

肺癌における臨床試験：非小細胞肺癌に対する術後補助療法を中心に

(文責：呼吸器外科 田中文啓、和田洋巳)

Evidence-based medicine (EBM)が注目されるようになり、きちんとした Evidence を得るための臨床試験の立案とその実施は非常に大きな課題となってきた。臨床試験の最終的目標は無作為割付試験によって現在の標準治療に比べてある治療法の有用性を検証することであるが、最終的に無作為試験に持っていくには普段の臨床における注意深い観察や発見が大きな鍵になることも少なくない。ここでは肺癌における臨床試験の現況を、非小細胞肺癌に対する術後補助療法を中心に述べてみる。

1、肺癌における臨床試験の進むべき方向性について

肺癌における臨床試験の進むべき方向を探るために、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の口演に採択された日本発の演題 (1994年から2003年) をレビューしたところ、下記の通りであった。

- 1, 術後補助療法 (NSCLC)
 - UFT (Wada H., 1994)
(Kato, 2003)
 - Ubenimex ('Bestatin') (Kato H., 2001)
- 2, 化学療法(NSCLC/SCLC)
 - CPT-11 for NSCLC (Goto K., 1995; Masuda N., 1999)
for SCLC (Noda K., 2000; Mori K., 2002)
 - ZD-1839 for NSCLC ('Iressa') (Fukuoka K., 2002)
 - Dose-intensive weekly CT for SCLC (Furuse K., 1996)
- 3, 化学療法+放射線療法(NSCLC/SCLC)
 - Concurrent > Sequential
for NSCLC (Furuse K., 1997, 1999, 2000)
for SCLC (Takada M., 1996)

いずれも肺癌の臨床に大きなインパクトを与えた臨床研究であり、1、非小細胞肺癌術後補助療法に関する3つの研究においては、従来無効とされてきた術後補助療法の有効性を世界で始めて示した(後述)。また、2、肺癌に対する化学療法に関する4つの研究によって十分とは言えなかった肺癌に対する化学療法に新たな途を開かれた。すなわち小細胞肺癌に対して CPT-11(イリノテカン)が極めて有効であることを示すとともに、

化学療法無効非小細胞肺癌に対しても ZD-1839 (イレッサ)が効果があることが示された。また、3、放射線併用化学療法に関する2つの臨床試験によって、小細胞肺癌でも非小細胞肺癌でも放射線同時併用化学療法が局所進行例には最も有効であることが示され、標準療法の確立に貢献した。

言うまでもなく ASCO の口演は癌の臨床研究に携わる研究者にとっての一つの目標であり、様々な異論はあるにしろ ASCO 口演採択演題を解析することは臨床研究の目指すべき方向性を探る上で重要であろう。その結果これらの演題は、A) 極めてよくデザインされた無作為比較試験、B) 日本で開発された薬剤についての臨床研究、C) 分子標的薬剤、のいずれかの点で優れた臨床研究についての報告であるということが出来る。すまわち、原発性肺癌の化学療法の併用の際に concurrent が良いか sequential が良いかとの肺癌治療における大きな問題点に正面から取り組み、両者の無作為化試験により concurrent が優れていることを示した Furuse や Takada の研究は、A) に分類されるであろう。また、肺癌における CPT-11 の有用性を示した Masuda や Noda らの報告は、日本で開発された薬剤を世界に認知させた臨床研究として世界的に評価された。また、分子標的薬剤は近年の化学療法における最も注目される話題であり、ZD1839 に関する Fukuoka らの研究は、2002 年の ASCO の肺癌の演題の中でも最も注目を浴びたことは記憶に新しい。したがって、今後の肺癌における臨床研究の方向性を考える上では、先に述べた3点がキーワードになると考えられる。

2、非小細胞肺癌術後補助療法に関する臨床試験

非小細胞肺癌の手術成績は満足すべきものではなく、その死亡原因の多くが遠隔転移再発によるものであるから手術成績向上のためには全身補助化学療法による遠隔転移の制御が鍵となる。しかしながら手術不能非小細胞肺癌に対して標準的に用いられるプラチナを含む静脈内化学療法を術後補助療法に用いても有効性は認められなかった。先に述べた ASCO 口演の中には、このような非小細胞肺癌術後補助療法現状に”breakthrough”をもたらす可能性のある3つの日本発の演題が含まれている。すなわち1994年にWadaらが報告した経口フッ化ピリミジン製剤UFTに関する西日本肺癌の補助化学療法研究会第2次研究と2003年に発表されたこの追試結果、そして2001年にKatoらが報告した経口剤Ubenimexの術後補助療法としての有効性に関する演題である。前者においては、完全切除された病理病期I-III期非小細胞癌症例に対して術後1年間UFT内服投与を行ったところその5年生存率が64.1%と手術単独群(5生率49.0%)に比べて有意にその予後が改善され、また興味深いことにUFT内服投与群の予後はシスプラチンを含む併用化学療法後にUFT内服を行った群(5生率60.6%)と差を認めなかったことが示され、全日本での大掛かりな追試によりUFTの有効性が確認された。また後者においては、完全切除された病理病期I期扁平上皮癌に対して術後2年間Ubenimexを経口投与したところPlacebo投与群に比べて有意に予後の改善(5生率は各81%、74%)

を認めたことが示された。以上の結果は手術不能例に対して有効とされる治療が必ずしも完全切除例に対する術後補助療法としては有効ではない可能性を示唆している。すなわちこれら2つの臨床研究において示唆された術後補助療法におけるキーワードは、1、治療のコンプライアンスが良好であり、2、長期に治療を継続しうること、の2点であり、今後の術後補助療法に関する臨床研究の立案に当たってもこのような点を十分に考慮すべきであると考えられる。