

## 研究の分類・属性

外科系その他

## 研究の概要

肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、皮膚がんなどの難治性悪性腫瘍に対する標準治療の開発や確立をめざして、これらの疾患に対する多施設共同研究を推進・支援し、科学的評価を行うことを目的とする。難治性悪性腫瘍の治療成績の向上には、新しい発想に基づく画期的な治療法の実用化や多施設共同による研究体制の構築が必須といえる。このような研究から最大限の可能性・成果を引き出すための方法論と研究推進・支援体制の確立はきわめて重要な課題である。具体的な研究項目として、以下の項目を研究課題に掲げそれぞれの分野において、研究責任者を配置した。また代表者（奥坂）はこれらの研究課題の総括および考察を行うこととする。

- (1) 進行肝胆膵がんの治療法の実用化に関する研究（研究責任者：奥坂拓志）
- (2) 胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究（研究責任者：小西大）
- (3) 皮膚悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究（研究責任者：山崎直也）

### (1) 進行肝胆膵がんの治療法の実用化に関する研究

進行肝胆膵がんを対象とした新しい非切除療法について、主に早期試験を中心とした多施設共同臨床試験を実施し、その有効性及び安全性を評価する。進行肝がん、胆道がん、膵がんに対してはソラフェニブ、ゲムシタビンとシスプラチン、ゲムシタビンが、それぞれの標準治療薬として位置付けられているが、これらの標準治療薬に我が国で開発された S-1 や動注化学療法などを併用、または単独で用いることにより、新治療としての有効性と安全性を明らかにし、将来の大規模試験実施のための基礎データを蓄積する。また、神経内分泌がんは希少な疾患であるため、これまで臨床試験もほとんど行われていないため、多施設で協力して試験を実施するためのデータを蓄積し、多施設共同臨床試験へと発展させる。

### (2) 胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究

胆道がん切除例の 5 年生存率は 40%前後と満足のものではないが、切除後補助化学療法としてエビデンスレベルの高い研究成果は世界的にみてもいまだ報告されていない。進行胆道がんの第Ⅱ相試験にて高い奏効割合を示した S-1 においては、胆道がん切除後補助療法としても効果が期待されており、その有用性を確認する研究が胆道がん補助療法の標準治療確立に必須である。研究方法として胆道がん切除術は一般的に侵襲が高く、切除後の患者状態は他のがん種と比較し、特殊なものであると考えられることから、まず安全性確認試験を実施した。胆道がん（肝内胆管がん、肝外胆管がん、胆嚢がん、乳頭部がん）にて肉眼的根治切除が行われた症例を対象に、術後 S-1（4 週投与、2 週休薬）を 6 ヶ月間行ない、評価基準として治療完遂（実投与量/予定投与量が 75%以上）の割合を 70%と設定した。9 か月で 33 例が登録され、治療完遂割合は 82%であった。これにより胆道がん補助療法として S-1 の安全性は確認された。現時点では手術単独が標準であるため、次ステップとして手術単独群との無作為比較第 3 相試験を JCOG study として行い、胆道がん補助療法の標準治療確立を目指す。

### (3) 皮膚悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究

皮膚悪性腫瘍においても将来の大規模比較試験において検証されることが期待される新治療についての早期試験を多施設で実施しその有効性及び安全性を評価することは本研究班の大きな目的である。悪性黒色腫は人種間で異なった疫学的特徴を持つため特に肢端黒子型黒色腫や粘膜原発悪性黒色腫の多い日本人の実情に即した診断・治療方法の開発を行う。まず四肢原発悪性黒色腫のセンチネルリンパ節転移陽性例を対象に、所属リンパ節郭清範囲を統一することを目

的とした臨床試験の基盤となるデータを集める。根治切除不能 stageIII 及び stageIV 有棘細胞がんに対する化学療法は最近 20 年あまり新たなエビデンスの構築がなされていない。悪性黒色腫を除く皮膚悪性腫瘍を対象とした化学療法の臨床試験において、第 III 相試験が行われたことは国際的にみても一度もないことから、本研究班においてもまず第 II 相試験を計画し、有効性の検証をめざす。血管肉腫は悪性黒色腫以上に高い悪性度を持ち、また真皮浸潤を起こした乳房外 Paget 病は皮膚付属器腺がんであり高率に所属リンパ節転移を生じ予後不良となる。これら 2 種類の稀少がんには現在病期分類さえない状態である。これらの腫瘍については研究期間の早期に、エビデンスのないまま実臨床で行われている治療の有用性について後ろ向きに調査を行うことによって予後因子を解析し、病期分類を提案したい。多くの皮膚悪性腫瘍において科学的根拠に基づいて系統的治療を行うためのエビデンス作りに着手する必要がある。

## 研究経費

28,800 千円

## 研究班の組織

奥坂拓志	国立がん研究センター中央病院肝胆腫瘍科 副科長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究(総括)
東 健	神戸大学医学部・消化器内科教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
穴井 洋	奈良県立医科大学放射線医学教室・講師	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
新槇 剛	静岡県立静岡がんセンター・画像診断科医長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
飯島 誠	獨協医科大学内科学（消化器）・准教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
井岡達也	大阪府立成人病センター・検診部消化器検診科副部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
井口東郎	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・臨床研究センター長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
池田公史	国立がん研究センター東病院・副科長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
石井 浩	公益財団法人がん研究会有明病院・消化器内科ペプチドワクチン療法担当副部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院・准教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
稲葉吉隆	愛知県がんセンター中央病院・部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
大川伸一	神奈川県立がんセンター・消化器内科統括部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
大村卓味	JA北海道厚生連札幌厚生病院・主任部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
金子周一	金沢大学医薬保健研究域医学系・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究

河田則文	大阪市立大学大学院医学研究科・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
木田光広	北里大学医学部消化器内科学・講師	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
工藤正俊	近畿大学医学部・消化器内科教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
小島康志	国立国際医療研究センター・消化器科医員	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
酒井 元	済生会宇都宮病院・消化器内科医員	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
佐野圭二	帝京大学医学部・外科学講座教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
杉本理恵	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター・消化器肝胆膵内科医長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
鈴木康之	香川大学医学部・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
早田哲郎	福岡大学病院・准教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
田中克明	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
土山寿志	石川県立中央病院・医長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
中森正二	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター・統括診療部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
長瀬通隆	自治医科大学臨床腫瘍部・講師	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
菱沼正一	栃木県立がんセンター・副病院長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
平岡 伸介	国立がん研究センター研究所・分子病理分野ユニット長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
古瀬純司	杏林大学医学部内科学腫瘍内科・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究

細川 歩	富山大学附属病院第三内科・講師	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
真口宏介	手稲溪仁会病院・消化器病センター長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
峯 徹哉	東海大学医学部・消化器内科教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
森安史典	東京医科大学内科学第四講座・主任教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
安居幸一郎	京都府立医科大学・准教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
矢永勝彦	東京慈恵会医科大学・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
山口研成	埼玉県立がんセンター・消化器内科副部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
山口武人	千葉県がんセンター・診療部長	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
山本和秀	岡山大学大学院医歯薬総合研究科 消化器・肝臓内科学・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
横須賀 収	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学・教授	進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究
小西 大	国立がん研究センター東病院・科長兼副院長	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究
杉山 政則	杏林大学医学部・教授	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究
島田 和明	国立がん研究センター中央病院・医長	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究
斎浦 明夫	がん研究会有明病院・部長	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究
坂本 裕彦	埼玉県立がんセンター・科長兼部長	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究

山本 雅一	東京女子医科大学・主任教授	胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究
山崎直也	科長	悪性黒色腫の新しい診療体系確立のための診断治療技術の開発
大塚藤男	教授	日本人の疫学的特徴に基づいた皮膚悪性腫瘍の診断治療法の開発
清原祥夫	科部長	Sentinel node navigation surgeryを利用した悪性黒色腫の局所制御法の開発
宇原久	准教授	皮膚悪性腫瘍に対する新しい薬物療法開発のための基礎的研究
藤田知信	助教	悪性黒色腫細胞に対する免疫応答の解明とそれに基づく免疫療法の開発
山本明史	教授	新しい診断機器を用いた皮膚悪性腫瘍の正確な病期診断と新しい治療法の開発

## 研究の目的と到達目標及び実績要点

### (1) 進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究

#### 全期間

(目的と到達目標) :

進行肝胆膵がんを対象とした新しい非切除療法について、主に早期試験を中心とした多施設共同臨床試験を実施し、その有効性及び安全性を評価する。進行肝がん、胆道がん、膵がんに対してはソラフェニブ、ゲムシタビンとシスプラチン、ゲムシタビンが、それぞれの標準治療薬として位置付けられているが、これらの標準治療薬に我が国で開発されたS-1や動注化学療法などを併用、または単独で用いることにより、新治療としての有効性と安全性を明らかにし、将来の大規模試験実施のための基礎データを蓄積する。また、神経内分泌がんは希少な疾患であるため、これまで臨床試験もほとんど行われていないため、多施設で協力して試験を実施するためのデータを蓄積し、多施設共同臨床試験へと発展させる。

#### 第1年次

(到達目標)

##### 1 肝がん :

- (1) 「進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法の第Ⅰ相試験」の最終解析を実施し、「進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独療法のランダム化第Ⅱ相試験」を開始する。
- (2) 「進行肝がんに対するS1とシスプラチン動注併用療法の第Ⅰ相試験」の登録を行い、推奨用量を決定する。

##### 2 胆道がん :

- (1) 「肝内胆管がんに対するシスプラチン動注療法の第Ⅱ相試験」の追跡調査を完了し、最終解析を実施する。
- (2) 「切除不能進行胆道がんにおけるゲムシタビン、シスプラチンおよびS-1の併用療法(GCS療法)の第Ⅰ相臨床試験」を開始する。

### 3 膵がん/神経内分泌腫瘍：

(1)「低分化型神経内分泌がんに対するイリノテカン+シスプラチン併用療法の第 II 相試験」の実現可能性を探索するため、多施設共同観察研究を実施する。

(年次評価時点の実績要点)

「ソラフェニブとシスプラチン動注併用療法の第 I 相試験」に最終解析を実施し、決定した推奨用量に基づいて、「進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独療法のランダム化第 II 相試験」を開始した。「進行肝がんに対する S1 とシスプラチン動注併用療法の第 I 相試験」の登録を完了し、推奨用量を決定した。「肝内胆管がんに対するシスプラチン動注療法の第 II 相試験」の追跡調査を終了し、最終解析を実施した。「切除不能進行胆道がんにおけるゲムシタビン、シスプラチンおよび S-1 の併用療法 (GCS 療法) の第 I 相臨床試験」の登録を開始した。「低分化型神経内分泌がんについての多施設共同観察研究」を実施。289 例の症例を集積し、本疾患の患者背景や治療成績を明らかにした。

### (2) 胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究

全期間

(目的と到達目標)：

胆道がんに対する S-1 による切除後補助療法の安全性を確認後、無作為比較第 3 相試験にて胆道がん切除後の標準的補助療法を確立する。

第 1 年次

(到達目標)

- 1 補助療法としての S-1 の安全性確認試験を遂行する。
- 2 全登録例の補助療法終了後、直ちに治療完遂割合にて安全性を確認する。
- 3 S-1 群と手術単独群の無作為比較第 3 相試験を計画立案する

(年次評価時点の実績要点)

安全性確認試験にて 33 例を登録。治療完遂割合は 27/33 (82%) であり、期待完遂割合を上回ったため安全性が確認された。

### (3)皮膚悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究

全期間

(目的と到達目標)：

わが国に多い下肢原発悪性黒色腫の鼠径センチネルリンパ節転移例を対象にリンパ節郭清の予後因子としての意義、また骨盤内リンパ節郭清を行う場合の条件を明らかにするための臨床試験の基盤となるデータを集積する。上肢原発悪性黒色腫についても同様に腋窩センチネルリンパ節転移例を対象に腋窩リンパ節内の郭清範囲決定の条件を明らかにするためのデータを集積する。その上で、リンパ節郭清手術の標準化をめざした臨床試験を計画する。悪性黒色腫のステージ IV 症例に対する局所治療として、肝転移に対するシスプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法は、我々の蓄積した症例を対象とした retrospective study において延命効果が期待できるため、これを前向き試験として実施することを目標とする。根治手術不能 stage III 及び stage IV 有棘細胞がんを対象に新たな薬物療法の第 II 相試験を計画する。血管肉腫、乳房外 Paget 病は、いまだに病期分類さえなされていない。これら 2 種類の腫瘍に対しては後向き研究によって生物学的 behavior や予後因子を明らかにし、情報発信していくことから始めたい。

第 1 年次

(到達目標)

- 1 悪性黒色腫の外科的治療、特にセンチネルリンパ節転移陽性例を対象とした所属リンパ節郭清の現状について多施設の協力を得て調査を行う。
- 2 悪性黒色腫肝転移に対するシスプラチンを用いた肝動脈化学塞栓療法(TACE)の治療成績を後ろ向きに調査する。

3 進行期有棘細胞がん、血管肉腫、乳房外 Paget 病 に対する化学療法について、研究班参加施設において後ろ向きに調査を行い、また文献的な考察によって新たな治療法として効果の期待できるものを見つけだす。

(年次評価時点の実績要点)

今年度は上記 3 つの到達目標に達することができたと考えている。

## 研究成果と考察

### (1) 進行肝胆膵がんの治療法の開発に関する研究

#### 第 1 年次評価時点

##### 1 肝がん

- (1) 進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独療法のランダム化第 II 相試験
  - 進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法の第 I 相試験の結果より推奨用量はソラフェニブが 800 mg/日、シスプラチンは 65 mg/m<sup>2</sup>と決定され、また、奏効割合は 20%、病勢コントロール割合は 85%であった。この結果に基づき「進行肝がんに対するソラフェニブとシスプラチン動注併用療法とソラフェニブ単独療法のランダム化第 II 相試験」を計画し、2011 年 6 月より登録を開始している。本研究は世界標準治療であるソラフェニブに我が国で開発されてきた動注療法を併用することにより新しい標準療法が確立することをめざしており、その成果が期待される。
- (2) 進行肝がんに対する S1 とシスプラチン動注併用療法の第 I 相試験
  - ソラフェニブ不応あるいは不耐と判断された進行肝細胞がん症例を対象に、レベル 1 に 3 例、レベル 2 に 3 例、レベル 3 に 7 例 (1 例不適格) が登録された (登録期間 2010 年 2 月から 2011 年 6 月)。DLT の発現は認めず、レベル 3 (S1 80mg/日、シスプラチン 65mg/m<sup>2</sup>) が推奨用量として決定された。12 例中 2 例 (17%) に奏効例が得られている。

##### 2 胆道がん:

- (1) 肝内胆管がんに対するシスプラチン動注療法の第 II 相試験
  - 切除不能・再発肝内胆管がん患者を対象に 35 例が登録され、本年追跡期間を終了し、最終解析を実施した。抗腫瘍効果は PR6 例、SD15 例、PD14 例であり、奏効率は 17.1%であった。無増悪生存期間中央値は 100 日、生存期間中央値は 330 日であった。
  - 本研究の成績は進行肝内胆管がんに対して一定の効果を示したが、現在の標準治療とされるゲムシタビン+シスプラチン併用療法の有効性 (奏効率 19.5%、無増悪生存期間中央値 5.8 月、生存期間中央値 11.2 月; Okusaka et al. Brit J Cancer, 2010) には及ばなかった。
- (2) 切除不能進行胆道がんにおけるゲムシタビン、シスプラチンおよび S-1 の併用療法 (GCS 療法) の第 I 相臨床試験
  - 切除不能進行胆道がん症例を対象に 2011 年 9 月より登録を開始し、DLT の発現状況を観察中である。
  - 厚労科研がん臨床研究事業「切除不能胆道がんに対する治療法の確立に関する研究 (主任研究者: 奥坂拓志)」において、「進行胆道がんを対象としたゲムシタビン+シスプラチン併用療法 (GC 療法) とゲムシタビン+S-1 併用療法 (GS 療法) の第 III 相比較試験」を予定し計画を進めているが、本第 I 相試験で検討中のレジメンはこの第 III 相試験後の新たな試験治療群となる可能性があり、引き続き着実に研究を進めていく予定である。

##### 3 膵がん/神経内分泌腫瘍:

- (1) 低分化型神経内分泌がん (PDNEC) に対する全身化学療法の治療成績に関する多施設共同観察研究
  - 今回は全国 23 施設が参加し、最近 10 年間に診断された消化器 (消化管・肝胆膵領域原発を含む) 低分化型神経内分泌がん患者 289 症例を治療成績情報の収集を実施した。このうち本疾患に我が国で汎用されているイリノテカン+シスプラチン併用療法 (IP) と国際標準療法と考えられているエトポシド+シスプラチン併用療法 (EP) のどちらかの治療をうけた 206 症例を対象を絞って解析を行った。多変量解析にて有意な予後因子は、PS (0-1 vs. 2) と原発臓器 (消化管 vs. 肝胆膵) であった。肝胆膵原発のみで IP (18 例) と EP (34 例) の成績を比較すると、奏効率 (39% vs. 12%, p=0.034)、無増悪生存期間 (中央値 4.4 月 vs. 3.7 月, p=0.056)、生存期間 (中央値 10.1 月 vs. 6.9 月, p=0.05) とともに IP の良好な傾向が認められた。

消化器低分化型神経内分泌腫瘍にこのような観察研究はこれまでに世界的にも報告がなく、今後の治療開発においても貴重な基礎データとなる重要な研究と考えられる。また、肝胆膵原発低分化型神経内分泌腫瘍に対して IP は良好な成績を示しており、前向き試験にてその位置づけを検証すべきと考えられた。

## (2) 胆道がん切除後補助療法の標準治療確立に関する研究

### 第1年次評価時点

#### 1 胆道がん根治切除症例に対する S-1 による補助化学療法の安全性確認試験

予定登録期間は1.5年であったが、2010年6月より登録を開始し、9か月で33例が登録された。男女比28/5、平均年齢65.4歳、肝内胆管がん4例、肝外胆管がん16例、胆嚢がん5例、乳頭部がん8例、stageIB7例、II20例、III6例であった。33例中24週のプロトコール治療完了例は25例(76%)であり、治療中止例8例の内訳は、再発4例、有害事象関連患者拒否3例、有害事象による中止1例であった。

75%以上の治療完遂割合は27/33(82%, 95%CI:64.5-93.0%)であり、期待完遂割合を上回った。また Relative dose intensity は91.1%であった。Grade3以上の有害事象としては好中球減少が18%に認められたが、その他は5%以下であり、Grade4は治療中絞扼性腸閉塞を併発した症例であったが、研究治療との因果関係はなかった。また最終登録から1年経過時の追跡調査では1年生存率87.7%と良好な結果を示している。

#### 2 胆道がん根治切除例に対する S-1 群と手術単独群の無作為比較第3相試験 (JCOGstudy)

1の結果より胆道がん補助療法としてS-1(4週投与、2週休薬)の安全性は確認されたため、現在研究方法にて記載した方法をベースに第3相試験のプロトコールを作成中である。

## (3) 皮膚悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究

### 第1年次評価時点

#### 1)悪性黒色腫センチネルリンパ節転移陽性例の所属リンパ節郭清について

①鼠径センチネルリンパ節転移陽性の場合：研究協力施設14施設の98例について調査した。観察期間は少なくとも術後4年間を経過している症例とした。鼠径リンパ節郭清のみ行われた症例は54例、鼠径骨盤内リンパ節郭清が行われた症例は44例であった。鼠径リンパ節郭清施行の54例中骨盤内リンパ節に転移が出現したものは4例(7.4%)であった。鼠径骨盤内リンパ節郭清施行44例中骨盤内リンパ節転移があったのは7例(16%)であった。このことから鼠径センチネルリンパ節転移例の骨盤内リンパ節転移頻度は11/98例(11.2%)であり、欧米において文献的に報告されている頻度とほぼ一致した。骨盤内リンパ節転移のリスク因子としては原発巣のtumor thickness >2mm(あるいはこれに加えて潰瘍あり)、鼠径リンパ節転移個数3個以上、Cloquetリンパ節転移陽性、術前リンパシンチグラフィで骨盤内へのリンパ流のある場合、などが挙げられる。

②腋窩センチネルリンパ節転移陽性の場合：国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科における9年間の腋窩センチネルリンパ節転移陽性例22例について後ろ向きに調査した。センチネルリンパ節転移の位置は全例でレベルI、非センチネルリンパ節転移は1例(全体の4.5%)、リンパ節郭清後の腋窩の領域再発は1例(全体の4.5%)であった。腋窩リンパ節郭清範囲をレベルI-IIとするかI-IIIとするかは議論の分かれるところである。今回得られた結果から積極的にレベルIIIまでの郭清が必要とする根拠は乏しいと考えられるが今後多施設を対象に調査をすすめていく。

③悪性黒色腫肝転移に対するシスプラチンを用いた肝動脈塞栓療法(TACE)について：悪性黒色腫は全身化学療法の効果の期待できない腫瘍であるためstageIV症例であっても局所治療の適応となることが多い。肝転移も同様であるが特にぶどう膜原発悪性黒色腫は非常に高率に肝のみに初回治療がおこるため、TACEのよい適応である。悪性黒色腫肝転移の予後はおよそ4-6か月といわれているが、国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科でTACEを行い5年以上の観察期間を経過したぶどう膜原発悪性黒色腫20例の後ろ向き調査では1年生存率75%、2年生存率40%生存期間の中央値23か月と非常に良好であり、今後前向き臨床試験を検討する材料としたい。

#### 2)有棘細胞がんに対するセンチネルリンパ節生検について

皮膚科領域では悪性黒色腫と同様 non melanoma skin cancer に対するセンチネルリンパ節生検の有用性について議論されることが多く、Merkel細胞がんがその対象となることが多いがわが国においてこの腫瘍は非常に頻度が低い。有棘細胞がんは3大皮膚がんのひとつであるが、かつての悪性黒色腫のように予防的リンパ節郭清という考え方はないため手術の低侵襲化という意味でのセンチネルリンパ節生検の適応はない。ただし有棘細胞がんの転移形式はほぼ100%リンパ行性であるため、積極的に初期のリンパ節転移を診断するという目的でのセンチネルリンパ節生検と、予後改善



ために sentinel lymph node navigation surgery を利用するという考え方は成り立つ。対象となる症例数は少ないと考えられるが、次年度に向かって前向き臨床試験の実現の可能性を探っていく。

### 3) 頭部原発血管肉腫に対するパクリタキセルを用いた術前術後補助化学療法について

皮膚原発の血管肉腫には発生母地別にいくつかのタイプがあるが高齢者の頭皮に発生するものは血管肉腫として典型的で症例数も多い。血管肉腫そのものの予後は非常に悪く全体として5年生存率は10%台である。血管肉腫には病期分類が存在しないので、血管肉腫全体の治療成績を改善させるためには頭皮に発生した直径5cmを超えるがリンパ節転移や遠隔転移のないグループに注目し、術前術後に補助的に化学療法を行う方法を計画していく予定である。昨年度で終了した「がん研究開発費：21分指-7-⑥悪性黒色腫に対する新しい診療体系の確立に関する研究」班の取り組みとして、厚生労働省の募集した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望」に日本臨床腫瘍学会、日本皮膚悪性腫瘍学会ともに公知申請した「血管肉腫に対する weekly パクリタキセル」療法が本年10月31日付けで保険適応となったことからこの治療法の開発はさらに実現の可能性が高まったと考えている。次年度に向けてプロトコール作成に取り掛かる予定である。

### 4) 進行期乳房外 Paget 病、進行期有棘細胞がんに対する全身化学療法について

分担研究施設、研究協力施設から進行期乳房外 Paget 病に対する S-1/docetaxel 併用化学療法、進行期有棘細胞がんに対する S-1 療法の有効例の提示がなされた。次年度に向けてプロトコール作成に取り掛かる予定である。また、いずれの腫瘍も遠隔転移例に対する標準治療が存在しないのが現状であり、ひとつでもエビデンスを創出し新しい治療の開発につなげることや皮膚悪性腫瘍の診療ガイドライン作成、改訂の際の根拠とすることが必要である。

## 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更基準を厳しく設けて、試験参加による不利益は最小化する。また、「臨床試験に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- ① 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- ② すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- ③ データの取扱上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティ

を確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

## 本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

<奥坂小班>

1. Iwasa S, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Nakchi K, Mitusnaga S, Kondo S, Hagihara A, Shimizu S, Satake M, Arai Y. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(6):770-775.

<小西小班>

1. Kobayashi S, Konishi M, Kato Y, Gotohda N, Takahashi S, Kinoshita T, Kojima M. Surgical Outcomes of Multicentric Adenocarcinomas of the Biliary Tract. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(9): 1079-1085.
2. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T. A Preoperative Predictive Scoring System for Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. World J Surg, 2011, 35(12): 2747-2755.
3. Sakamoto Y, Nara S, Hata S, Yamamoto Y, Esaki M, Shimada K, Kosuge T. Prognosis of patients undergoing hepatectomy for solitary hepatocellular carcinoma originating in the caudate lobe. Surgery, 2011, 150(5): 59-967.

4. Sakamoto Y, Yamamoto Y, Hata S, Nara S, Esaki M, Sano T, Shimada K, Kosuge T. Analysis of Risk Factors for Delayed Gastric Emptying (DGE) after 387 Pancreaticoduodenectomies with Usage of 70 Stapled Reconstructions. *J Gastrointest Surg*, 2011, 15(10): 1789-1797.
5. Hata S, Sakamoto Y, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Shimada K, Kosuge T. Prognostic Impact of Postoperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011, Epub ahead of print.
6. Yamamoto Y, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Nara S, Kosuge T. Preoperative identification of intraoperative blood loss of more than 1,500 mL during elective hepatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, Epub ahead of print.
7. Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas*, 2011, 40(3): 464-468.
8. Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, Katagiri S, Chen IP, Ota T, Yamamoto M. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma with marked enhancement on arterial-phase computed tomography reflects favorable surgical outcomes. *J Surg Oncol*, 2011, 104(2): 130-139 .
9. Yamamoto M, Ariizumi S. Surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today*, 2011, 41(7): 896-902.
10. Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N, Koga R, Seki M, Hiki N, Yamada K, Natori T, Yamaguchi T. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am J Surg*. 2011 Feb;201(2):203-8.

<山崎小班>

1. Iizuka A, Komiyama M, Tai S, Oshita C, Kurusu A, Kume A, Ozawa K, Nakamura Y, Ashizawa T, Yamamoto A, Yamazaki N, Yoshikawa S, Kiyohara Y, Yamaguchi K, Akiyama Y ; Identification of cytomegalovirus (CMV)pp65 antigen-specific human monoclonal antibodies using single B cell-based antibody gene cloning from melanoma patients. *Immunol Lett*, 2011, 135: 64-73.
2. Noro S, Yamazaki N, Nakanishi Y, Yamamoto A, Sasajima Y, Kawana S ; Clinicopathological significance of sentinel node biopsy in Japanese patients with cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol*, 2011, 38: 76-83.
3. Nakamura Y, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Maruyama H, Fujisawa Y, Kawachi Y, Otsuka F. Facial nerve morbidity following facial nerve preservation surgery for the treatment of skin cancer of the head and neck. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011, in press
4. Fujisawa Y, Nakamura Y, Kawachi Y, Otsuka F. A custom-made, low-cost intraoperative fluorescence navigation system with indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in skin cancer. *Dermatology*, 2011, 222: 261-8.
5. Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, Furuta J, Kawachi Y, Otsuka F. Intraoperative mapping with isosulfan blue of lymphatic leakage during inguinal lymph node dissection (ILND) for skin cancer for the prevention of postoperative lymphocele. *Journal of surgical oncology*, 2011, 104: 657-660.
6. Nagaoka T, Nakamura A, Okutani H, Kiyohara Y, Sota T. A possible melanoma discrimination index based on hyperspectral data: a pilot study. *Skin Research and Technology*, 2011, in press.
7. Namikawa K, Yamazaki N. Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green fluorescence for cutaneous melanoma. *Eur J Dermatol*, 2011, 21: 184-190.
8. Namikawa K, Yamazaki N, Nakai Y, Ihn H, Tomita Y, Uhara H, Takenouchi T, Kiyohara Y, Moroi Y, Yamamoto Y, Otsuka F, Kamiya H, Iizuka H, Hatta N, Kadono T. Prediction of Additional Lymph Node Positivity and Clinical Outcome of Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma: A Multi-institutional Study of 450 Patients in Japan. *J Dermatol*, 2011, in press.
9. Itakura E, Uhara H. Malignant melanoma in Star of the Giants (Kyojin no Hoshi). *Lancet Oncol* 12, 525, 2011 Koga, H., Saida, T., Uhara, H. Key point in dermoscopic differentiation between early nail apparatus melanoma and benign longitudinal melanonychia. *J Dermatol*, 2011, 38: 45-52.
10. Saida T, Koga H, Goto Y, Uhara H. Characteristic distribution of melanin columns in the cornified layer of acquired acral nevus: an important clue for histopathologic differentiation from early acral melanoma. *Am J Dermatopathol*, 2011, 33: 468-473.
11. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J*

Dermatol, 2011, 38: 25-34.

12. Uhara H, Kamijo F, Okuyama R, Saida T. Open pores with plugs in porokeratosis clearly visualized with the dermoscopic furrow ink test: report of 3 cases. Arch Dermatol, 2011, 147: 866-868.
13. Uhara H, Yamazaki N, Takata M, Inoue Y, Sakakibara A, Nakamura Y, Suehiro K, Yamamoto A, Kamo R, Mochida K, Takenaka H, Yamashita T, Takenouchi T, Yoshikawa S, Takahashi A, Uehara J, Kawai M, Iwata H, Kadono T, Kai Y, Watanabe S, Murata S, Ikeda T, Fukamizu H, Tanaka T, Hatta N, Saida T. Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma. J Dermatol, 2011. (on line)

(学会発表)

<奥坂小班>

1. Yamaguchi T, Machida N, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, Nishina T, Tobimatsu K, Ishido K, Furuse J, Boku N. (General Poster Session B) Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. (Abstract #274) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
2. Shiba S, Morizane C, Ueno H, Kondo S, Yamaguchi T, Ikeda M, Shimada K, Kosuge T, Hiraoka S, Okusaka T. (General Poster Session B) Pancreatic neuroendocrine tumors: 20 years' experience of 100 patients at a single center. (Abstract #179) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
3. Terazawa T, Kondo S, Morizane C, Yamaguchi T, Shimizu S, Mitusnaga S, Ikeda M, Ueno H, Okusaka T. (General Poster Session B) Transarterial infusion chemotherapy with cisplatin plus S-1 for treating hepatocellular carcinoma: Results of a phase I trial. (Abstract #357) American Society of Clinical Oncology, The 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO-GI), Jan 19-21, 2012, San Francisco, CA, U.S.A.
4. 山口智宏、奥坂拓志、近藤俊輔、森実千種、上野秀樹、清水 怜、光永修一、仲地耕平、池田公史。 進行肝細胞癌におけるソラフェニブ早期無効例と長期投与可能例との比較。(セッション1 分子標的治療が有効であった症例)。第3回日本肝がん分子標的治療研究会 2011年1月15日。 於：下関市。
5. Shiba S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Kosuge T, Shimada K, Yamaguchi T, Hiraoka N. (一般口演 肝胆膵がん(3) 膵がん② その他) One hundred cases of pancreatic endocrine tumors: 20 years of experience at a single center. (03-013) 日本臨床腫瘍学会学術集会。 2011年7月21日-23日。 於：横浜市
6. Terashima T, Morizane C, Kondo S, Ueno H, Ikeda M, Saito Y, Shimada Y, Kushima R, Hiraoka N, Kanai Y, Okusaka T. (一般口演) Extra-pulmonary neuroendocrine tumors: An institutional experience of 337 patients at the National Cancer Center Hospital in Japan. (02-103) 日本臨床腫瘍学会学術集会。 2011年7月21日-23日。 於：横浜市
7. Okusaka T. (Session IV: Hepatobiliary tumors) Treatment algorithms for HCC Japanese perspective. World Congress on Gastrointestinal Cancer: Asian Perspective, August 26-27, 2001, Seoul, South Korea.

<小西小班>

1. Konishi M, Nakachi K. Feasibility Study of S-1 in Resected Biliary Tract Cancer. Asia Pacific HPBA Congress 2011 Sept 27-30 2011, Melbourne.
2. Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. The Society for Surgery of the Alimentary Tract, 52nd Annual Meeting, May6-10,2011, Chicago, IL, U.S.A.
3. Yamamoto M. Liver resection combined with IVC graft replacement. A-PHPBA2011 Sept 27-30 2011, Melbourne.
4. Yamamoto M. Central hepatectomy using Glissonean pedicle transection method. A-PHPBA2011 Sept 27-30 2011, Melbourne.

<山崎小班>

1. Yamazaki N, Tsutsumida A, Namikawa K, Kiyohara Y. The significance of micrometastases in sentinel nodes in Japanese melanoma patients. (Poster Session), XXIst International Pigment Cell Conference, September 21-24, Bordeaux, France.
2. Fujisawa Y, Nakamura Y, Kawachi Y, Otsuka F. A handmade, low-cost intraoperative fluorescence navigation system with indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in skin cancer. 41<sup>st</sup> Annual ESDR Meeting, 7-10 September 2011, Barcelona, Spain.
3. Maeda M, Sakiyama M, Furuta J, Tajima S, Otsuka F. RASSF1A, a melanoma suppressor gene, is also methylated in melanocytic nevi. 41<sup>st</sup> Annual ESDR Meeting, 7-10 September 2011, Barcelona,

Spain.

4. Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, Kawachi Y, Otsuka F. Intraoperative mapping with isosulfan blue of lymphatic leakage at the time of inguinal lymph node dissection for skin cancer for the prevention of postoperative lymphocele: a single institutional analysis. 7<sup>th</sup> EADO Congress, 20-23 June 2011, Nantes, France.
5. Kiyohara Y, Ogata D, Nakajima M. Real-time Tissue Elastography is useful for detecting lymph-node metastases in melanoma. 2011 iPCC; 21th International Pigment Cell Conference, Sep. 21-24, 2011, Bordeaux, France
6. Kawakami Y, Nishio H, Kawase Y, Yaguchi T, Ohizumi A, Noji S, Umezawa K, Fujita T. Role of IL6 / IL8-NF-kB axis in the immunosuppression and resistance to immunotherapy SITC Society for Immunotherapy of Cancer 26<sup>th</sup> Annual meeting, November 4-6, 2011, North Bethesda, MA, U.S.A.
7. Tsujikawa T, Yaguchi T, Kobayashi A, Ueda R, Tsukamoto N, Fujita T, Nakano N, Shimada T, Yanagisawa A, Kawakami Y. Involvement of CCL22/CCR4 in lymph node metastasis of human head and neck cancer via increasing invasion ability. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October 3-5, Nagoya
8. Nishio H, Yaguchi T, Sumimoto H, Umezawa K, Fujita T, Iwata T, Fujii T, Aoki D, Kawakami Y. Constitutively activated NF-kB pathway induces immunosuppression in human ovarian cancer. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, October 3-5, Nagoya

(書籍)

<小西小班>

1. 小西大、Ⅲ-B 胆道癌 3.術後補助療法のエビデンスと今後の展望、大津敦、古瀬純司、中川和彦、徳田裕、南博信、畠清彦、田村和夫、E B M がん化学療法・分子標的治療法、中外医学社、東京、2010年、138-140
2. 小西大、第4章肝胆膵編 1.診断と治療 4.肝外胆管癌、中郡聡夫、木下平、齋藤典男、西村光世、消化器外科の基本手術手技、中外医学社、東京、2010年、223-225

<山崎小班>

1. 山崎直也、黒岡定浩、緒方 大. 代表的なリンパ節郭清術. 斎田俊明、宮地良樹、清水宏編. 1冊でわかる皮膚がん. 文光堂、東京、2011、69-79.
2. 山崎直也. 悪性黒色腫 外科療法の実際. 1)原発巣の切除法. 斎田俊明、宮地良樹、清水宏編、1冊でわかる皮膚がん. 文光堂、東京、2011、237-241.
3. 清原祥夫、Ⅱ.神経外胚葉系悪性腫瘍1 悪性黒色腫 5 治療の実際 ③外科療法の実際 2) センチネルリンパ節生検、斎田俊明、宮地良樹、清水宏編、1冊でわかる皮膚がん、文光堂、東京、2011、241-245
4. 宇原 久. 皮膚がんの画像診断、有棘細胞癌、温熱性紅斑と thermal keratosis、Vimentin-positive SCC、悪性黒色腫の遠隔転移巣の切除、抗がん剤の奏効率と生存期間、斎田俊明、宮地良樹、清水 宏編、1冊でわかる皮膚がん、文光堂、東京、2011、pp32-34, 161-172, 175-176, 265, 267-268