

REMINISCENCES

研究歴あれこれ
(その1)

横山胃腸科病院顧問 中里博昭



このたび、JSCT誌 W'Waves の編集長生越喬二先生から「なにか書いていただけないか？」との依頼を受け、雑誌の表題が私好みの夢多そうな名前であったこと、要望課題のトップに“自分の研究歴”とあったので、これまで忙殺されてゆっくりと整理する暇もなかった自分の研究をこのあたりで見直してみようと思ひ立ち、寄稿したしだいである。

私が1953年名古屋大学を卒業し、翌年インターンを終えて当時の今永外科（現：第二外科）に入局し、臨床そして研究に従事してから早くも43年になる。その間の勤務歴は、1959年学位論文通過後、アメリカのBuffaloにあり全米で最古の癌研究所であるRoswell Park Memorial Institute (RPMI) で1年間のsurgical residentと1年間のresearch fellowを終え、1965年5月、開院後まもない愛知県がんセンター外科第三部（現：消化器外科部）に赴任し、1993年に満63歳で定年退職し、現在は横山胃腸科病院で顧問として働いている。

ここでいまさら自分史をひもとくわけではないが、大学時代から生化学に興味をもち、同級生であった徳島大学名誉教授の勝沼信彦君と、結核菌の耐性獲得に關与する核酸の影響について、当時の国立療養所大府荘の研究室に通ったり、当時刀根山病院長であった山村雄一先生のご指導を受けたのも、懐かしい思い出である。

したがって、学位論文も“ラットの実験的腫瘍におけるtransferrinase活性に関する研究”と題した生化学的研究であった。おかげで名古屋大学第二外科へ入局早々引張り込まれたのも癌研

究室であった。それがのちにRPMIへの留学となり、愛知県がんセンターへの赴任となったわけである。奇しくもその後30年間の人生の岐路がこのような出会いにあるとは夢にも思っていなかった。

振り返ってみると、その間に三つの課題に遭遇し、それらが私のlife workとなったのである。その1がsurgical adjuvant therapyであり、その2は癌の生存時間研究である。その3はcancer rehabilitationの一分野であるstoma rehabilitationである。以下、それらについて項をわけて思い出すままに綴ることとする。もし文中記憶に誤りがあれば、お許し願いたい。

Surgical adjuvant therapy

この分野のepoch-making eventは、1943年に吉田富三博士によって発見された、かの有名なドンリュウラットの腹水癌である吉田肉腫であろう。これをもとに制癌剤（当時は抗癌剤といわれていなかった）のスクリーニングも進歩し、臨床応用への基礎研究の有力な武器となった。当時は石館守三博士（日本で最初のアルキル化剤であるナイトロミンの合成で有名）による制癌剤の薬学的開発と、吉田肉腫など動物実験癌を用いたスクリーニングが癌化学療法の基礎であり、佐々木研究所におられた佐藤博博士らによるスクリーニングシステムの開発も当時にはじまっている。文部省や厚生省の研究班が結成され、吉田班、石館班などに臨床家も参画して、制癌剤の臨床的応用ならびに評価を行ったのもそのころである。

当時、名古屋大学第二外科の今永一教授も班

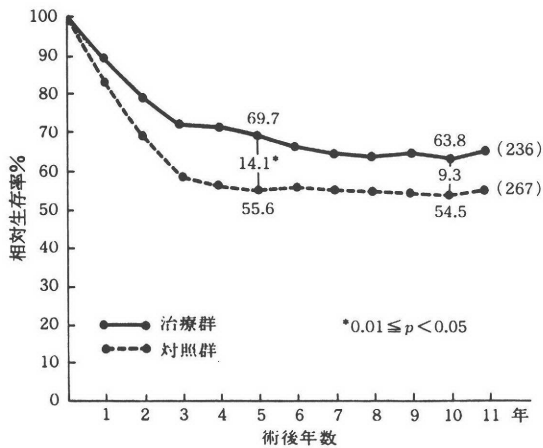


図1 厚I研究の生存曲線(全症例)

集積期間：1965.1~1966.6, 追跡年月日：1977.10.31
(厚生省胃癌補助化学療法協同研究班, 班長：今永 一)

員の一人としてこの研究に協力されていた。確か外科では東京大学の大槻教授が班長で、東京国立第一病院の市川院長、慶応大学の島田教授、大阪大学の陣内教授、大阪市立大学の白羽教授、大阪大学微研の芝教授、岡山大学の田中教授らも班員として活躍されていた。しかし、当時の研究発表は有効症例の一例報告や一施設での少数例の報告に限られ、現代流の直接効果からみた有効例もほとんどなく、ましてや生存期間の延長効果は評価不能の状態であった。

そんなころ(1964年)、大槻班長の後任として今永教授が指名され、厚生省今永班が発足した。この研究班は、当時の全国の主な国立病院グループで構成された東京国立第一病院の小山善之班長からなる小山班と並んで、後述のアメリカの場合と同様に、わが国における二大臨床研究グループの一つであった。

今永班は以降9年間にわたって第一次から第四次研究まで胃癌を主として大腸癌・乳癌・肺癌に対して国産のマイトマイシンC(MMC)を用いた手術との併用療法効果について検討した。その第一次研究から、わが国では初めて確率化(無作為化)臨床比較対照試験が行われた。当時、欧米ではNIHの研究助成によりアメリカ東北部で大学班(Chairman: G.E. Moore)と在郷軍人病院班(Chairman: G.A. Higgins)の二つのグルー

プがThio-TEPAを用いて胃癌・大腸癌・乳癌などで確率化臨床比較対照試験を実施していた。

今永班の第一次研究の成果は、“World Journal of Surgery”およびCh. Herfarth and P. Schlag 共著の単行本“Gastric cancer”に最終報告がなされているように、胃癌治癒切除症例を対象として、手術単独の対照群と術後の補助療法として短期間(1カ月)MMCの中等有効量0.08 mg/kgを週2回間歇的に投与する治療群との2群比較で、5年生存率において治療群に有意の延命効果が得られ、これはわが国における確率化臨床比較対照試験によって有効であることが証明された最初の成績である(図1)。これは前述の小山班による同様な研究においても同じ結果が得られ、この種の研究で大切な再現性が示されたことになる。

このときのもう一つの収穫は、subset analysisによってoverallで得られた治療効果が、旧規約による肉眼分類のstage II症例の肝転移を主とした再発の防止効果にあることが示唆されたことである。このようなstageを規定するうえに大切なS, N要因が、後述のPSKによる胃癌の補助免疫化学療法研究(SIP)における重要な確率化割付前の層化要因となっている。

一方、第二次研究ではMMCの術後短期大量投与の効果が評価されたが、薬剤毒性と進行度による層別が考慮されなかったことから、overallでは手術単独である対照群との差はまったく得られなかった。ただ、subset analysisによって、進行度の高いstage IIIの治療群に効果的であることが示唆された。

このように、薬剤の強度を上げることによって効果が期待できるようであるが、反面、進行度の低いstage Iのような症例に対しては毒性のみが強調されてadverse effectとなり、事実、治療群の生存率が対照群のそれより下回ってしまう現象がみられた。したがって、第二次研究のoverallでは、群間差が相殺されたものと考えられた。

第三次研究は、胃癌治癒切除後の再発形式として比較的多い肝転移を防止する目的で、術時閉腹直前にMMCを肝動脈内に13 mgと脾動脈内に

7mg 注入する，術日大量動脈内投与法を治療群とした確率化比較対照試験が実施されたが，むしろ治療群において可逆性の，肝障害の発生率や肝転移再発率が高い傾向がみられ，延命効果がみられていない。

次いで行われた第四次研究は，手術単独群を対照群として，第一次研究の再確認の意味でのMMC 短期中等量間歇投与群と，MFC (MMC+5FU+CA) 短期間歇投与群との3群比較の試験であったが，対照群に対してMMC およびMFC 群のおおのは効果的であったが，MMC とMFC の2群間の差は認められなかった。いずれにしても各群の集積症例数の不足から有意差は得られていない。

そんなころ，当時九州大学の井口教授（現：がん集学的治療研究財団理事長）が代表世話人となり，日本全国の官公私立大病院および癌専門病院が対象施設として参画した，胃癌手術と併用化学療法研究班（胃手化研）が結成され，大規模な臨床試験が行われた。その第一次研究は，これまでに検討された今永班の第一次および第二次研究を術後短期間投与の対照群とし，それらの投与に引き続いて，FT-207 (tegafur) の3カ月間経口投与を治療群とする比較対照試験であった。

次いで，胃手化研の第二次研究では，術後MMC の短期2日間静脈内大量投与を対照群として，それに引き続きtegafur を約1年間 (600 mg/50kg/day 経口で総量150g 以上) 投与する治療群およびtegafur の経口投与のみの3群比較で実施された。その成績は後層別ではあるが，n (+)，ps (+) のようなstage III に相当する症例に対して効果的であり（胃手化第一次研究），また，第二次研究では，短期間大量投与に加えて経口投与の長期化が，おのおのの単独投与群と比較して，adjuvant therapy として有用であることが判明した。

このような多施設共同による臨床試験は，そんなころより全国的に各地で企画され，実施されるようになってきた。癌の集学的治療研究財団による特定研究Iからはじまるいくつかの確率化臨床比較対照試験や，厚生省がん助成金による梶谷班，

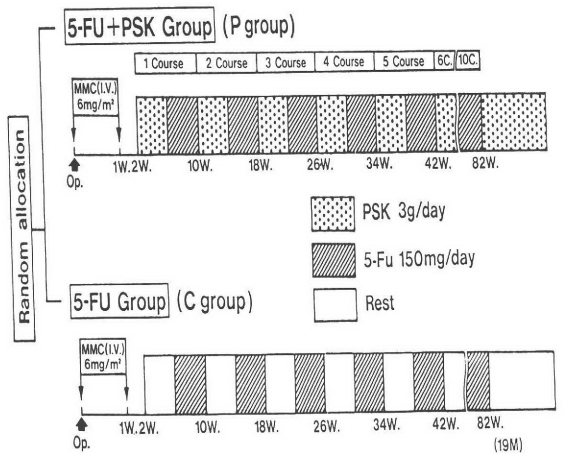
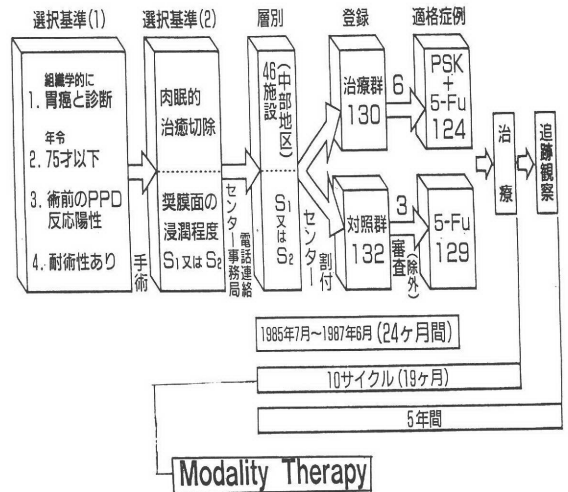


図2 SIP研究のデザイン

国立がんセンターの末柳・下山班の胃癌外科グループによる中島小班など，活発な活動がづづいている。

一方，当時のこの種の第3相ないしは第4相の研究は，全国あるいは地域的に薬品メーカーの助成によってもかなり実施されている。前述の胃手化研もその一つであった。さらに，東海地区を中心にOK-432やkrestinを用いた，surgical adjuvant chemoimmunotherapy のtrial がはじまったのも1970年代の後半であった。

OK-432については，1974年以降12年間，東海胃癌術後免疫化学療法協同研究班による一連の四次にわたる確率化比較対照試験が行われている。

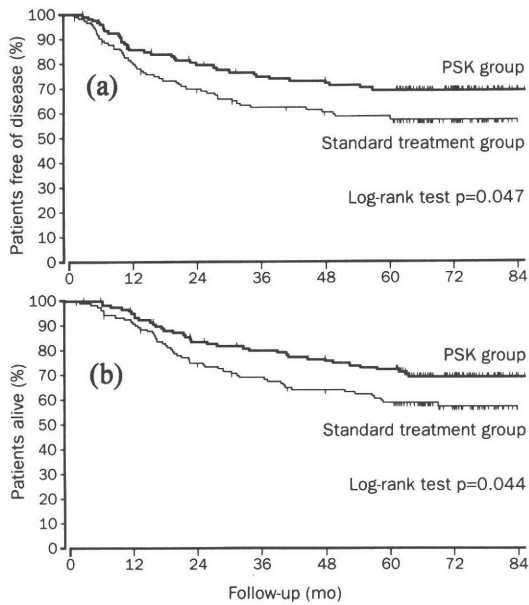


図3 Disease-free survival (a) and overall survival (b) according to treatment group (The Lancet 343 (8906) :1122-1226, 1994より引用)

それらの結果を要約すると、①手術の補助療法である化学療法に加えて行う、補完療法としてのOK-432による非特異的宿主介在性の免疫療法は、化学療法剤の副作用防止効果と患者の延命効果をもたらしたこと、②OK-432の併用効果は、切除不能のような末期癌症例よりも、治癒切除のような免疫療法剤のresponse可能と思われる進行癌患者に認められたこと、③化学療法剤と免疫療法剤との併用効果は、薬剤の種類、投与量、投与期間・間隔などのタイミング、薬剤の組み合わせ方法などに依存するようであったことなどである。したがって、治療計画のさらに綿密な配慮が望まれるようになった。

しかし、surgical adjuvant therapyの分野では、これまでの数多くの研究にもかかわらず、それらの成績はとかく不安定で、信頼性に乏しかった。そこで、それらを改良すべきなんらかの手段が要請された。

当時考えられたことは、①前向き確率化比較対照臨床試験であること、②対象症例の前層別要因を、これまでの臨床試験の後層別データや

表1 腫瘍マーカーCEAからみたCIP研究の関連解析

- ① 前向き確率化比較対照臨床試験におけるCEAの有用性とその意義
- ② CEA値とdoubling timeとの関係
- ③ 結腸癌の治癒切除後の再発の予測にCEAは有用か?
- ④ 各施設間におけるCEA測定例のバラツキと標準化の可能性について
- ⑤ 大腸癌の術前CEA値の予後に対する意義

表2 CIP研究でPSKの作用機序解明のために企画された主な追補研究の項目

1. 癌組織DNAのP53遺伝子変異と抗癌剤感受性との関係
2. 癌組織DNAのreplication errorとPSKの効果との関係
3. 免疫組織染色からみた癌の悪性度
 - ① CD44, ② leminin, ③ PyNPase ④ matrix metalloproteinase ⑤ sialyl-Le^a, Le^x

経験的事項を参考にして選択すること、③これまでのいくつかの同様な臨床データによるメタアナリシスをやってみて、その結果から得られた予後要因を新研究の層化要因とすること、④有力なrationaleがない比較試験では、なるべく手術単独群を対照群とすることなどであった。

他方、krestinについては、1977年、78年、85年に、東海地区でおのおの三つの臨床試験が実施されている。第二次までの研究の後層別結果や経験を生かして企画された第三次研究(SIP研究)の成績では、胃癌の根治手術後のT2・T3で、PPD(+)症例を対象として図2に示した研究デザインと投与方法により、無症候生存率および生存率のいずれも、外科的長期補助免疫化学療法の交替的投与方法が、化学療法の長期間投与方法よりもすぐれていることが判明した(図3)。この結果は、1993年オーランドで開催された第29回米国癌治療学会(ASCO)で発表され、翌年5月、the Lancetに掲載され、注目を浴びた。

また、このようにkrestinを化学療法と交替的に用いる外科的長期間補助免疫化学療法は、三富らの成績(結腸・直腸癌の治癒切除症例に対するPSKによる免疫化学療法のRrandomized

表3 CIPトライアルを成功させるための留意項目

1. 対象症例の選択に宿主要因を配慮
PPD 反応, N(+), 根治切除, PS 0,1
2. 必要かつ十分な症例数
効果の差(13%)の推定, $\alpha : 0.05, 1-\beta : 0.8$
3. 群間バランス確保のための dynamic randomization
FAX と computer によるセンター割付方式
4. Compliance 向上の工夫と追跡 system の強化
症例ごとの定期連絡, 最小限の報告項目, computer の活用, 専任のデータ manager

表4 臨床試験のデザイン, 施行, 解析における基本的問題集

1. データの質的管理方法
すべての症例を最終報告に含めること, 研究終了時点のアセスメント
2. 登録された全症例を集計に用いること
不適格症例, 治療開始前の死亡脱落, 追跡期間ごとの症例分布, 追跡不能症例数
3. 最終評価時点で評価不能例が15%を超えないこと
15%の内訳は追跡不能, 早期死亡(手術死), プロトコール違反, データの記載漏れなど
20%を超えるとその研究は企画上で問題となる
4. 確率化比較試験の評価は選択基準に違反した症例以外のすべての症例を用いて生存状況を比較すること
5. 標本の大きさは臨床上有意味な効果の存在を立証するか, またはそれを否定するに足る症例数であること
真の治療差に対する信頼限界, 差を見いだすための検出力
効果不明(判定不能)と無効の区別
6. 目標症例数が達成されたか?
症例集積状況のむら, 集積を中止するに至った過程, 中間解析の実施回数
7. 有効性の主張
特別な場合を除き, 特定の対照群をおいた明らかな比較がなされること。対照の症例が確率化割付けをされていないときは, それらの症例の特性を詳細に記載して, 実験群症例と比較すること
有効症例と無効症例の間の生存時間の比較は有効性を確立するものではない
抗腫瘍効果に関する結論を引き出すが, 治療の有効性に関する結論を出しえない第II相試験の報告には, 対照群を必要としない
8. データの適切な保存
この研究で得られた結論をほかの症例にあてはめることは慎重に
9. それなりの知識のある研究者が, その論文のデータを利用できれば, 解析を再現できるように統計的な解析方法を詳細に示すこと

Simon, R., Wittes, R.E. : Methodologic guidelines for reports of clinical trials. Cancer Treat. Rep. 69 : 1-3, 1985 より引用

ら運営・解析・結果の解釈・発表(報告)に至る一連のシステム化されたものがほとんどなく, 1990年代に入ってそのようなシステム化の重要性が認識されるようになってきた。この分野におけるわが国の遅れは15年近くもあるといわれているが, 最近になって, ようやく前述の厚生省下山班のJCOGや, 財団のproject coordinating systemなど, 癌の治療効果の評価に向けての努力がなされるようになってきた。そして, データならびに結果の客観性と普遍性を確保するためのGCP (good clinical practice) の遵守や, CRO (contract research organization) への管理・運営業務の委託など, 新しい試験方法の開発もなされて

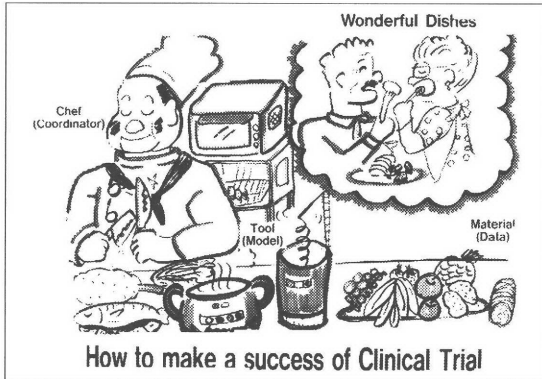


図4

Controlled Study. 癌と化学療法 16(6) : 2241-2249, 1989) の confirmative study として目下結腸癌を対象に進行中である(結腸癌 PSK 研究 : CIP 研究)。特にこの研究は, 胃癌における SIP 研究と同様に, 厳密な protocol とデータの質的向上を目標として管理・運営されており, 症例の集積も終了して, 近々全症例が3年を経過した中間報告がなされる予定である。

このような well controlled study におけるいま一つのメリットは, 無症候生存期間や生存期間などのエンドポイントによる治療効果の評価のみならず, PSK 治療の有効性と関連する諸要因の影響についても評価可能なことである。たとえば, CEA など腫瘍マーカーの予後との関係(表1)や, 原発巣・転移巣の遺伝子解析ならびに免疫組織学的検索を行って, PSK の作用機序の解明に資することが可能となる(表2)。

これまで, わが国における臨床試験は, アメリカの SWOG や欧州の EORCT のような, 企画か

いる。

一方、癌治療における informed consent や告知、さらに quality of life の問題など、全人的患者のケアの必要性が倫理面から重視されるようになり、それらはとかく臨床試験の遂行上マイナス要因ともなりかねない。しかし、臨床試験のもつ客観的比較性の特徴は、目下のところこれに代わる方法がなく、患者と医師の信頼関係の絆のもとの円滑な運営が期待されている。

われわれは、SIP あるいは CIP 研究を成功させるために、表 3 のような努力をした。図 4 にみられるように、おいしい料理をつくるには、新鮮なそして良質な材料を仕入れ、それに研ぎ澄まされた包丁や各種の料理機器、さらにそれらをうまく coordinate する料理人の三つが揃うことが肝心である。臨床試験もこの料理づくりとまったく

同じで、新鮮かつ良質なデータを収集し、臨床試験を十分に理解した経験豊富な coordinator が最適の統計モデルを駆使し解析してこそ、初期の目的に叶った解析結果が得られるのである。

R. Simon らは“臨床試験成績の報告方法に関するガイドライン”と題して、11年前の1985年に、表 4 のような 9 項目にわたる臨床試験実施上の注意事項を示している。このガイドラインからみて、現在われわれが行っている研究は果たして何点くらいであろうか、常に反省する必要がある。

以上、surgical adjuvant therapy において私が経験した効果的な治療法について歴史的に展望し、最近の臨床試験の動向とそれにまつわる問題点について言及した。なお、癌の生存時間研究と stoma rehabilitation については、紙面の都合で次号に譲ることにする。