

研究室紹介



国際医療センター 呼吸器内科  
小林 国彦



我々の研究室は、肺癌に対する分子標的治療薬であるゲフィチニブの安全かつ有効なテーラーメイド治療の開発を、臨床研究を中心に行ってきた。肺癌細胞のEGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異を高感度かつ迅速に検出するシステムを用いて、PS (performance status) 不良なEGFR 遺伝子変異陽性肺癌へのゲフィチニブの臨床的効果を第II相試験で証明した。発表した論文は (J Clin Oncol 2009;27:1394), 聖ラザロ (キリストにより復活した聖人) 研究と呼ばれている (図1)。この結果、これまで化学療法の対象とならなかったPS不良な高齢者であっても、EGFR 遺伝子変異陽性であれば治療を行い得ることが明らかとなった。寝たきり状態で入院した患者が、治療を行うことにより自力で歩いて退院することが可能になったのである。この業績により、日本肺癌学会肺癌治療ガイドラインのみならず、米国NCCNガイドライン、英国NICEのPS不良の進行非小細胞肺癌の記載を変更させた。

さらに、PS良好なEGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象

とした、化学療法先行 vs. ゲフィチニブ先行を比較する第III相試験を遂行し、ゲフィチニブを第一選択薬にしたほうが無増悪生存期間を改善することを示し (図2), 世界的にも大きなインパクトを与えることに成功した (N Engl J Med 2010;362:2380)。この業績も上記ガイドラインのPS良好の進行非小細胞肺癌の記載の改訂につながった。

現在、我々は、ゲフィチニブと抗がん剤同時併用 (カルボプラチン+ペメトレキセド) の可能性を探っている。今後は、EGFR 遺伝子変異だけでなく、EML4-ALKも含めて肺癌の遺伝子解析に基づいたテーラーメイド治療の開発を行いたい。そのために次世代高速シーケンサーを用いた肺癌遺伝子の網羅的解析法の確立に全力を傾注する予定である。また、抗がん剤併用療法の開発も行っている。非小細胞肺癌既治療例に対し、隔週投薬ドセタキセル/TS-1併用療法が安全かつ有効な治療法であることを第I/II相試験で見いだした (Br J Cancer 2012;107:1474)。現在、第III相試験を行っているところである。

VOLUME 27 · NUMBER 9 · MARCH 20 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

## The “Lazarus Response” in Treatment-Naïve, Poor Performance Status Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Mutation

Corey J. Langer, Thoracic Oncology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

図1.

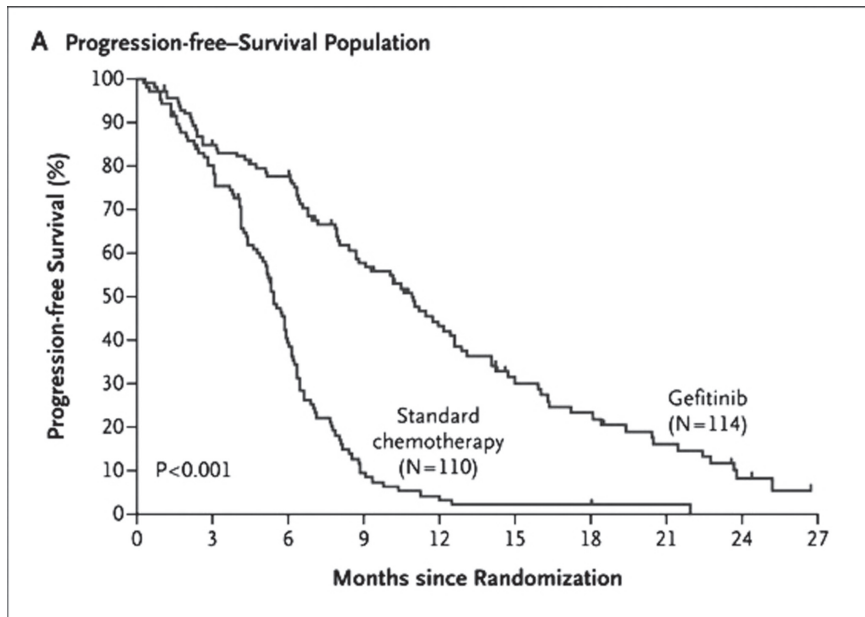


図 2.

一方、全肺癌患者さんの85%は救えないのが現状である。緩和医療の研究・教育と臨床にも注力している。緩和医療学会暫定指導医の部長の下、緩和医療学会認定の取得を医局員は目指している。研究面では、新規のオピオイド貼付剤の開発に寄与した。さらに、患者QoL研究において、国内で唯一、欧州EORTC QoLグループに参画し、スピリチュアリティを測定する研究を行っている(EORTC QLQ-SWB36)。

以上のように、肺癌の積極治療のみならず緩和医療も大切にする肺癌診療を行っている診療科である。昨年度の診療実績は、化学療法単独443名、放射線化学療法109例、放射線単独174例(多くは緩和目的)を扱い、学術的な業績や診療規模は国内有数のレベルである。一方、国際医療センターで発症する肺感染症、間質性肺炎、閉塞性肺疾患なども扱い一般呼吸器内科の診療も行っている。最近、薬剤性肺炎とMUC4遺伝子の関係を萩原教授が見いだした。これが臨床的に正しいかを検討する臨床試験を行う予定である。MUC4遺伝子の役割が明らかとなれば、間質性肺炎の診療に大きく寄与する可能性がある。

さらに、我々の診療科の特徴にもう1つ挙げられるものがある。それはお母さん医師の活躍である。現在、医員数10名のうち非常勤I類の女性医師が2名勤務している。これは医局が医師の勤務管理を行っているためで、問題となる超過勤務など劣悪な労働条件はない。女性医師であっても、十分に働ける環境が存在する。

#### 主要論文

1) Kobayashi K, Morita S, Shimonagayoshi M,

Kobayashi M, Fujiki Y, Uchida Y, Yamaguchi K. Effects of socioeconomic factors and cancer survivors' worries on their quality of life (QOL) in Japan. *Psychooncology* 2008;17(6):606-11.

- 2) Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, Okinaga S, Nagashima M, Oizumi S, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 2010;126(3):651-5.
- 3) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009 Jul 1;15(13):4493-8.
- 4) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K; North East Japan Gefitinib Study Group. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 Mar 20;27(9):1394-400.
- 5) Kobayashi K, Morita S, Shimonagayoshi M, Kobayashi M, Fujiki Y, Uchida Y, Yamaguchi K.

- Effects of socioeconomic factors and cancer survivors' worries on their quality of life (QOL) in Japan. *Psychooncology* 2008 Jun;17(6):606-11.
- 6) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- 7) Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol* 2011 Aug;6(8):1413-7.
- 8) Ishikawa R, Okano T, Koyama N, Kaga A, Utsugi H, Mio T, Daito H, Maeno Y, Uchida Y, Nagai Y, Murayama Y, Kotajima F, Sakaguchi H, Kobayashi K. Successful treatment of carcinomatous meningitis with erlotinib and whole brain radiotherapy. *Ann Cancer Res Ther* 2012;20(2):58-62.
- 9) Komiyama K, Kobayashi K, Minezaki S, Kotajima F, Sutani A, Kasai T, Mori K, Hoshi E, Takayanagi N, Koyama S, Eguchi K, Nakayama M, Kikuchi K. Phase I/II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (KRSG-0601). *Br J Cancer* 2012 Oct 23;107(9):1474-80.
- 10) Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol* 2013 Mar;8(1):27-33.