) 症例にメトロノミック化学療法に基づくがん休眠療法が有効か検証する目的で臨床試験を行う。

3. 研究の方法

(1) 薬剤耐性の再発卵巣がんにもこのメトロノミック理論が成り立つかの検討:

婦人科で頻用される抗癌剤であるパクリタキセルの耐性ヒト卵巣癌細胞株およびその感受性対照株を移植したヌードマウスを同じ dose intensity となるようにパクリタキセルの高用量単回投与 (1 クール 28 日: 単回投与) と低用量頻回投与 (1 クール 28 日: 4 日おき 7 分割投与) の 2 つのスケジュールで治療する。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。

(2) 低用量頻回投与の方が高用量単回投与より血管新生を抑制するかの検討:

ヌードマウス皮下に注入したマトリゲルへ侵入する新生血管量が、低用量頻回投与と高用量単回投与でどう異なるか、パクリタキセルを含む数種の抗癌剤で比較する。

(3) 血管新生阻害薬であるベバシズマブがメトロノミック化学療法の効果を増強させるかの検討:

ベバシズマブも低用量頻回投与スケジュール (1 クール 28 日: 4 日おき 7 分割投与)

に準じて抗癌剤と併用投与して、腫瘍増殖抑制に相乗あるいは相加効果が得られないか検討する。

(4) メトロノミック化学療法に基づくがん休眠療法が難治性の進行再発婦人科がんにも有効かの検討：

現時点で有効な治療法のない集学的治療後の進行再発婦人科がん症例（卵巣がん、子宮頸がん）を対象にメトロノミックがん休眠療法の臨床試験を施行し、

- ① 治療効果を本治療開始から症例が PD となるまでの期間である進行抑制期間 (TTP : time to progression) の長さで評価する。
- ② 安全性を NCI-CTC ver3.0 に基づいて評価し、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 QOL 質問表を応用して比較する。

4. 研究成果

(1) 薬剤耐性の再発卵巣がんにもこのメトロノミック理論が成り立つかの検討：

13.7mg/kg のパクリタキセルを 4 日おきに 7 回腹腔内投与する低用量頻回投与群と 96mg/kg のパクリタキセルを第 1 日にのみ投与する高用量単回投与群で、担癌ヌードマウスを治療し、28 日目以降まで腫瘍体積を測定した。パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株由来の腫瘍では低用量頻回投与群の方が腫瘍増殖のスピードが抑制されたが、パクリタキセル感受性対照株由来の腫瘍ではむしろ、高用量単回投与群の腫瘍の方が増殖植生を受けた。治療毒性としての体重減少は低用量頻回投与群には認めないもの高用量単回投与群のマウスでは顕著であった（最大 20%の体重減少）。

(2) 低用量頻回投与の方が高用量単回投与より血管新生を抑制するかの検討：

マウス皮下にマトリゲルを注入後、前述

の低用量頻回投与法と高用量単回投与法に準じて、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンを投与した。28 日目にマトリゲルを摘出し、内部に侵入してきた新生血管数を比較した。どの薬剤においても、高用量単回投与法より低用量頻回投与法の方が、マトリゲル内へ侵入する新生血管は有意に少なかった。

(3) ベバシズマブがメトロノミック化学療法の効果を増強させるかの検討：

ベバシズマブを低用量頻回投与スケジュールに準じてパクリタキセルと同時に腹腔内投与すると、パクリタキセル耐性ヒト卵巣癌細胞株由来の腫瘍でも腫瘍を縮小させることができ、相乗的効果があることが示唆された。

(4) メトロノミック化学療法に基づくがん休眠療法が難治性の進行再発婦人科がんにも有効かの検討：

現時点で有効な治療法のない集学的治療後の進行再発卵巣がん、子宮頸がんを対象に、患者個々および施行コースごとに適正薬剤量を設定したがん休眠療法の臨床試験計画書を IRB に申請し承認を得た。本治療はメトロノミック化学療法の理論に基づいたがん休眠療法であり、前コースで grade3 以上の血液毒性あるいは grade2 以上の非血液毒性を一項目でも認めた場合は次コースの薬剤の投与量を 1 レベル減量する。逆に前コースの毒性がすべて grade1 以下であった場合は次コースの薬剤の投与量を 1 レベル増量し、個別化最大継続可能量 (iMRD) に準じたテーラー型抗がん剤投与を行った。以上の治療を病巣が進行 (PD) するまで可能な限り繰り返した。現在までに、卵巣がん 42 例、子宮頸がん 29 例に本治療を試みた。最終解析はまだであるが、現時点までの印象として、

- ① 治療効果(TTP)に関して、比較的良好な結果が得られ、数例は難治再発例であるにも関わらず、12か月以上のTTPであった。
- ② 主な有害事象としては grade3 の好中球減少を2例に認めるのみで下痢も軽度であった。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高用量化学療法施行時と本治療試行時の QOL の違いを比較したが、本治療の方が明らかに良好な QOL を示した。

集学的治療の後に進行再発してきた難治性がん患者にする治療目標は QOL を良好に保った延命であり、必ずしも病巣の縮小は伴わなくても良いはずなのに、腫瘍の縮小が不可欠であるという間違った固定概念に基づいて高用量の抗がん剤投与が試みられることは多々ある。ようやく最近になって、難治症例に対しては QOL を維持しながら腫瘍と共存し延命しようという治療が重視されてきており、腫瘍の縮小(奏効率)ではなく病勢の悪化を食い止めた期間(TTP)が臨床試験の効果判定指標として使われるようになった。今回の研究対象としたメトロニック化学療法に基づくがん休眠療法では、患者毎の適正薬量を繰り返し投与することで長期に腫瘍の増殖を停止させ延命することに主眼を置いている。本治療法の利点として、(1) 患者毎および施行コース毎に適正薬量を設定することで副作用を軽減でき患者の QOL が良好に保たれること、(2) 従って外来化学療法でも継続可能と考えられること、(3) 治療が長期間継続可能なため無増悪期間ひいては生存期間を延長できる可能性が考えられることが挙げられる。集学的治療の後に進行再発してきた難治性婦人科がん患者にも本療法が有用であることを今後確認できれば、salvage

chemotherapy の分野に新たな可能性と期待を与えることになるであろう。

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 12 件)

- ① Ohishi Y, Oda Y, Kurihara S, Kaku T, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M, Nuclear localization of E-cadherin but not beta-catenin in human ovarian granulosa cell tumors and normal ovarian follicles and ovarian stroma. *Histopathology*, 査読有, 58(3), 2011, 423-432
- ② Okuma E, Ohishi Y, Oda Y, Aishima S, Kurihara S, Nishimura I, Yasunaga M, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M, Cytoplasmic and stromal expression of laminin ? 2 chain correlates with infiltrative invasion in ovarian mucinous neoplasms of gastro-intestinal type. *Oncol Rep*, 査読有, 24(6), 2010, 1569-1576,
- ③ Ohgami T, Kato K, Kobayashi H, Sonoda K, Inoue T, Yamaguchi S, Yoneda T, Wake N, Low-dose mithramycin exerts its anticancer effect via the p53 Signaling pathway and synergizes with nutlin-3 in gynecologic cancers. *Cancer Sci*, 査読有, 101(6), 2010, 1387-1395
- ④ Sonoda, K, Miyamoto S, Kobayashi H, Ogawa S, Okugawa K, Taniguchi S, Wake N, The level of RCAS1 expression is inversely correlated with the number of vitamin-positive stromal cells in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 査読有, 19(5), 2009, 838-843

[学会発表] (計 25 件)

- ① 小林裕明、プラチナ感受性再発卵巣がんに対する、標準的化学療法は？～プラチナ感受性再発卵巣がんに対する臨床の実際～、第 49 回日本癌治療学会 (招請講演)、平成 23 年 10 月 28 日、名古屋市
- ② 小林裕明、Metronomic chemotherapy 理論に基づくがん休眠療法と術後補助療法、第 4 回北摂骨盤底疾患研究会 (特別講演)、平成 23 年 9 月 10 日、大阪市
- ③ 小林裕明、Metronomic chemotherapy 理論に基づくがん休眠療法と維持化学療法、第

24 回関越 DIF 研究会（特別講演）、平成 23 年 2 月 19 日、東京

④ 小林裕明、難治性再発の子宮頸がんおよび卵巣がんに対するイリノテカンのエビデンスとトライアル、第 49 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（招請講演）、平成 22 年 12 月 4 日、佐賀

⑤ 小林裕明、難治性再発卵巣がんに対するがん休眠状態を目指したテーラーメイド化学療法の基礎的臨床的研究、第 49 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会（公募研究助成報告）、平成 22 年 12 月 4 日、佐賀

⑥ 小林裕明、Metronomic Chemotherapy 理論に基づく術後補助療法の有用性、第 4 回北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム教育セミナー（招請講演）、平成 22 年 5 月 13 日、浦和市

⑦ 小林裕明、卵巣癌治療の新たな展開—10 年後を見据えて—難治性再発卵巣癌に対する治療：病巣の進行を抑制し共存延命を目指すがん休眠化学療法、第 47 回日本癌治療学会、平成 21 年 10 月 24 日（シンポジウム）、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 裕明 (KOBAYASHI HIROAKI)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70260700