

第15回京都在ん研究会 抄録集

平成20年2月29日（金）

午後5時30分～午後8時30分

京大会館 1F 101号室

京都市左京区吉田河原町15-9 TEL:075-751-8311

当番世話人

乳腺外科 戸井 雅和

第Ⅰ部：「最新のがん治療効果の予測方法とモニタリング方法」

座長 乳腺外科 上野 貴之

第Ⅱ部：「がん治療のサポートシステム」

座長 泌尿器科 小川 修

共 催 京都在ん研究会
第一三共株式会社

第15回京都がん研究会プログラム

日時：平成20年2月29日（金） 午後5時30分～8時30分

会場：京大会館101号室

会費：1000円

「情報提供：トポタシン注」 第一三共株式会社

午後5時30分～5時40分

【開会の辞】

午後5時40分

京都大学 乳腺外科 戸井 雅和

【第I部：テーマ演題「最新のがん治療効果の予測方法とモニタリング方法」】

午後5時45分～7時05分（発表7分、討議3分）

座長：乳腺外科 上野 貴之

1. 「乳がんにおける治療効果予測と治療モニタリング」

乳腺外科¹ 外来化学療法部²

上野貴之¹、杉江知治¹、山城大泰¹、芳林浩史¹、高田正泰¹、竹内 恵¹、石黒 洋²、
吉川清次²、戸井雅和¹

2. 「乳がん照射における急性期放射線皮膚炎のSNPs解析」

放射線治療科¹ 熊本大学医学部放射線治療学² 京都市立病院放射線科³

滋賀県立成人病センター放射線科⁴ (財) 癌研究会ゲノムセンター⁵

板坂 聡¹、大屋夏生²、立入誠司³、崔 乗哲⁴、渋谷景子¹、山内智香子¹、光森通英¹、
磯村 実⁵、三木義男⁵、平岡真寛¹

3. 「肺がんにおける分子標的治療薬の効果予測因子について」

呼吸器内科

金 永学、三尾直士

4. 「小児AMLにおける遺伝子異常の意義」

小児科¹ 京都桂病院² 京都府立医科大学分子病態検査医学³

神田健志¹、水嶋康浩²、足立壮一¹、松原 央¹、梅田雄嗣¹、渡邊健一郎¹、
中畑龍俊¹、滝 智彦³

5. 「超迅速・全自動での突然変異検出法開発」

輸血細胞治療部¹ 血液・腫瘍内科² 京都府立医科大学血液・腫瘍内科³

田中瑠璃子¹、木村晋也¹、芦原英司¹、石川隆之²、黒田純也³、前川 平¹

6. 「PIEPOC：進行卵巣癌の新しい予後指標」

探索医療センター検証部¹ 東京慈恵会医科大学産婦人科学²
手良向聡¹、落合和徳²、多田春江¹、福島雅典¹

7. 「抗がん剤の取扱いとレジメン管理」

薬剤部¹、外来化学療法部²
小林政彦¹、寺田智祐¹、橋田 亨¹、桂 敏也¹、柳原一広²、乾 賢一¹

【休憩】午後7時05分～7時15分

【第Ⅱ部：シンポジウム「がん治療のサポートシステム」】

午後7時15分～8時25分（各病院より発表10分）

座長：泌尿器科 小川 修

1. 「京大がんセンターの進行状況について」

京都大学 集学的がん診療学
三尾直士

2. 「当院の化学療法と緩和療法におけるチーム医療」

京都桂病院 薬剤科¹ 看護部² 泌尿器科³ 消化器センター⁴
中西弘和¹、小林由佳¹、芳賀明子²、岡垣哲也³、西川温博⁴

3. 「当院における外来化学療法センターについて—開設1年を迎えて—」

京都市立病院 外科¹ 呼吸器外科²
森口喜生¹、森本泰介¹、大迫努²、向原純雄¹

4. 「京都医療センターのがん診療サポートシステム」

京都医療センター 腫瘍内科
安井久晃

パネルディスカッション（30分）

ディスカッサー：

三尾直士（京都大学 集学的がん診療学）
横出正之（京都大学 地域医療ネットワーク部）
中西弘和（京都桂病院 薬剤科）
森口喜生（京都市立病院 外科）
安井久晃（京都医療センター 腫瘍内科）

【閉会の辞】

午後8時25分

京都大学 乳腺外科 戸井 雅和

* 尚、講演会終了後、情報交換の場を設けております。

【第 I 部－1】

「乳癌における治療効果予測と治療モニタリング」

京都大学医学部附属病院乳腺外科¹ 外来化学療法部²

上野貴之¹、杉江知治¹、山城大泰¹、芳林浩史¹、高田正泰¹、竹内恵¹、
石黒洋²、吉川清次²、戸井雅和¹

乳癌における治療法の選択は、ホルモン受容体の発現、HER2 の発現または遺伝子増幅を基本にして行われるが、それ以外の様々な遺伝子や蛋白質が治療効果予測のバイオマーカーとして研究されている。今日、遺伝子発現プロファイルを用いた予後や治療効果の予測の研究が活発に行われている。その代表が **Oncotype DX** であり、当院にても臨床にとり入れられている。治療モニタリングは、従来の腫瘍マーカーを用いたモニタリングに加え、循環血液中の腫瘍細胞や血管内皮細胞が注目されている。また、我々は腫瘍細胞死を測定する方法を開発し、治療モニタリングへの応用可能性を検討している。

【第 I 部－ 2】

「乳がん照射における急性期放射線皮膚炎の S N P s 解析」

京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学¹

熊本大学大学院医学薬学研究部放射線治療学分野²

京都市立病院放射線科³、滋賀県立成人病センター放射線科⁴

(財) 癌研究会・ゲノムセンター⁵

板坂 聡¹、大屋夏生²、立入誠司³、崔 乗哲⁴、渋谷景子¹、山内智香子¹、
光森通英¹、磯村 実⁵、三木義男⁵、平岡真寛¹

乳がんにたいする乳房温存療法は乳房温存手術とそれに続く予防的全乳房照射にて構成されており、乳房温存療法の普及とともに全乳房照射をうける患者数は増加してきている。放射線による急性期の皮膚炎は多くの場合処置の必要もないが、約 5-10% の症例にて G2-3 ときつい症状を呈する。放射線線量分布や化学療法の併用、あるいは糖尿病や膠原病などの合併症の存在等だけでは説明できない症例がほとんどであり、有害事象予測因子を知ることは個別化治療の観点から有用と考えられる。

アルコール代謝や薬剤代謝関連遺伝子にみられる一塩基多型 (SNP) による遺伝子多型性は、アルコールや薬剤に対する反応の個人差の一因であることがすでに明らかにされてきており、同様に放射線にたいする正常組織の感受性を規定する SNPs の存在も予想される。このことから多施設研究として、乳房温存療法患者を対象に放射線皮膚炎に関連する SNPs を解析したところ、放射線皮膚炎を規定する SNPs の候補が明らかになった。

今回、その結果について報告する。

【第 I 部－3】

「非小細胞肺癌治療における EGFR-TKI の効果予測因子について」

京都大学呼吸器内科 金 永学、三尾直士

進行非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する標準的化学療法は、現在、プラチナ製剤を併用した2剤併用療法と考えられているが、奏効率・1年生存率はそれぞれ30～40%、50%前後に過ぎない。2nd-line 化学療法として、本邦においてはドセタキセル単剤による化学療法が推奨されているが、その奏効率は10%未満であり、2nd-line 開始からの生存期間は中央値で7ヶ月程度である。この傾向はここ数年変わっておらず、従来の cytotoxic agent を用いた化学療法による治療効果はプラトーに達したと考えられている。

一方、これまでに癌に比較的特異的に発現する様々な物質が明らかにされているが、なかでも上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) は NSCLC の40～80% に高発現しており、有望な治療ターゲットになりうると考えられてきた。イレッサは EGFR のチロシンキナーゼを特異的に阻害する薬剤であり、肺癌に対して承認された初めての分子標的薬剤である。昨年10月には同様の薬効を有するタルセバも承認された。

今回の発表では、イレッサ登場までの NSCLC 化学療法および EGFR-TKI に関する臨床試験について述べたのち、EGFR-TKI の効果予測因子として、現在最も重要と考えられている、遺伝子変異と遺伝子増幅について概説する。

【第 I 部—4】

「小児 AML における遺伝子異常の意義」

京都大学医学研究科発達小児科学¹ 京都桂病院²
京都府立医科大学分子病態検査医学³

神田健志¹、水嶋康浩²、足立壮一¹、松原 央¹、梅田雄嗣¹、渡邊健一郎¹、
中畑龍俊¹、滝 智彦³

現在の各小児 AML グループスタディーの多くが、染色体異常による subtype 分類をリスク分類に採用している。今回、AML99 臨床検体を用いて新規予後因子となりうる染色体異常に関する検討を行った。

- 1) Internal tandem duplication (ITD) in the FLT3 gene : FLT3 遺伝子は受容体型チロシンキナーゼの遺伝子で、その繰り返し変異 (ITD 変異) の存在は成人 AML での予後不良因子となることが既に報告されている。今回の検討しえた 135 例のうち、FLT3-ITD 陽性患者は 17 症例 (12.6%) で、3 年生存率 (35.3% and 84.3%, $P < 0.001$), 無病生存率 (40.0% and 66.9%, $P < 0.003$), 及び再発率 (52.4% and 30.3%, $P < 0.005$) に関して、陽性群で統計上有意に予後不良との結果であった。現在の J P L S G AML 0 5 プロトコールでは予後不良因子として移植適応となっている。
- 2) Mixed-lineage leukemia (MLL)-partial tandem duplication (PTD) : MLL 遺伝子は急性白血病において、染色体転座により 50 種類以上の融合遺伝子を生じる。それに加えて、MLL-PTD の予後が比較的不良であるとの報告が初めての報告 (Cancer Res. 54; 370, 1994) 以来、成人領域で多くみられる。小児 AML での予後因子として、MLL-PTD に関して AML99 プロトコールに登録された新規小児 AML 患者のうち、M3 症例、Down 症例を除く 135 例を解析した。MLL-PTD 陽性患者は 21 症例 (13.3%) にみられ、3 年生存率 (56.3% vs. 83.2%, $P = 0.018$), 無病生存率 (41.7% vs. 69.6%, $P = 0.010$), 及び再発率 (54.3% vs. 27.6%, $P = 0.0085$) に関して、陽性群で統計上有意に予後不良との結果であった。
- 3) CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha (C/EBP α) : C/EBP α は骨髓造血に関わる重要な転写因子の一つで、その変異は成人 AML においては M1, M2 症例で多く認め、予後良好因子とである。今回の検討では normal karyotype 49 例が解析可能であり、C/EBP α mutation を 4 症例 (M1, M2 がそれぞれ 2 例) に認めた。いずれも 21 か月以上の寛解を維持しており、CEBP α mutation は

小児 AML においても予後良好因子であると考えられた。

- 4) BAALC (brain and acute leukemia , cytoplasmic) : BAALC 遺伝子は 8q22.3 に位置し、8 つの exon が存在する。血液幹細胞、神経幹細胞に発現し、選択的スプライシングにより複数の isoform pattern をとり、細胞分化に伴って発現が低下する特徴をもつ。さらに BAALC の高発現は、成人 AML(normal karyotype)での予後不良因子として報告されている(PNAS 98;13901, 2001, Blood 102;1617, 2003)。今回我々は BAALC の発現量および isoform pattern と予後の相関を検討した。小児 AML(normal karyotype)の 29 例中、BAALC 高発現群 (21 例) と低発現群 (8 例) において、全生存率 (p=0.35)、無病生存率 (p=0.61) のいずれも有意差を認めなかった。Isoform pattern は、低発現群では、いずれも 1-6-8 であった。一方、高発現群では 18 例は 1-6-8 isoform pattern を示したが、3 例に exon5 を含む isoform(1-5-6-8)が同定された。3 例のうち 2 例は M4(FAB 分類)、1 例は M5a であり、全例死亡 (うち 2 例は再発死亡) の転帰を示した。

成人領域で予後不良因子とされる、MLL-PTD, FLT3-ITD が小児 AML でも重要な予後規定因子となりうることが判明した。さらに新しく、BAALC さらにその isoform pattern や C/EBP α などが候補として可能性があり、今後さらに症例数を増やし、検討する必要があると考えられた。

【第 I 部－ 5】

「超迅速・全自動での突然変異検出法開発」

京都大学医学部輸血細胞治療部¹、京都大学医学部血液・腫瘍内科²、
京都府立医科大学血液・腫瘍内科³

田中瑠璃子¹、木村晋也¹、芦原英司¹、石川隆之²、黒田純也³、前川 平¹

慢性骨髄増殖性疾患(CMPD)には、真性多血症 (PV)、特発性血小板血症(ET) や慢性特発性骨髄繊維症 (CIMF)などが属する。CMPD 症例に JAK2 の突然変異 (JAK2V617F)が発見され、診断に重要となってきた。変異検出には従来ダイレクトシーケンス(DS)法が用いられてきたが、煩雑で感度も低い。そこで我々は、グアニン消光性プローブ(QProbe)を応用し、全血アプライ、スタートボタンを押すだけ、そして 90 分以内で JAK2V617F 検出を可能とする技術(QP 法)の開発に取り組んだ。

PV 疑診 8 例において、QP 法では 8 例すべて陽性、DS 法では 7 例が陽性であった。ET 疑診 24 症例では、QP 法 14 例、DS 法 8 例で陽性であった。慢性骨髄単急性白血病(CMMoL) 1 症例および分類不能型 CMPD 5 例中 2 例が、QP 法および DS 法ともに陽性であった。CIMF3 例および慢性好中球性白血病(CNL) 1 例では、QP 法および DS 法ともに陰性であった。QP 法陽性、DS 法陰性と結果に解離を認めた 7 症例を、きわめて煩雑ではあるが最も高感度なアリアル特異的 PCR 法で再検討したところ、7 例全てで変異が検出された。

以上より、QP 法は DS 法と比較し、簡便・短時間・高感度で JAK2 V617F を検出できることが明らかとなり、今後 CMPD 診断での利用が期待される。また QP 法は、変異部位が既知であれば、プライマーと QProbe さえ作成すればあらゆる突然変異に適応可能であり、今後他疾患へも応用していきたい。

【第I部－6】

「PIEPOC：進行卵巣癌の新しい予後指標」

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部¹

東京慈恵会医科大学産婦人科学²

手良向聡¹、落合和徳²、多田春江¹、福島雅典¹

目的：長期追跡データを用いて、進行卵巣癌の簡便かつ強力な予後指標を構築することである。

対象と方法：日本の24施設で1994～2000年に手術を施行されたFIGO進行期III/IVの進行上皮性卵巣癌患者880名（JMTO OC01-01）のうち、患者特性情報が利用できなかった112名を除く768名を解析対象とした。統計モデルの妥当性を評価するためにデータ分割法を用いた。比例ハザード回帰モデルと赤池情報量規準に基づいて予後指標を構築し、校正曲線とc-indexを用いて予測精度を評価した。

結果：訓練用データセット（n=538）を用いて、4つの予後因子（年齢、PS、組織型、残存腫瘍径）を同定した。推定回帰係数に基づいて、PI=1（if年齢70歳以上）+1（if PS1あるいは2）+2（if PS3あるいは4）+1（if粘液性あるいは明細胞）+2（if残存腫瘍径0.1cm以上）を開発し、3つのリスク群：低リスク群（PI：0～2）、中間リスク群（PI：3）、高リスク群（PI：4～6）に分類した。このリスク分類（PIEPOC）は検証用データセット（n=230）に対して十分な予測性を示し、5年生存確率は低リスク群で0.67、中間リスク群で0.43、高リスク群で0.17であった。予測精度については許容範囲であることを確認した。
結論：PIEPOCは、進行上皮性卵巣癌におけるリスク群を識別するために簡便かつ容易に利用できる指標であり、適切な治療法の選択および臨床試験のデザインに役立つと考える。

文献：

1. Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. PIEPOC: A new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer – Japan Multinational Trial Organization OC01-01. J Clin Oncol 2007;25:3302-3306.
2. Clark TG, Stewart M, Rye T, Smyth JF, Gourley C. Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: results from its application to a UK-based cohort. J Clin Oncol 2007;25:5669-5670.
3. Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M. Reply to “Validation of a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer: results from its application to a UK-based cohort”. J Clin Oncol 2007;25:5670-5671.

【第Ⅰ部－7】

「抗がん剤の取扱とレジメン管理」

薬剤部¹ 外来化学療法部²

小林 政彦¹、寺田 智祐¹、橋田 亨¹、桂 敏也¹、柳原 一広²、乾 賢一¹

抗がん剤投与の安全管理を確実に遂行するため、抗がん剤の知識の修得や抗がん剤の調剤などを手がけながら臨床経験を積み重ね、個々の患者に適した投薬の方法を提案できるなど専門性の高い薬剤師の存在が望まれている。

本院では、平成12年6月より血液腫瘍内科の入院患者を対象に、患者個別のレジメンシートを医師、薬剤師、看護師および患者で共有するシステムを構築し、抗がん剤の無菌調製および薬剤説明を薬剤師が担当することによってその治療の一端を担ってきた。その後他の診療科への拡大においても、同様のシステムを導入し安全管理に努め、平成19年秋には全ての診療科を対象とした薬剤部での入院抗がん剤無菌調製を実施するに至った。その際、すでに外来化学療法部にて運用されているレジメンの一部を処方オーダー端末へ事前登録し、入院患者についても登録レジメンに基づいた正確かつ簡便な処方オーダーリングシステムを導入した。

呼吸器レジメンおよび消化器レジメンに関しては、当該診療科の医師、看護師および薬剤師からなるワーキンググループにおいて入院で使用されていたレジメンと外来で使用されていたレジメンを収集整理し、できる限り統一したレジメンにて治療できるようにした。また、他のがん腫のレジメンについても標準治療を基本として登録している。現在登録されている抗がん剤レジメンは、入院外来を合わせ144レジメン(平成20年1月現在)あるが、随時登録依頼に基づいて、新規レジメンの登録を進めている所である。本研究会では、レジメン登録と管理の現状と問題点について報告する。

【第Ⅱ部】

シンポジウム「がん治療のサポートシステム」

1. 「京大がんセンターの進行状況について」
京都大学 集学的がん診療学
三尾直士
2. 「当院の化学療法と緩和療法におけるチーム医療」
京都桂病院 薬剤科¹ 看護部² 泌尿器科³ 消化器センター⁴
中西弘和¹、小林由佳¹、芳賀明子²、岡垣哲也³、西川温博⁴
3. 「当院における外来化学療法センターについて—開設1年を迎えて—」
京都市立病院 外科¹ 呼吸器外科²
森口喜生¹、森本泰介¹、大迫努²、向原純雄¹
4. 「京都医療センターのがん診療サポートシステム」
京都医療センター 腫瘍内科
安井久晃

