

TOPICS

第3回 US-Japan Clinical Trial Summit

— 骨軟部腫瘍に関する日米の臨床科学の展望 —

坂本純一*¹⁾, 内田淳正*²⁾

現在、世界中のさまざまな国で臨床試験が行われるようになってきているが、それぞれの国における文化や制度の問題などからその方法論に微妙な相違があるのは、ある程度致し方のないことであるとも考えられている。ただし、文化による差を強調しすぎるあまり、それが科学的な方法論を使って臨床医学を発展させるという基本理念から外れてしまうことになるとしたら、大きな問題であろう。

そこで、癌の臨床試験に関する日米間のこういった問題点について率直に意見を交わす場として、1992年より US-Japan Clinical Trial Joint Meeting が開かれるようになり、第1回目はシアトルで、第2回目はハワイで、第3回目はシアトルで会議がもたれ、両国間のそれぞれの分野におけるエキスパートたちの相互理解が深められた。

筆者らは、この第3回目にシアトルで行われた骨軟部腫瘍に関するワークショップに出席し、討議に参加する機会を得たので、この US-Japan Clinical Trial Summit と名づけられた会議について紹介し、報告を行ってみることにしたい。

US-Japan Clinical Trial Joint Meeting の意義

わが国の臨床研究に関する問題点が Nature 誌上で指摘されたことから¹⁾、米国の癌の臨床研究グループのなかでももっとも大きく歴史のある SWOG (Southwest Oncology Group) の議長で

ある Coltman 博士が、論文の著者である愛知県がんセンターの福島医長らに呼びかけ、1991年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) においてミーティングがもたれることになった。

このときの話し合いにおいて、retrospective study を中心とした症例報告レベルから脱却できない日本の臨床研究全体が、欧米の臨床科学の考えかたからみて大きく立ち遅れていることが問題になった。アメリカの研究者にしてみても、日本の臨床研究が医学の進歩に結びつくような科学的結論を出したことがほとんどないというのは、個々の研究者の質の高さや、日本の豊かな研究助成金から考えて納得がいかないことであった。もちろん、このような状況を改善していくためには、研究者個人個人のレベルでの努力には限界がある。そこで、日米それぞれの専門家たちがグループで意見を交換し、交流する場をつくることが必要であると考えられ、Joint Meeting が企画されることになったわけである。

このような経緯で開かれた第1回目の会合では、日米両国の産婦人科および泌尿器科の悪性腫瘍に関して討議が行われ、日米臨床研究の問題点のいくつかが明らかにされ、わが国の専門医たちが啓発される場所が大きかったといわれている²⁾。

この会議に引きつづいて1993年にハワイで開催された第2回ワークショップでは、食道癌と胃癌に関して討論が行われ、供覧した郭清手術のビデオによって、わが国の手術水準の高さを米国の外科医たちに再認識させるという効果が得られたと

*¹⁾ 県立愛知病院臨床研究検査部*²⁾ 大阪大学医学部整形外科教室

THIRD UNITED STATES/JAPAN
CLINICAL TRIAL SUMMIT
AUGUST 27 - 28, 1994
SHERATON, SEATTLE

BONE AND SOFT TISSUE SARCOMA WORKSHOP

August 26, 1994

6:00 p.m. Cocktail Reception/Dinner at the Home of John J. Crowley, Ph.D.
919 - 17th Avenue East, Seattle, Washington 98112
Tel: 324-7760

August 27, 1994 (MEETING HELD IN ASPEN ROOM)

7:30 a.m. Continental Breakfast - ASPEN ROOM

INTRODUCTION

8:00 a.m. Southwest Oncology Group

Charles A. Coltman, Jr., M.D.
Chairman, Southwest Oncology Group

8:20 a.m. Japanese Bone and Soft Tissue Sarcoma Group

Masanori Fukushima, M.D., Ph.D.
Aichi Cancer Center

8:40 a.m. Biostatistical Principles of Clinical Trials

John J. Crowley, Ph.D.,
Director, Statistical Center
Southwest Oncology Group

PATHOLOGY

9:00 a.m. The Use of Frozen Sections in Surgical Research

K. Krishnan Unni, MB, BS
Mayo Clinic

9:20 a.m. Grading of Sarcomas

Andrew Huvos, M.D.
Memorial Sloan-Kettering Hospital

9:40 a.m. Histological Grading System of Sarcomas

Takefumi Ueda, M.D.
The Center for Adult Disease, Osaka

US-Japan Clinical Trial Summit のスケジュール表

考えられている。

筆者が参加したのは、第3回目に再びシアトルに場を移して開催された骨軟部腫瘍に関する会議である。このワークショップでは、整形外科医を中心とした日米双方の研究者からさまざまな発表がなされ、忌憚のない意見の交換が行われた。筆者(坂本)にとってはふだん、あまりなじみのない整形外科領域の腫瘍に関する臨床試験が主題であったが、専門家でないがゆえに、かえって両国の臨床研究に対する考えかたの違いが理解できる部分もあったように感じている。専門ということにとらわれず、異なった分野の研究の進歩について把握することも clinical trialist にとって重要なことであろう。

骨軟部腫瘍についての Seattle Meeting

(1) 病理

病理診断は、すべての診療治療の基本になるものであるが、Memorial Sloan-Kettering の Huvos と大阪成人病センターの上田が報告した、骨軟部腫瘍の組織診断や grading について、解釈の違いや grading の方法論に相違が認められた。病理組織による terminology の変遷による混乱もあり、小円型細胞肉腫と、Ewing 肉腫、神経上皮腫、PNET、悪性リンパ腫などとの鑑別診断についても、カテゴリーが重複している部分も多いようである。

また、histological grading を行う際の criteria も統一されているとはいえない。大腸癌や胃癌でも、日本は独自の取扱い規約をつくり、微に入り細にわたって分類し分析しているが、欧米では diffuse type と intestinal type の二つにわけるといふきわめて大雑把な定義をしている。また、組織型に限らず、組織学的進展深達度の診断についても、非常に精度の高い報告を義務づけている。情報量からいえば、わが国の規約がはるかに多いことは一目瞭然であるが、それが実際の治療や予後の予測に関して一意的に結びついているとはいえない。それよりも、登録する際の事務の煩雑さに見合うだけの benefit があるかのほうが疑問である。

整形外科領域の腫瘍の組織診断や grading についていえば、正確な病理組織診断がなされているかどうかは、多施設共同研究などを進めていく場合、基本的かつ重大な問題となってくる危険があると思われる。幸いなことに、さまざまな分子生物学的な技術の進歩により、P53や Ki67 の発現、AgNOR による検索、染色体の欠損や proliferation index などを判定して、より客観的かつ正確な grading も可能となりつつある。腫瘍の grading は、予後要因として臨床研究における層別化や dynamic randomization に欠くことのできない情報であり、常に再現性の高いデータが要求されるので、これからも緊密な意見の交換が必要と考えられた。

(2) 基礎的研究

骨軟部腫瘍についても、いくつかの基礎的な研究が進められている。骨肉腫に関する遺伝的研究については、京都市立病院の戸口田が、*met*の過剰発現、*ras*, *raf*, *Rb*, P53の変異、*sis*の増幅などについての報告を行った。southern blotting, PCR, SSCP, distant sequencingなどによって、肉腫における*Rb*遺伝子とP53抑制遺伝子の意義を明らかにした戸口田の研究^{4,5)}は、米国の研究者からも高く評価されている。

さらに、これらの遺伝子についての transgenic mouse や骨肉腫の培養細胞株を用いた手術療法や化学療法のモデル実験も行われており⁶⁾、基礎的研究から臨床応用への橋渡しとなる translational research としても、いくつか興味深い研究があった。こういった基礎研究の分野では、日米間の discrepancy はほとんどなく、臨床研究におけるいろいろな違いとくらべ、きわめて対照的である。

(3) 補助化学療法

骨肉腫に対する化学療法は、日米ともメソトレキセート、アドリアマイシン、シスプラチンの併用療法がほぼ確立されてきている。これは、Rosen^{7,8)}らが1970年代前半より行ってきた、何回かの臨床試験の輝かしい成果である。1970年代初頭には5%以下であった骨肉腫の5年生存率が、約70%以上にまで改善されたのは、この十数回にわたる臨床試験の積み重ねによって治療法を向上させた結果であることは明らかで、症例数が statistical significance を得るためには程遠いほど少ない場合においても、適切な臨床試験によって治療効果を改善していくことができるというよい見本であるといえよう。

現在は、このMTX, ADR, CDDPの3例をどのようにschedulingしていくか、またIFOをいかなる方法で加えていくかが課題となっている。また、術前化学療法後の、手術摘出標本の病理組織像により、responderとnon-responderを識別することが可能になり、より適切な術後化学療法が迅速に行えるようになったことも、治療成績の向上に結びついていると考えられている。予後不

良な軟部腫瘍についても、アメリカでは臨床比較対照試験が行われており、現在まで行われた12の試験(1,363症例)のうち、有意の結果が得られたものは2試験(136例)であり、DNA aneuploidyのケースには補助化学療法が効果を示すこと、また*mdr* geneの有無によっても効果に差がみられることが報告された⁷⁾。

わが国の臨床研究も、動注化学療法や温熱療法の研究など、きわめてすぐれたものがいくつか発表されており、個々のexploratory studyのレベルは遜色ないものと感じられた。問題はやはり、大きなmassとしての臨床情報を系統的に解析し、科学的な結論を導き出すという点についてであり、この点については米国側に一日の長があるように思われた。日本から提唱され、世界的に広く汎用されている臨床治療が驚くほど少ないのは、このsystematicな臨床研究の環境が十分に整備されていないことも原因の一つであるように思われた。

(4) 進行腫瘍、転移腫瘍の治療

きわめて進行した病変に対しては、通常用いるプロトコールに加え、IFO, VP-16, PCDなどを用いた臨床試験が行われているが、決定的な成果は得られていない。米国ではM.D. Anderson NCI, ECOGなど、またヨーロッパではEORTCがDOX, VCR, CTX, ACTD, LVなど、考えうるさまざまな化学療法剤の組み合わせを用いて臨床試験を実施しているが、いずれも単独の試験では有意の結果は得られていない。ただし、メタアナリシスを行ってデータを統合すると、これらの治療が有効であるとの結果が出ており、confirmativeな試験の実施が望まれる。

今後は、modulatorの併用、リポゾーム封入化学療法剤による選択的治療など、新しい試みを導入して治療成績の向上を図る必要があると考えられている。

日米の臨床試験の現状と今後の展望

臨床試験については、わが国では37施設の研究によりOsteosarcoma Study Groupが結成され、術前CDDP, DOX, 術後のVCR, CPM, DOX, Act-Dなどの治療を用いた試験が行われ

ている。しかし、randomizationを伴う比較対照試験として、満足すべきものはいまだ報告されていない。これに対して米国では、NCI-92-C-0210試験が四肢の軟部腫瘍を対象に1992年より、CCG-7921試験が骨肉腫を対象に1993年より、またPOG7881試験がEwing肉腫を対象に1988年より開始されており、全国的に症例の集積を行っている。

ただし、骨軟部腫瘍の症例数が少ないことは米国でも大きな問題であり、NCI-92-C-0210では目標症例数150例に対して20例、CCG-7921では目標585例に対して100例弱、さらにPOG-7881では目標400例に対して症例集積があまりに不足していたため、局所病変に対する試験を目標の92例の1/7足らずの12例を登録したところで中止せざるをえなくなっている。

わが国においては、本稿の共著者である内田を班長として、厚生省のがん克服10カ年計画の一環で骨軟部悪性腫瘍に対する臨床試験のグループが結成され、欧米に伍すべき比較対照試験を施行することとなった。ただし、比較的頻度の少ない疾患を扱う以上、集積・登録症例と理想サンプルサイズとのギャップは、今後の試験においても問題となってくると思われる。

幸いわが国には、戸籍制度の完備や各施設間の緊密な連絡など、欧米にないすぐれた点があり、システムを厳格に運営していくことで、評価に耐える臨床比較対照試験を達成することも可能と考えられる。症例数が不足した場合は、メタアナリシスという解析法もあるが、これはSWOGのチェアマンであるColtmanや主任生物統計学者であるCrowleyが常に警告しているように、あくまで示唆的な結果でしかない。したがって、わが国で本格的なrandomized trialを行う以上、一つ一つの試験でdefinitiveな結論を得るべく、十分な症例を集積しよう、臨床試験を企画・運営していくことが大切であると思われる。

おわりに

SWOGの本部があるシアトルはワシントン州の北の端にあり、カナダとの国境も近い。ワークショップは1994年8月27日と28日の2日間、朝から晩までびっしりとスケジュールが組まれ、活発な討議と意見の交換が行われた。また、SWOG側の好意で、26日夜は市内にあるDr. Crowleyの自宅でカクテルパーティーが、また27日夜は会場近くのプライベートクラブで会食が行われ、交流が促進された。

印象的であったのは、参加した日本の整形外科医たちが、SWOGの臨床家や研究者たちと、語学的にも科学的にも互角に渡り合って議論を深めていったことである。表面的な日米親善にとどまらず、きっちり議論を積み上げていくことによってはじめてたがいの相互理解を生み出すことができるという点からも、このUS-Japan Clinical Trial Summitのワークショップは画期的なものであり、今後も日米の臨床研究において重要な役割を担っていくものと考えられた。

文献

- 1) Fukushima, M. : The overdose of drugs in Japan. *Nature* 342 : 850-851, 1989.
- 2) Rothenberg, M. L., Coltman, C. A., Fukushima, M. : Summary of a joint meeting between Southwest Oncology Group and the Japanese Clinical Trials Consortium. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119 : 564-567, 1993.
- 3) Rothenberg, M. L., Fukushima, M., Coltman, C. A. : Gastric and esophageal cancers : Perspectives from a U.S.-Japan meeting. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 120 : 747-753, 1994.
- 4) Toguchida, J., Yamaguchi, T., Dayton, S. et al. : Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. *N. Engl. J. Med.* 326 : 1301-1308, 1992.
- 5) Wadayama, B., Toguchida, J., Shimizu, T. et al. : Mutation spectrum of the retinoblastoma gene in osteosarcomas. *Cancer Res.* 54 : 3402-3408, 1994.
- 6) Iwamoto, Y., Sugioka, Y. : Comparison of the effects of intra-arterial and intravenous cisplatin on both limb tumor and lung metastasis of transitional cell carcinoma RBT-1 in rats. *Chemotherapy* 36 : 294-299, 1990.