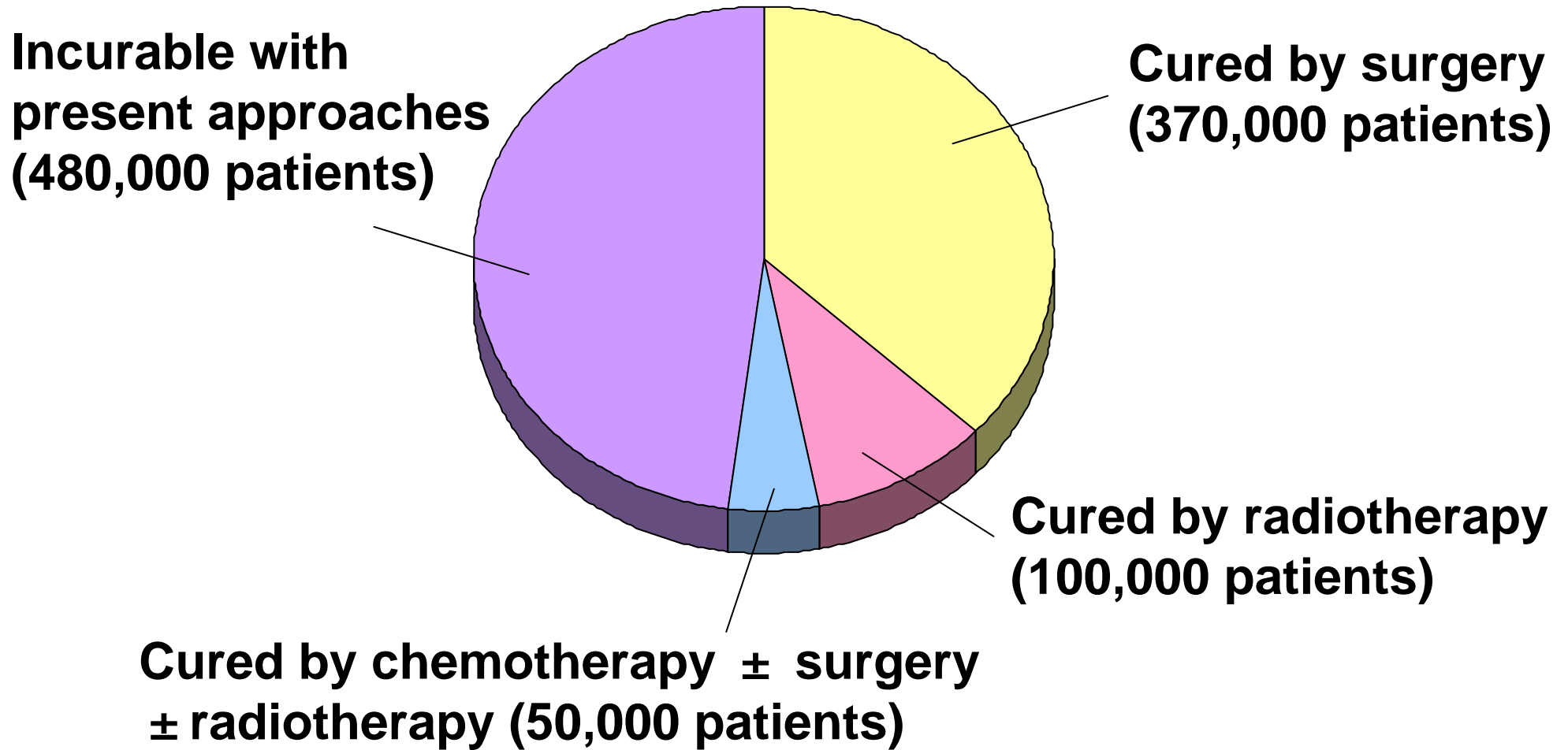


日本の臨床腫瘍学・腫瘍内科学・がん薬物療法学 :メディカルオンコロジーの将来

国立がんセンター東病院
副院長 西條長宏

第2回 医学生・研修医のための腫瘍内科セミナー
2006年8月26日(土)AM 10:00-17:00

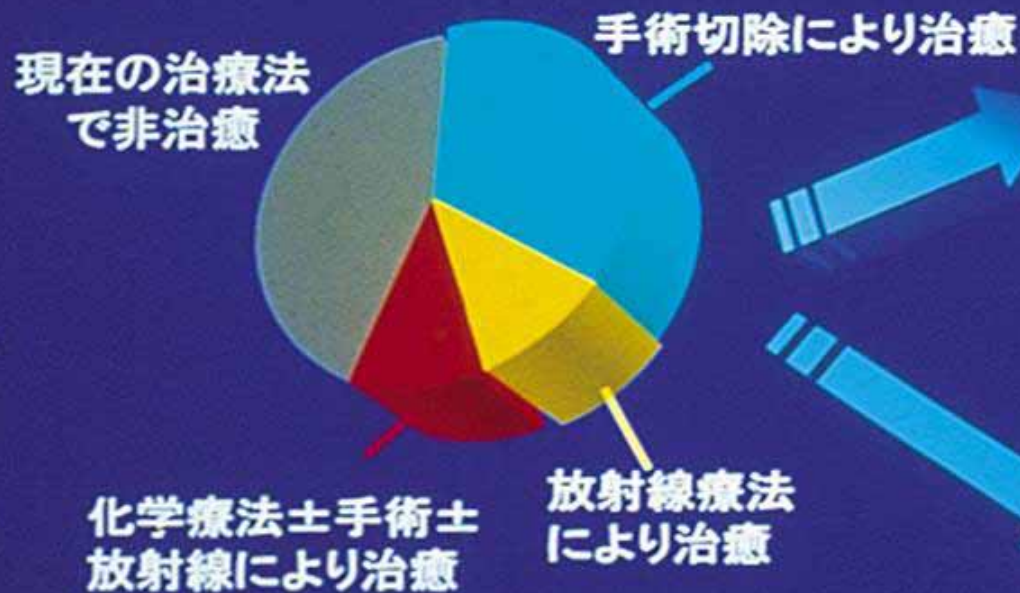
Current Results of Cancer Therapy



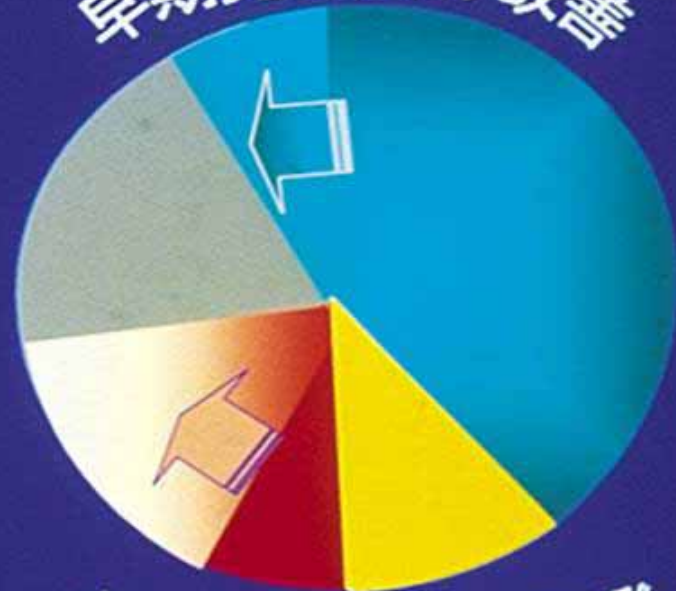
がんの治療

将来

現在



早期発見法の改善



がん予防の進歩



臟器別医学 vs 臟器横断的医学

臨床腫瘍学

呼吸器病学

肺炎
気管支喘息
肺結核
間質性肺炎
塵肺

肺癌

胸膜中皮腫

悪性胸腺腫

胚細胞腫

消化器病学

胃潰瘍
食道カンジダ症
過敏性大腸炎
胆石・胆嚢炎
膵炎

胃癌・食道癌

大腸癌

胆嚢癌・膵癌

胚細胞腫

整形外科学

骨折
変形性関節症
関節炎
化膿性骨髓炎
関節リウマチ

骨腫瘍

軟部肉腫

転移性骨腫瘍

耳鼻科学

メニエール症候群
急性中耳炎
慢性副鼻腔炎
突発性難聴
頭位めまい

上咽頭癌

喉頭癌

上顎癌

舌癌

臨床腫瘍学

メディカルオンコロジストとは？

Molecular biologist, Biochemist,

Pharmacologist, Clinical trialist

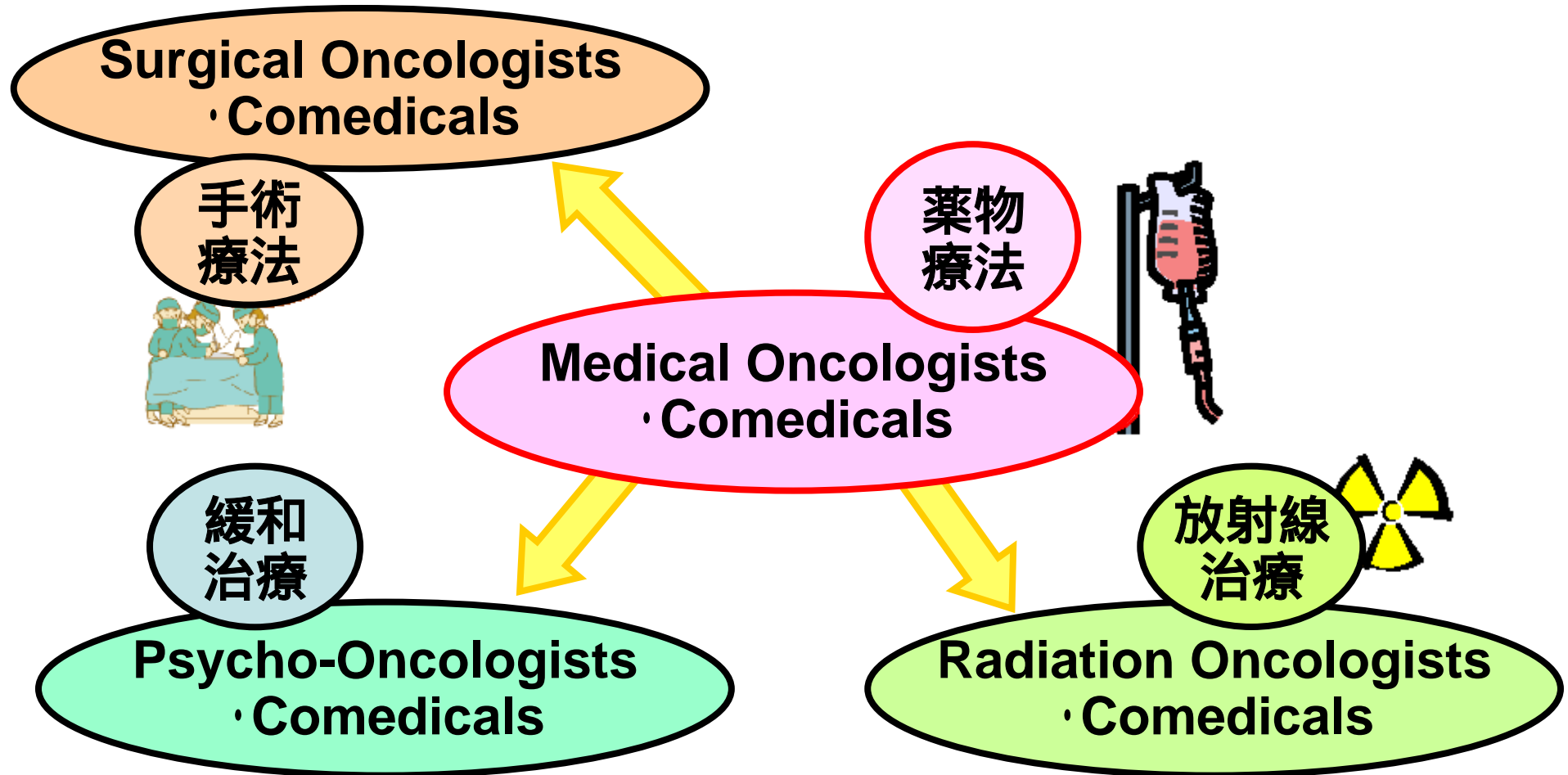
Diagnostist, Clinical practitioner

Economist, Teacher, Philosopher

Biostatistician, Politician

臨床腫瘍医の役割

Medical oncologist as a commander and a soldier
in the Field of Battle Against Cancers



メディカルオンコロジー (臨床腫瘍学・腫瘍内科学・がん薬物療法学) のカバーする範囲

1) がん薬物療法の基礎・トランスレーショナルリサーチ

分子生物学, 分子薬理学 (薬理ゲノミクス), 腫瘍生物学・生化学・病理学, 腫瘍免疫学

2) がん薬物療法の臨床

作用機序・特性・投与方法, 適応, 効果・毒性とその判定, 臨床薬理学
分子標的治療, 集学的治療, 緩和医療, セカンドオピニオン

3) 臨床試験とEBM

生物統計学, 医の倫理, ランダム化, EBM

4) メディカルオンコロジーの教育

医師, コメディカル・CRC (薬剤師, 看護師, 臨床検査技師),
患者, メディア, 行政

**がん薬物療法の
基礎・トランスレーショナルリサーチ**

がん遺伝子と抑制遺伝子

がん遺伝子

細胞増殖促進に関与する遺伝子

Her 1, Her 2/neu, Ras, Raf, Rho, Myc
Cyclin D, Bcl-2, etc

がん抑制遺伝子

細胞増殖を抑制したりアポトーシスを誘導する遺伝子
(G1ブロックをLDNAを修復, 修復不能な時アポトーシス)

P53

Li Fraumeni Synd

P16, P21, P27

RB

網膜芽細胞腫

APC

大腸がん

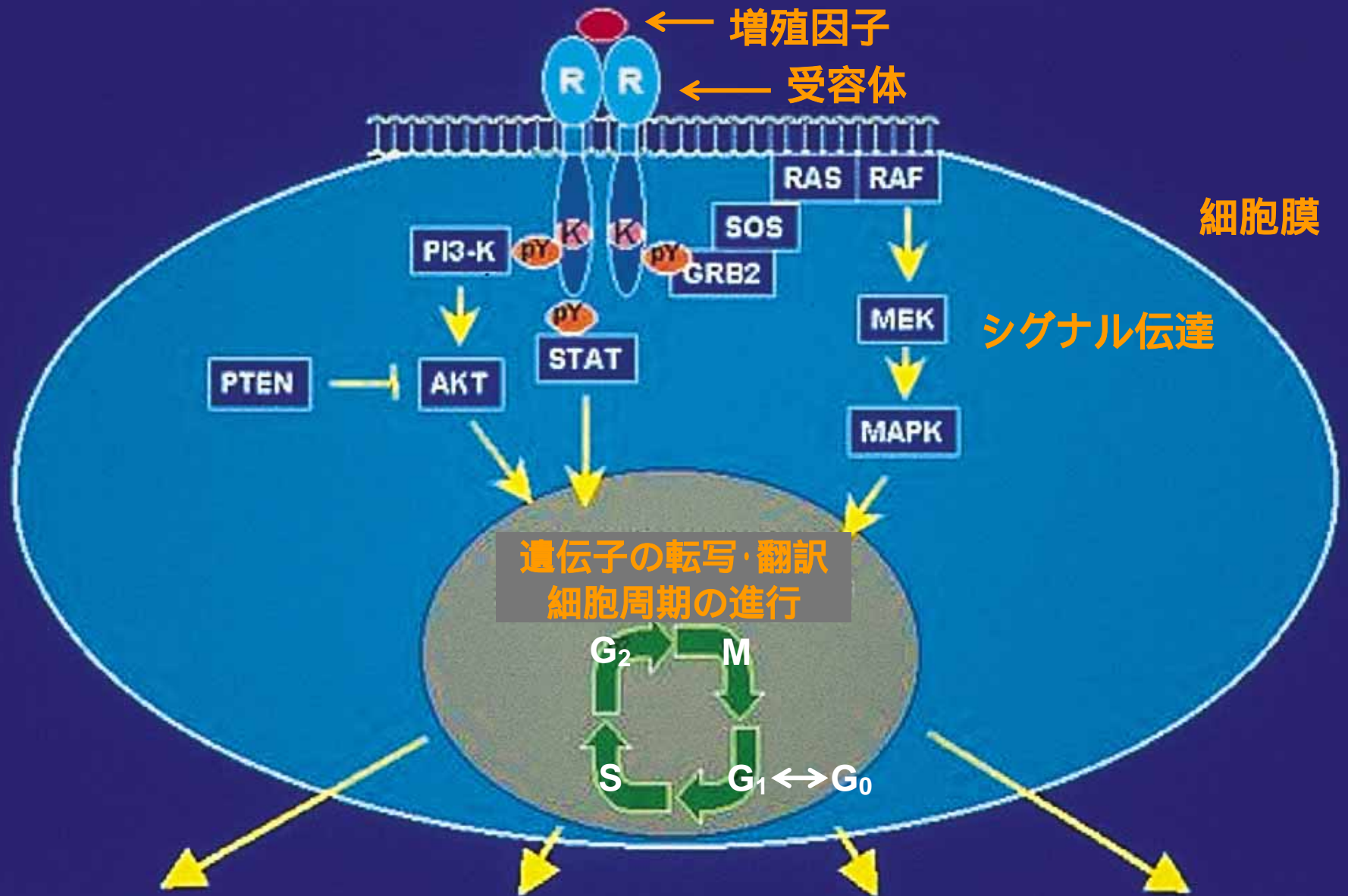
WT-1

ウィルムス腫瘍

NF1, NF2

神経芽細胞腫

増殖因子の受容体とシグナル伝達



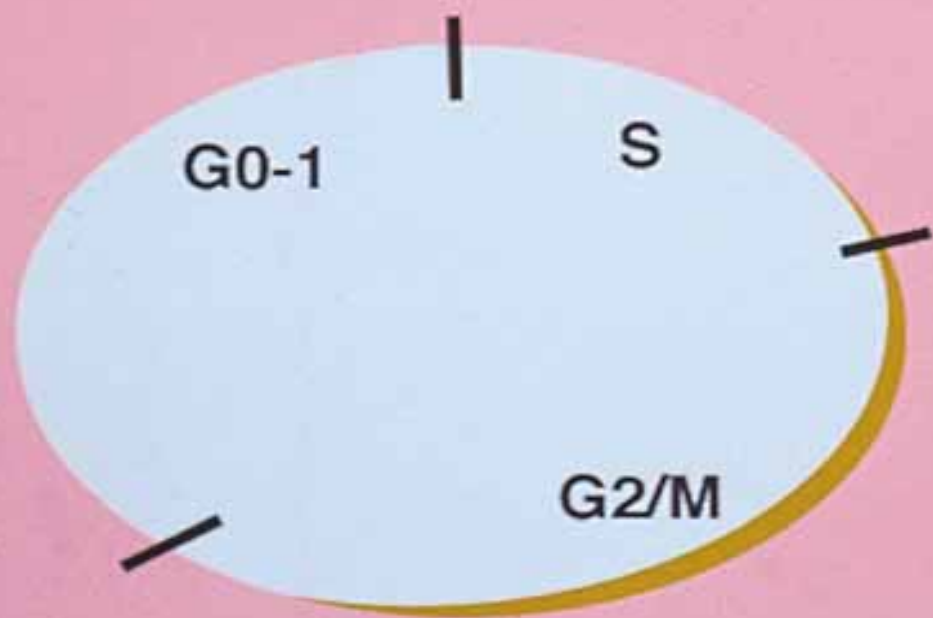
細胞の増殖 / 成熟

生存の維持 / アポトーシス

血管新生

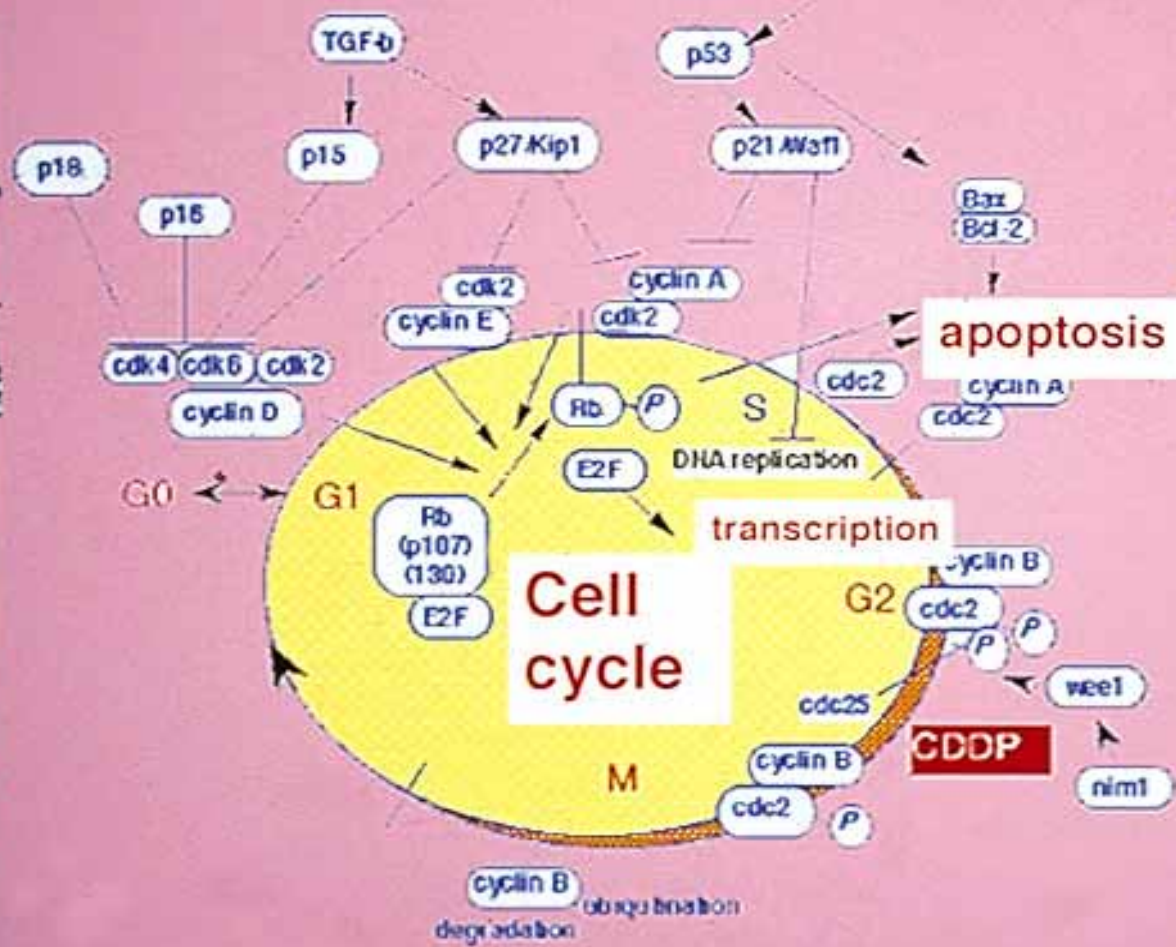
転移

細胞周期



細胞周期調節機構

DNA damage by anticancer agents



apoptosis

ギリシャ語の“ **πτωσις** ”に由来。

= “dropping off” or “falling off”

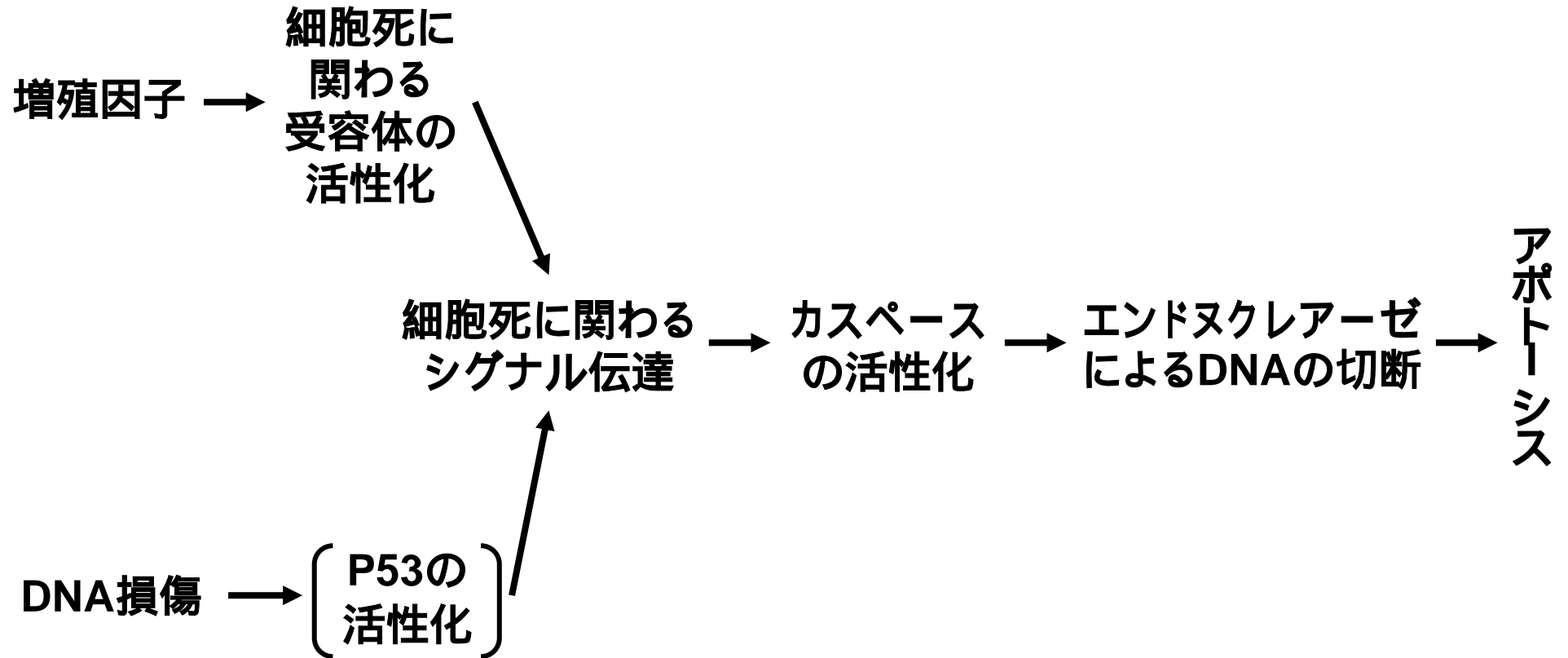
花びらや木の葉が散り、落ちること。

“mitosis”に対応する用語として提案された。

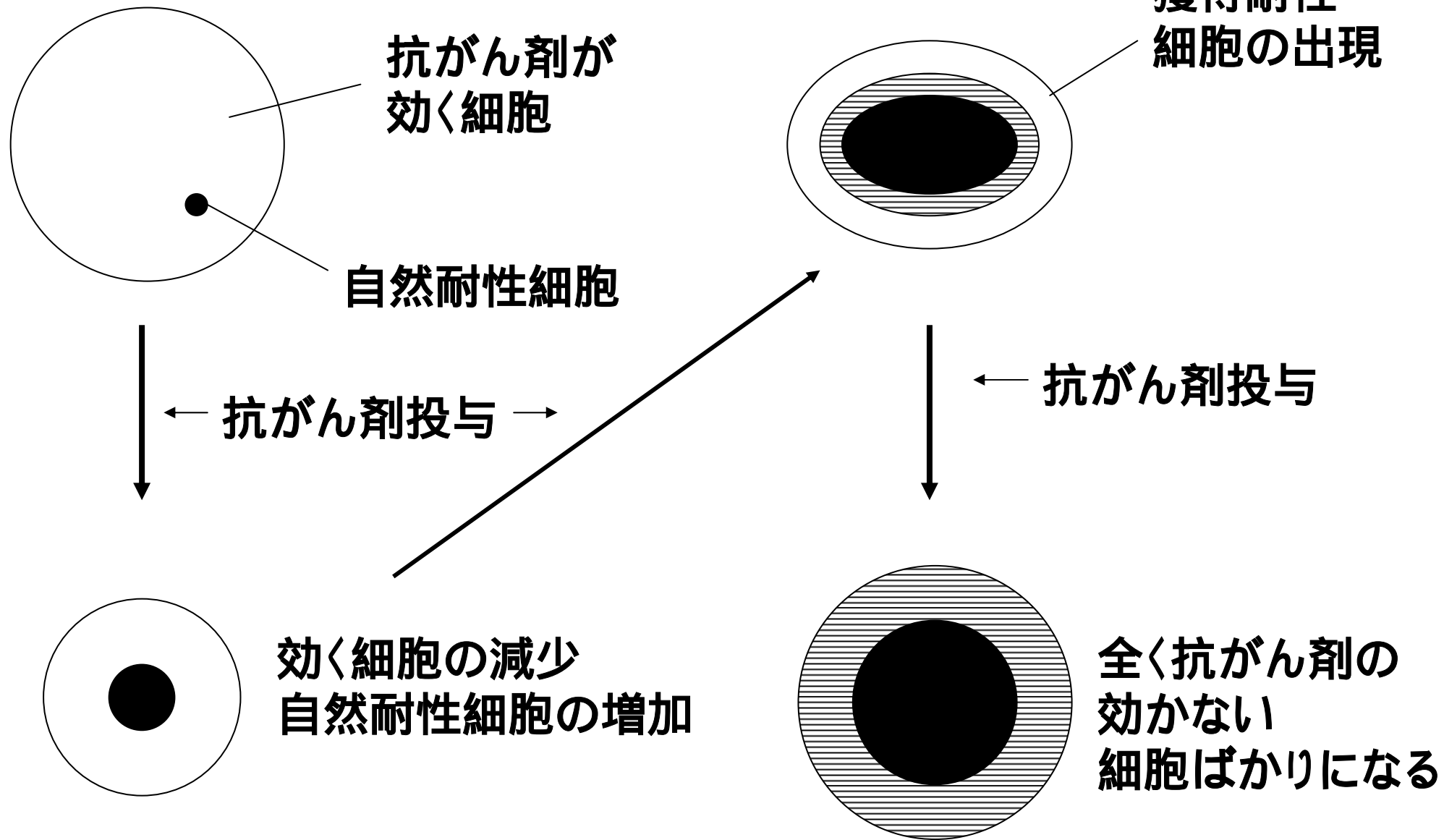
* Kerrらの記載によると二番目の“p”は発音しない。

しかし、言語学的には有声で「アポ**プ**トーシス」と発音すべきである、との主張もある。

アポトーシスの分子機構



薬剤耐性(自然耐性と獲得耐性)



薬剤感受性・耐性 自然耐性・獲得耐性

感受性・耐性を左右する因子

薬物動態

投与量, スケジュール

吸収, 分布, 代謝(活性化, 非活性化), 排泄, 蛋白結合
薬剤相互作用

がん細胞の生物学的特性 (Receptor siteの問題)*

取り込み, 排出(トランスポーター)

がん細胞内薬剤代謝(活性化・非活性化)

標的酵素・蛋白量

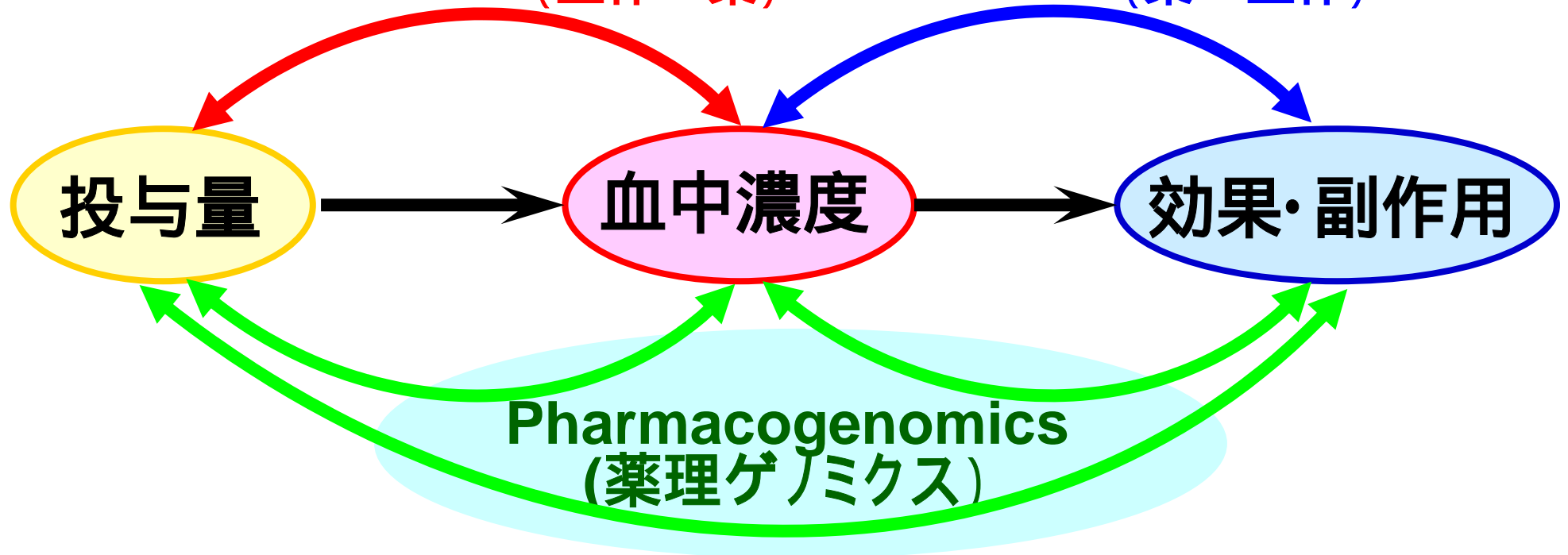
DNA修復能

* 抗がん剤に特有

Pharmacogenomics

Pharmacokinetics
(薬物動態学)
(生体 薬)

Pharmacodynamics
(薬力学)
(薬 生体)



オーダーメイド治療, テーラーメイド治療・個別化治療

何で個別化するか(臨床的特徴, Pharmacogenomics)

何故個別化が必要か? 標的の存在

ゲノム薬理学的手法による個別化

1. 免疫組織学
2. 遺伝子構成の分析
変異(欠失・点突然変異)
増巾
3. cDNAアレー: 遺伝子発現(網羅的解析)
4. プロテオミクス: 蛋白発現(網羅的解析)
5. 遺伝子多型: SNP

薬剤感受性テストとの違い

医師の恣意的治療と混同

我が国ではこれが横行

がん薬物療法の臨床

抗悪性腫瘍薬(抗がん剤)の種類

アルキル化剤(シクロホスファミド), プラチナ化合物
抗がん性抗生物質(アドリア・マイト)
DNAに直接作用

DNAトポイソメラーゼII阻害剤 CPT-11, VP-16

代謝拮抗剤

5FU, CA, GEM DNA, RNAの合成過程

チューブリンバインダー

重合促進

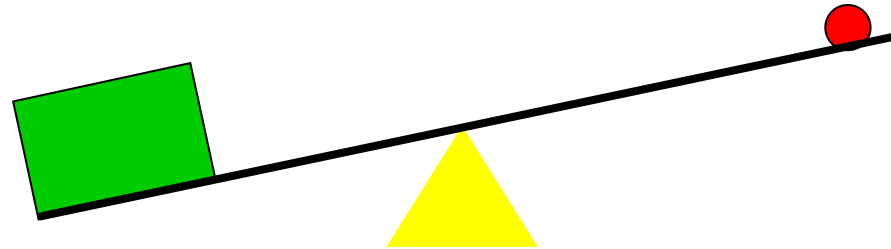
タキサン

重合阻害

ビンカアルカロイド

AUC依存性, スケジュール依存性

一般的に「薬」とは？



薬剤使用后、比較的短時間に
効き目があるかないかがわかる。

頭痛にバファリン
「飲んで数分で頭がすっきりする」

効果がわかりやすい
大部分の人に効果が現れる

通常の使用量では、ごく稀にしか
起きないか、起きても気にならない
程度であることが多い。

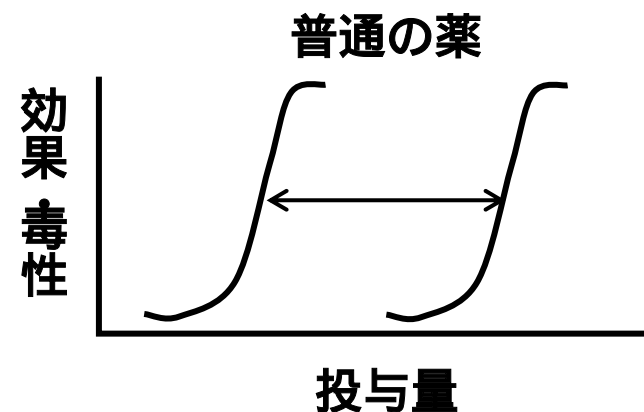
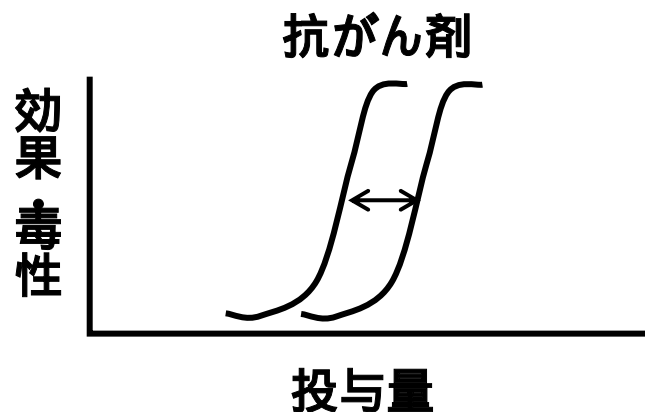
稀に過敏反応
しばしば胃痛、めまい

同効他剤が利用可能

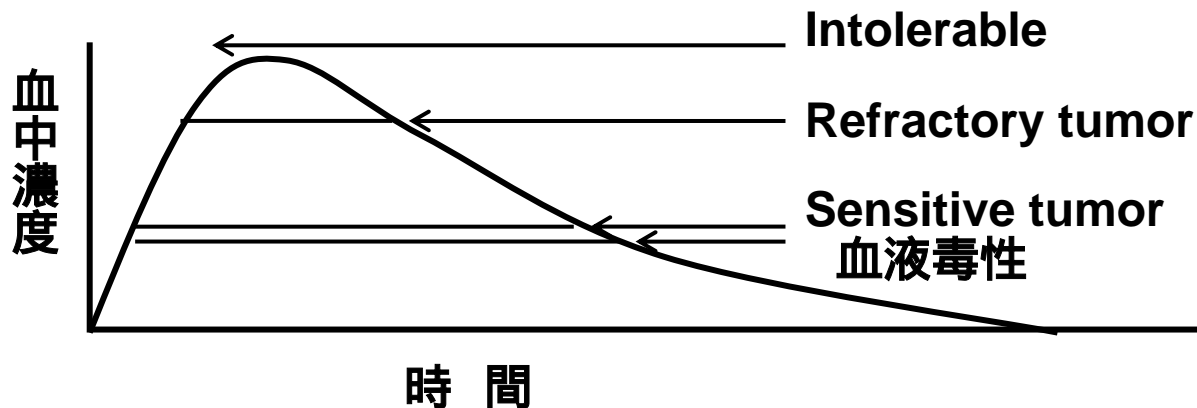
抗悪性腫瘍薬の特徴

効果：腫瘍縮小効果20% 毒性：大半
(延命・根治ではない)

有効域・毒性域が近接



使い方：MTDに近い量 最小有効量(普通の薬)



がんの病期分類と化学療法の適応

TNM分類 : T;腫瘍, N;リンパ節, M;転移

病期分類 : I, II, III, IV期

治療の選択 : 手術
放射線治療
化学療法

化学療法を含む集学的治療

完全切除例 : アジュバント化学療法:根治率

境界域の症例 : 導入化学療法:根治率

局所進行がん : 放射線化学療法:根治率 / 生存期間

進行がん : 化学療法:生存期間

化学療法の目的(化学療法に期待するもの)

1. がんの根治
2. 生存期間の延長(延命)
3. がんの縮小
4. 症状の軽快

がん化学療法進歩の過程

有効な抗がん剤がない

肝がん, 胆道がん

有効な抗がん剤の同定

膵がん

単剤で有効な抗がん剤の併用

大腸がん, 肺がん (NSCLC)

胃がん, 食道がん

併用によるCR症例

乳がん, 卵巣がん

肺がん (SCLC)

長期生存例の増加

根治, 治癒

リンパ肉腫, 白血病

がん化学療法の効果判定

効果判定基準 縮小・延命・QOL

1949 カルノフスキー

1960 ズブロー (Zubrod)

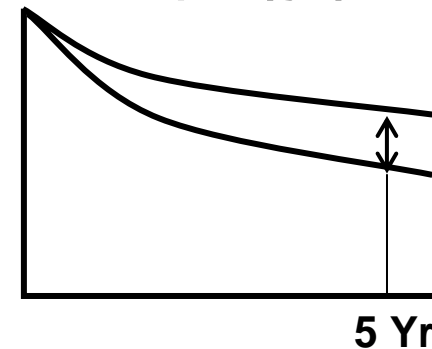
1977 WHO

2000 RECIST Reporting
Evaluation
Criteria
in Solid
Tumor

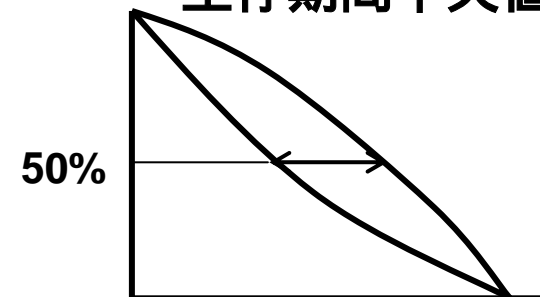
毒性判定基準

NCI-CTC NCI-CTC version 2 NCI-CTCAE version 3
Grade 5: 治療関連死

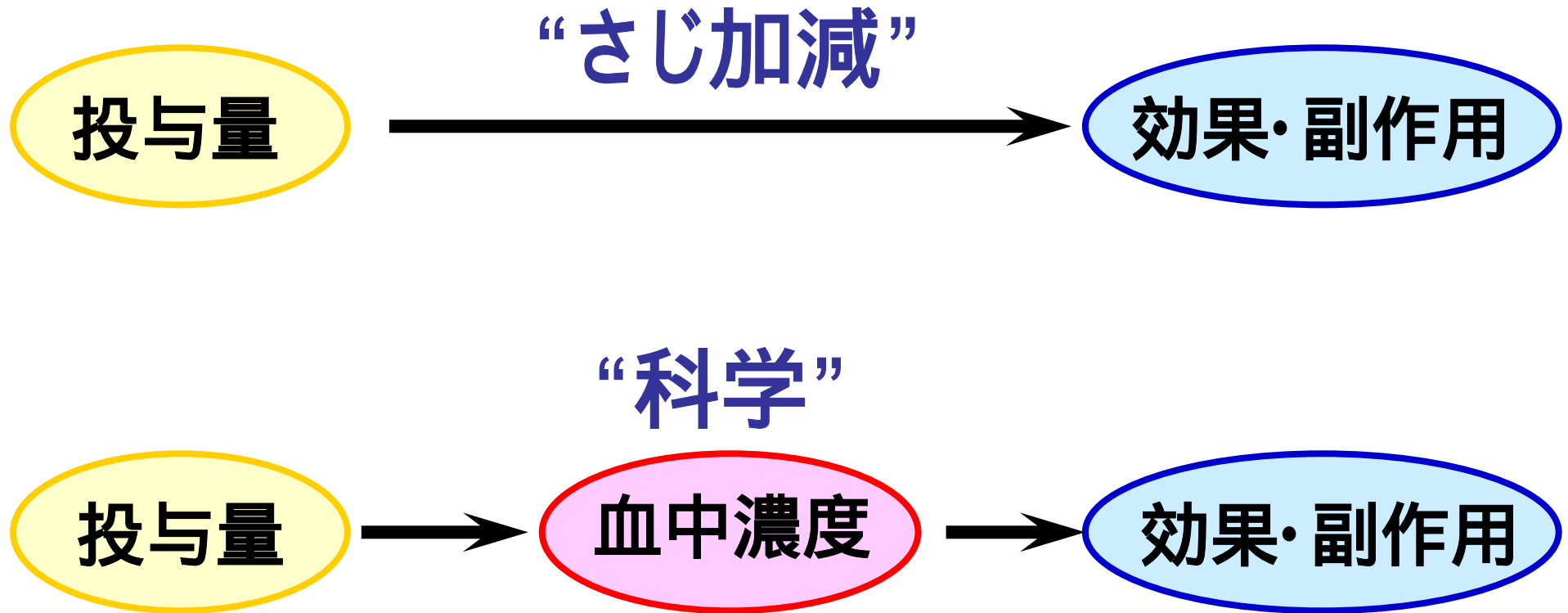
5年生存率



生存期間中央値

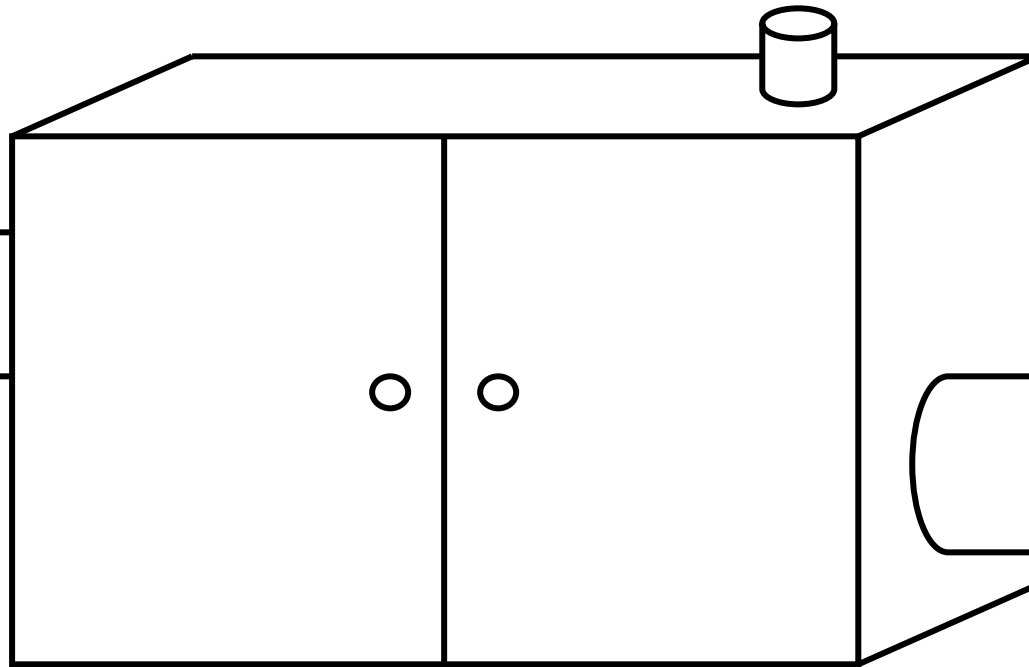
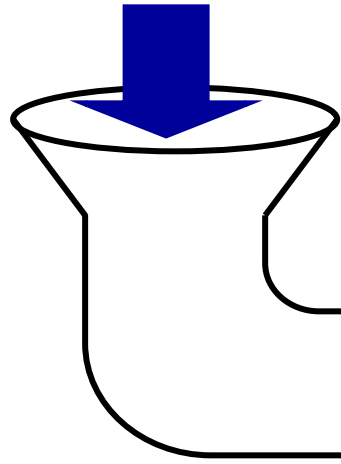


Pharmacokinetics 薬物動態学



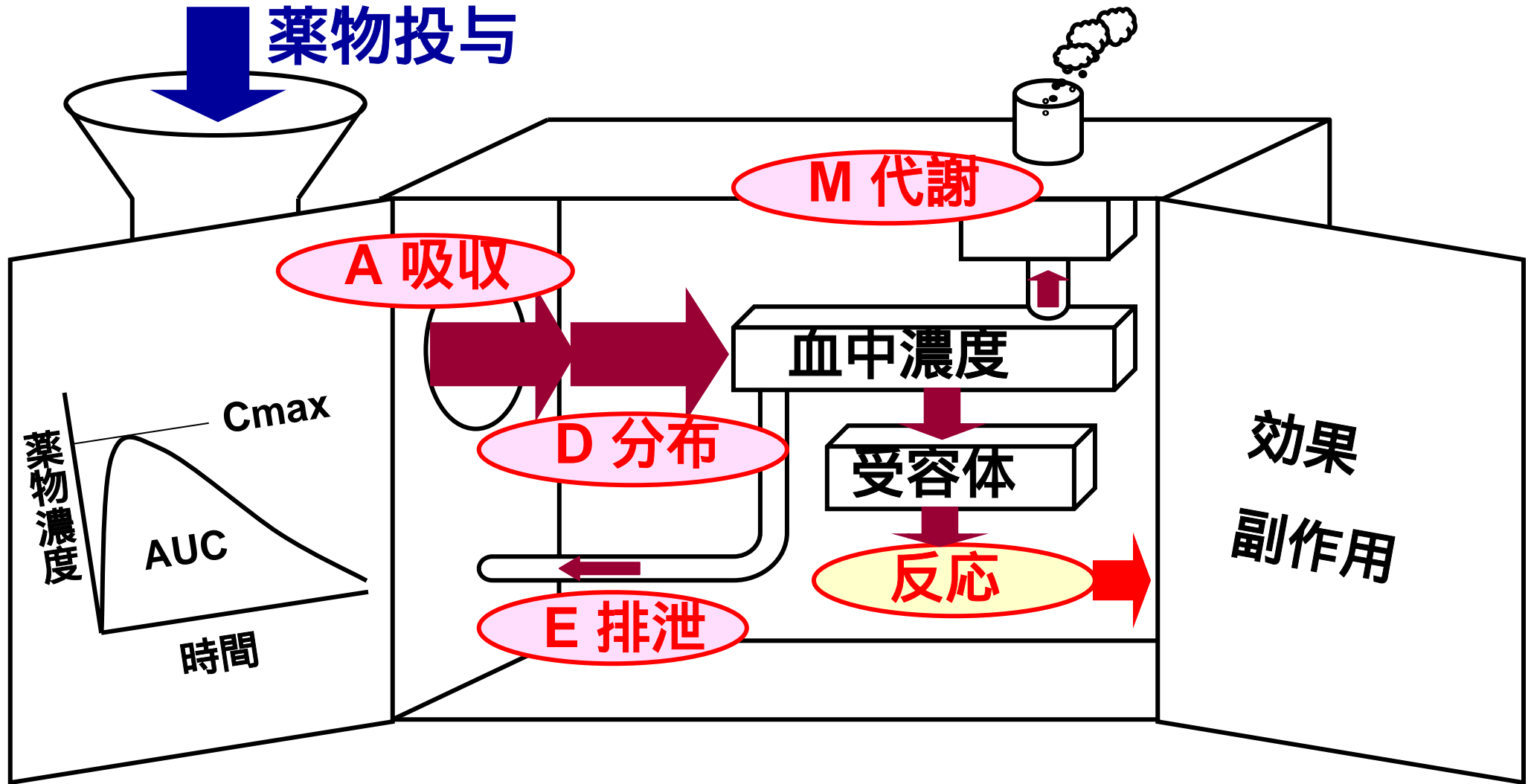
Black Box

藥物投与



反応
効果
(副作用)

藥物動態学 · 藥力学



分子標的治療って何だ？



分子標的治療の条件

治療の分子生物学的標的分子があり
その機能を抑制する

In vivo抗腫瘍活性を有する

In vivo抗腫瘍活性を標的分子の機能
抑制により説明し得る

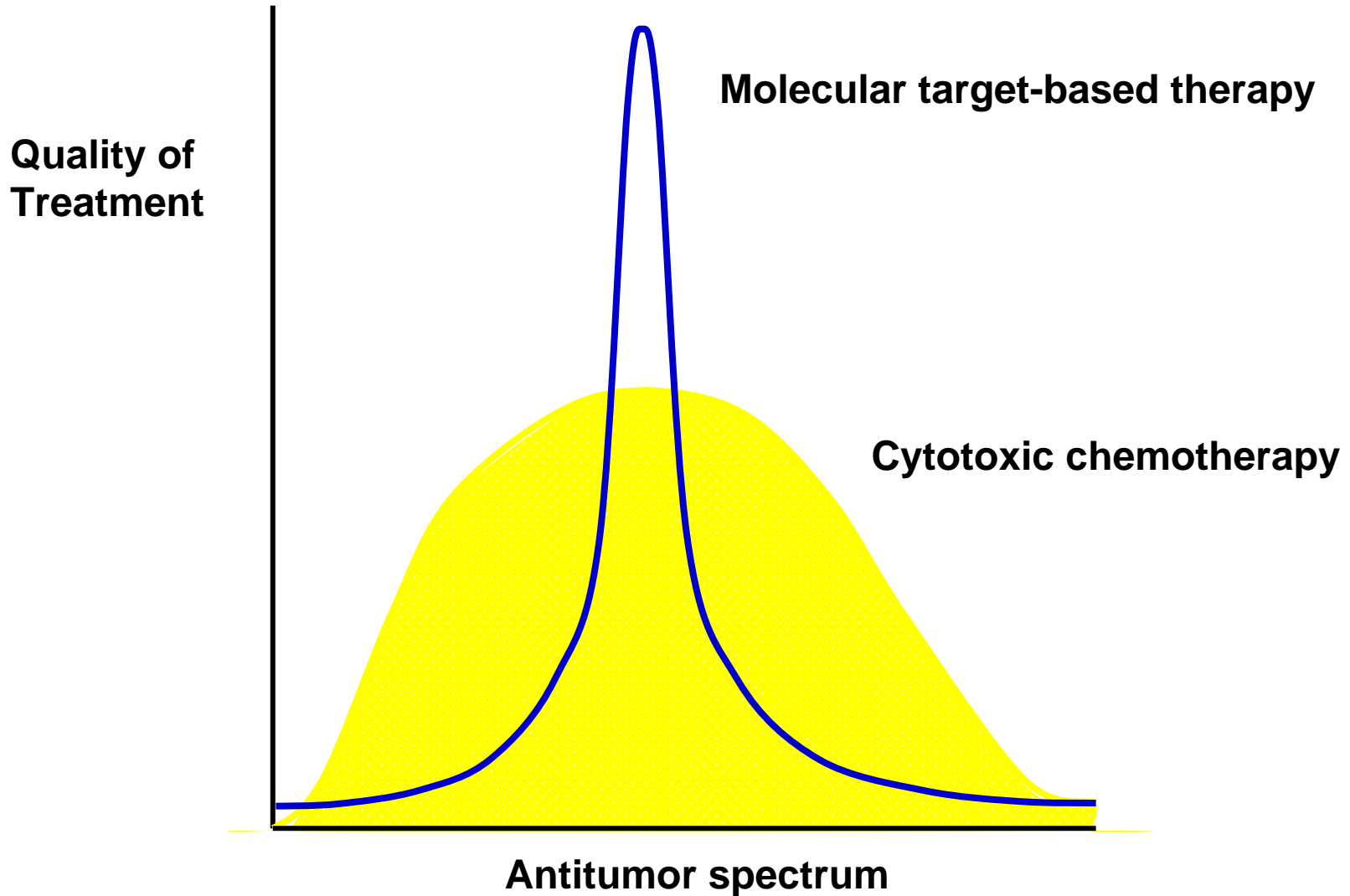
2003年の標準的化療regimen (State of the art)

胃がん	5FU + CDDP	非小細胞がん	CDDP + CPT-11
食道がん			CDDP + GEM
頭頸部がん			CDDP + DTX
			CDDP + NBL
膵臓がん	GEM		CBDCA + PTL
大腸がん	5FU + LV + Oxaliplatin		
	5FU + LV + CPT-11	小細胞がん	CDDP + CPT-11
			CDDP + VP-16
乳がん	DOX + CPA + Taxan		
		リンパ腫	CHOP
卵巣がん	CDDP/CBDCA + Taxan		

2006年の標準的化療regimen (State of the art)

胃がん	5FU + CDDP?	非小細胞がん	CDDP + CPT-11
食道がん			CDDP + GEM
頭頸部がん			CDDP + DTX
			CDDP + NBL
膵臓がん	GEM (+ Erlotinib)		CBDCA + PTL (Gefitinib, Erlotinib)
大腸がん	5FU + LV + Oxaliplatin/Irinotecan (+ Bevacizumab, Cetuximab)	小細胞がん	CDDP + CPT-11
			CDDP + VP-16
乳がん	DOX + CPA + Taxan (+ Trastsuzumab)	リンパ腫	CHOP (+ Rituximab)
		CML	Imatinib, Dasatinib
卵巣がん	CDDP/CBDCA + Taxan	GIST	Imatinib, Sunitinib
		骨髄腫	Bortezomib, Thalidomide
腎がん	Sorafenib, Sunitinib, Temsilorimus		Lanaldoimde

Improvement of treatment quality



がん薬物療法の臨床試験

臨床試験の必須条件

科学性, 倫理性を担保するもの

IC	オンコロジスト
IRB	施設
データセンター	バイオスタティスティシャン
CRC	モニタリング, 監査, 査察

ICに含むべき目的

研究目的	リスクベネフィット
選択の自由	Confidentiality
他の治療法の存在	撤回の自由
費用	本人のサイン

その他

ICの必須条件

- (1) 研究についての課題・問題点を対象症例に開示
- (2) 対象症例がその内容を十分に理解
- (3) 対象症例が自発的に同意

生存期間の評価に何故比較試験が必要か？

患者の選択

- そのような治療をできる患者のみが選択

Will Rogers 現象(NEJM 312:1604-8,1985)

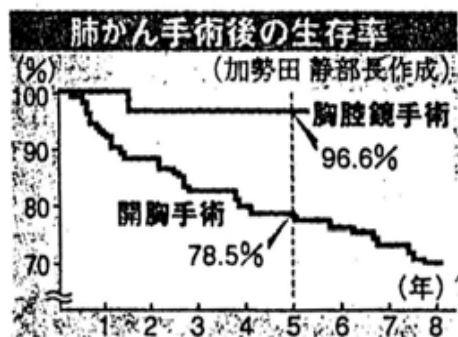
- オクラホマの人たちがカリフォルニアへ移住すると、どちらの州の知能レベルも向上した
 - a. 新しい診断法の導入で小さな転移が発見
 - b. 病期の定義は変化なし

比較試験の対象

手術療法, 放射線療法, 化学療法, 合併療法
検診・ヘリカルCT・分子生物学的パラメーター

内視鏡使えば5年後96.6%生存

早期肺がん手術「開胸」を18.1ポイント上回る



増え続ける肺がんに対し、内視鏡を使った胸腔鏡手術を早期に行うと、これまでの開胸手術に比べ、治療成績が極めて高いことが、十二日までに済生会神奈川県病院の加勢田静・呼吸器外科部長らがまとめたデータで明らかになった。患者の五年後の生存率は97%と、胸部を大きく開く従来の手術を大幅に上回った。胸腔鏡手術の高い成績が公表されたのは国内で初めてで、今後普及が期待される。

胸腔鏡手術は、小さな穴

入院日数も大幅減

済生会川病

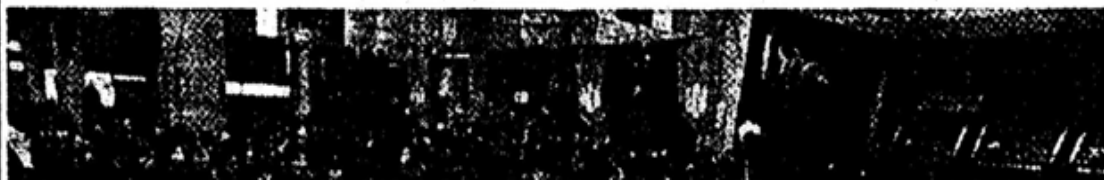
から内視鏡を胸の内側に入れ、画像を見ながら行う。同病院では、手術器具などを入れる長さ五・八センチの切開口と、内視鏡などを挿入する二センチ前後の穴二つの計三か所を開ける。胸部を三センチ前後切る通常の開胸手術より、患者の体への負担がはるかに少ない。

九二年からこの手術を肺がん患者に実施、そのうち病理診断でリンパ節に転移がなかった進行度二期の五十七人の場合、五年後の生存率は96.6%だった。

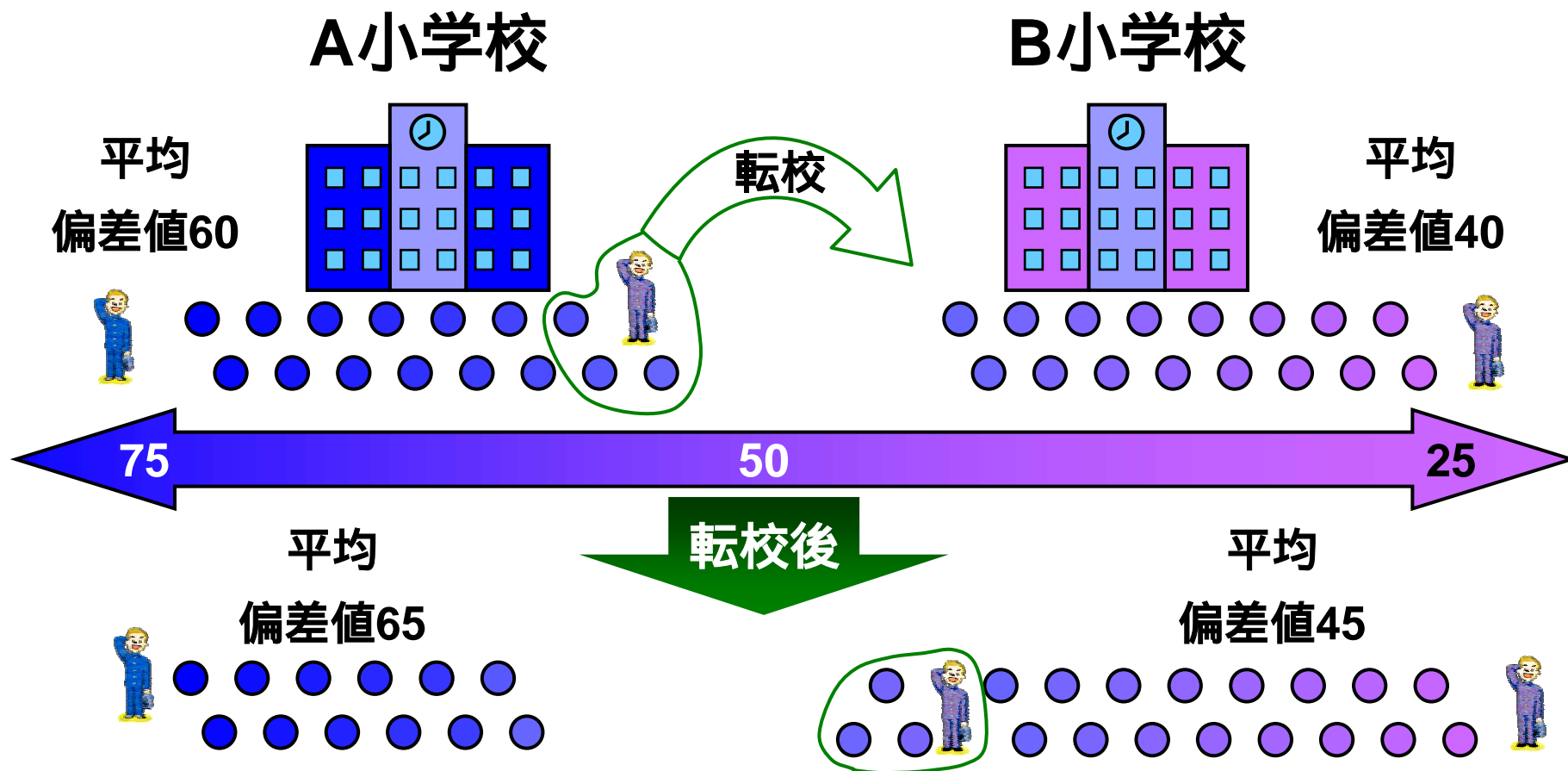
一方、同じ進行度の患者に、九〇年までに加勢田部長らが都立病院で行った開胸手術での生存率は78.5%。実施時期が異なるなど単純には比較できないが、胸腔鏡手術の方が格段に高い結果になった。

この手術は、出血量や手術後の痛み、肺炎などの合併症が少なく、入院日数も開胸手術の三―四週間

に比べ四―十
短い。



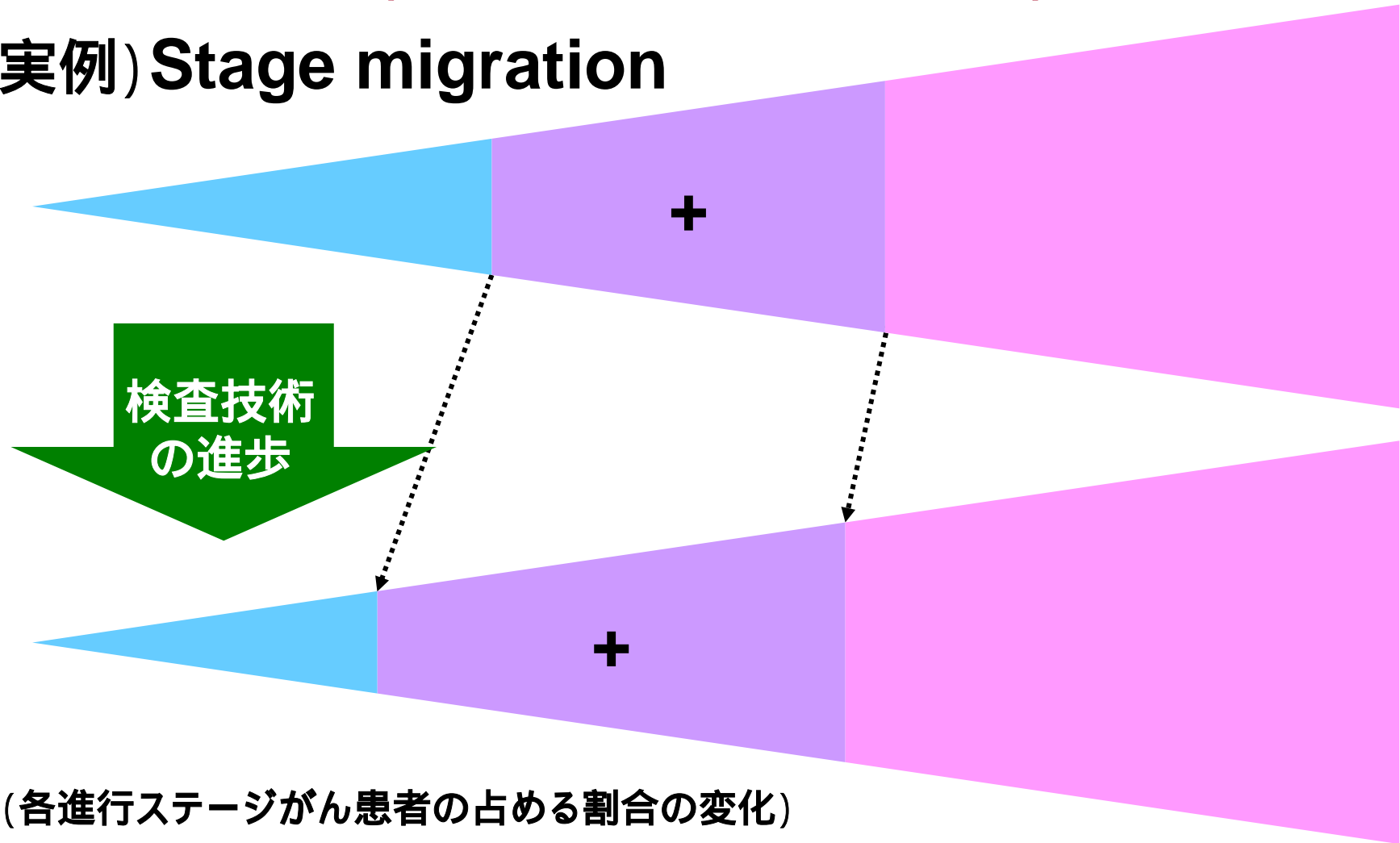
Will Rogers phenomenon (ウィルロジャース現象)



1つのグループの一部をもう一つのグループへ移動することで、実質的な値は変わらないのに、両グループの平均値は上がるという逆説的現象が起こっている (From Wikipedia)

Will Rogers phenomenon (ウィルロジャース現象)

(実例) Stage migration



CORONARY DRUG PROJECT

Five-year survival by adherence to clofibrate

Adherence	N	% mortality
< 80%	357	24.6
80%	708	15.0

Coronary Drug Project Research Group, NEJM, 1980

CORONARY DRUG PROJECT

Five-year survival by adherence to clofibrate placebo

Adherence	<u>Clofibrate</u>		<u>Placebo</u>	
	N	% mortality	N	% mortality
< 80%	357	24.6	882	28.2
80%	708	15.0	1813	15.1

Coronary Drug Project Research Group, NEJM, 1980

メディカルオンコロジー・臨床腫瘍学の教育

臨床腫瘍学教育の必要性とその背景

1. 大学における臨床腫瘍講座の不備
2. 内科学における臨床腫瘍学の欠落
3. 腫瘍に関する臨床系学会における教育カリキュラム及びプログラムの不備
4. 急速に進歩する分子生物学の研究成果に基づく新しい診断・治療法の導入
5. 臨床のエビデンスの大半を外国の成績に頼る現状
自前のエビデンス造りを！
臨床試験のできる研究者の育成

オンコロジーの教育・トレーニングの担い手

- 1) 大学の卒前・卒後教育
臨床腫瘍学講座の新設と充実
- 2) 学会を中心とした教育 グローバルスタンダードの教育 (JSMO)
カリキュラム
教育セミナー (基礎, アドバンスト)
教科書
総会での相互批判・レビューワー方式
- 3) 全がん協関連病院での実地教育
学会の専門医のニーズに合わせた研修体制整備
- 4) JCOGでの臨床試験の教育 13専門領域・190施設
プロトコールの作成 (State of the artの理解)
症例登録・モニタリング・監査
統計解析
教育セミナー

がんに関する臨床系学会の問題点

- 1) ミッションが不明確
- 2) 体系的教育プログラムが整備されていない
教育を真剣に行う気運がない
- 3) 実地医療と臨床試験の混同
目的・論理的根拠、努力目標の乏しい(倫理性のない)
“経験”の発表
- 4) 医師の恣意的治療の正当化とメディアによる容認
オーダーメイド治療
盆栽についてのうんちく
- 5) 作成したガイドラインに基づかない研究成果の発表

Medical Oncology of global standard

USA : ASCO

EU : ESMO

Japan : JSMO

Japanese Society Medical Oncology

NPO法人日本臨床腫瘍学会の方針と活動

1. 年次総会(教育プログラムの充実, 厳しい相互批判)
2. ASCO-ESMO臨床腫瘍学コアカリキュラムの採用
3. 教育セミナー(コアカリキュラムに基づく, 年2回)
4. がん薬物療法専門医の認定(暫定指導医、教育指導施設の認定)
5. 臨床腫瘍学(教科書)の刊行(3~4年毎に改訂), 2006年に第4版刊行
6. ASCO(米国), ESMO(欧州)との交流
(ジョイントシンポジウム、コアカリキュラム、Best of ASCO in Japan)
7. 国内の他学会との交流
8. ホームページの充実, 将来は患者・一般市民用情報も掲載

Increase in number of JSMO member

	2003 Feb (Ist Meeting)	2004 Feb (IIInd Meeting)	2005 Feb (IIIrd Meeting)	2006 Feb 18 (IVth Meeting)	2006 July 26
No Members	750	1,500	3,100	4,342	5,000
Certified Medical Oncologists				47	
Tentative teachers	441	673 (1,114)	382 (1,496)		
Certified hospitals		110	130 (240)		
Attending drs to Annual Meeting	700	1,000	1,400	1,900	

国立がんセンター東病院レジデント研修過程 腫瘍内科研修コース

- Medical oncologistの育成, JSMO専門医受験資格取得
- 習得内容
 - 腫瘍内科学全般の知識
 - すべての領域の悪性腫瘍に対する内科的治療
 - 腫瘍内科学に関するコンサルテーション能力
 - 外来化学療法の実行能力
 - 抗悪性腫瘍薬の臨床薬理学的知識
 - 支持療法・症状緩和治療
- 2年間で各領域の悪性腫瘍の内科的治療の研修に専念
 - 頭頸部・消化管(5ヶ月以上)
 - 肝胆膵(2ヶ月以上)
 - 肺・胸膜・縦隔(5ヶ月以上)
 - 乳癌・その他の固形がん(5ヶ月以上)
 - 悪性リンパ腫・白血病(3ヶ月以上)
 - 緩和医療・精神医療(5ヶ月以上)
- 1年間で各臓器別内科, 放射線治療, 画像診断, 内視鏡診断・治療, 臨床病理, PCUなどの選択研修

今後の課題

- 学会によるOncologyの基礎的およびUp-to-dateな知識の教育
- がん薬物療法専門医の質的, 量的充実
- JSMOの教育カリキュラムに合わせた教育研修施設の整備
- 独立した学問体系としてのOncology (特にMedical oncology) の認知
- 各大学にOncology department, Oncology Centerの整備