

(CFU)の平均値は、TMC 207 群のほうがプラセボ群に比べ速やかに低下した。培養陰転の見られた患者と見られなかった患者ともに、TMC 207 の平均血漿中濃度は 600 ng/mL (*in vitro* 試験における有効濃度)を超えており、治療効果と TMC 207 の血中濃度に関連性は認められなかった。

安全性に関しては両群ともに消化器、感覚器、呼吸器、循環器、精神神経系に関連する有害事象の多くは軽度～中等度であり、悪心のみが TMC 207 群でプラセボ群よりも有意に高頻度に認められた (TMC 群：26% 対プラセボ群：

4%,  $P=0.04$ )。以上の結果から 8 週間という短い期間の試験ではあったが、TMC 207 の臨床試験から結核菌の ATP 合成酵素は結核治療の標的となり得ることが確認され、さらに TMC 207 が多剤耐性結核菌に対しても有効かつ安全な治療薬になり得ることが示された。

現在 TMC 207 以外にも、結核菌の細胞壁脂質成分であるミコール酸の生合成の阻害と菌体タンパク質の合成を阻害する OPC-67683 など、作用機序の異なる幾つかの新規抗結核薬も臨床試験に達している。今後最大の課題は、

いかにして多剤耐性結核を含む既存の肺結核と HIV 合併結核を効果的かつ短期間に治療するかであり、TMC 207 を含めた次世代の結核標準併用化学療法の確立が期待される。

- 1) Suchindran S. *et al.*, *PLoS One*, 4, e 5561 (2009).
- 2) Corbett E. L. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 163, 1009-1021 (2003).
- 3) Andries K. *et al.*, *Science*, 307, 223-227 (2005).
- 4) Haagsmma A. C. *et al.*, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 53, 1290-1292 (2009).
- 5) Diacon A. H. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 360, 2397-2405 (2009).

(独)国立病院機構東名古屋病院  
臨床検査部研究員

## F 医療薬科学

北田徳昭 Noriaki KITADA

### 末梢循環腫瘍細胞は転移性乳がん治療の予測マーカーとなるのか？

がん治療におけるバイオマーカーの探索は、がん治療の有効性及び安全性を確立する上で重要である。これまでに様々なバイオマーカーが明らかにされてきたが、近年その1つに末梢循環腫瘍細胞 (CTC) が注目されている。CTC は乳がんや前立腺がん、肺がん等の患者の循環血液中に存在する。CTC の測定は我が国においてははまだ保険適応となっていないが、米国では既にごん治療の奏効性を予測できる検査として承認されている。

最近 Liu らは、CTC 数あるいは画像検査とがんの病勢進行との関連を明らかにすることを目的として、前向き研究の結果を報告した。<sup>1)</sup> 対象は、画像評価可能な転移性乳がんの治療を開始する患者とし、CTC 数を継続して測定し

た。採血は治療開始時及び治療開始後 3~4 週間隔で実施し、血液 7.5 mL 中に CTC 数が 5 個以上存在するかどうかをカットオフとした。臨床的なアウトカムは 9~12 週間隔で画像検査により評価した。対象は、CTC 数と画像検査もしくは無病生存期間 (PFS) との検討では、それぞれ 68 名もしくは 74 名であり、このうち CTC 数が 5 個以上の患者はそれぞれ 43 名もしくは 47 名であった。平均フォローアップ期間は 13.3 か月であった。

これらの患者において CTC 数と画像検査による病勢進行の把握に関連が認められ、画像検査時、画像検査 3~5 週間前及び 7~9 週間前における CTC 数 5 個未満の患者に対する 5 個以上の患者の病勢進行のオッズ比は、それぞれ

6.3, 3.1 及び 4.9 であった。また、治療法 (化学療法もしくは内分泌療法) による層別解析でも同様の結果が得られた。さらに CTC 数 5 個以上の患者では、治療開始から 3~5 週間及び 7~9 週間の時点における PFS が 5 個未満の患者よりも短くなっていた (それぞれ 3.1 vs. 5.1 か月及び 2.5 vs. 6.7 か月)。したがって、CTC 数と画像検査の適用は従来の画像検査のみよりも、病勢進行を確実に捉えることが可能であると結論づけられた。

一方、Giorgi らも同様に、転移性乳がんにおいて、<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG) 陽電子放射断層撮影 (PET) (FDG-PET)/コンピュータ断層撮影法 (CT) を用い、後ろ向き研究による CTC 数と治療効果の関連を報告している。<sup>2)</sup>

彼らは、新規に治療を開始した115名の転移性乳がん患者を対象に、治療開始時及び治療中の9～12週間に血液中CTC数の測定とFDG-PET/CT スキャンを実施した。評価が可能であった102名の患者の平均全生存期間は14か月(範囲, 1～41か月)であった。治療中のCTC数は68名(67%)においてFDG-PET/CTによる効果判定と相関が認められた。単変量解析では、CTC数5個未満及びFDG-PET/CTにより治療効果ありと判定された患者で、全生存が良好(それぞれ $p < 0.001$ 及び $p =$

0.001)であった。また、多変量解析ではCTC数が全生存期間に対し重要な因子( $p = 0.004$ )と考えられた。今後、前向き研究を行うことで、費用対効果についても検討する必要があると考察している。

このように、CTCと画像診断との関連を示す結果が報告されたが、CTCのバイオマーカーとしての妥当性が今後も明らかにされるであろう。また、CTC数と画像診断との併用は、画像検査による放射線による曝露の機会を減少させるのみでなく、早期に治療効果の判定を可能にする。さらに、

CTC数は有意な日内変動が認められないとされており、<sup>3)</sup> 安定したバイオマーカーとしてとらえることができる。今後、CTCが乳がん、前立腺がんのみならず、他のがん腫においても治療効果あるいは予後を予測するためのマーカーとしての有用性が検討されることを期待したい。

- 1) Liu M. C. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 27, 5153-5159 (2009).
- 2) De Giorgi U. *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 27, 3303-3311 (2009).
- 3) Martín M. *et al.*, *Anticancer Res.*, 29, 4185-4187 (2009).

(神戸市立医療センター中央市民病院  
薬剤部主査)

## 医療薬科学

守屋友加 Yuka MORIYA

### 女性において高血圧の要因は何？

女性の高血圧の危険因子として、妊娠や閉経後、肥満、運動不足、偏食等が報告されている。<sup>1)</sup> 近年、過度な飲酒や禁酒、鎮痛薬の使用、葉酸の摂取不足も女性の高血圧の危険因子になると報告されたが、<sup>2)</sup> これらのなかで食事や生活習慣の改善により予防可能な因子の組み合わせは明確ではない。最近米国の成人女性を対象に、食事やその他の生活習慣と、将来の高血圧の発症との関係を検討した大規模前向きコホート研究が報告されたので紹介したい。<sup>3)</sup>

その研究はNurses' Health Study IIと呼ばれ、116,671人の女性看護師が登録された。このうち、ベースラインとした1991年において食事についての情報が不明、高血圧症、降圧薬の使用、収縮期血圧が120 mmHgまたは拡張期血圧が80 mmHgを超える血

圧、糖尿病、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、高コレステロール血症、がんと診断された人を除く83,882人(27～44歳)について解析した。ベースライン時の平均年齢は36歳、BMI(body mass index)は23.7 kg/m<sup>2</sup>であった。14年後の2005年、対象被験者の約15%にあたる12,319人に高血圧が発症し、その発症を防ぐ6種的生活習慣因子が明らかとなった。

そこで、①BMI 25未満、②30分以上の運動、③健康的な食生活(高タンパク質、高脂質を抑えた野菜や果物を中心とした食事)、④少量の飲酒(1日10g以下(約コップ1杯))、⑤少ない鎮痛剤の使用(1週間1回未満)、⑥葉酸の補給(1日400 $\mu$ g以上)を低リスクの生活習慣因子と定義し、高血圧を発症しなかった人が因子を幾つ満たしていたかを検討した。な

お、解析時に年齢、喫煙歴の有無、経口避妊薬服用の有無、人種、家族の高血圧既往歴を交絡因子として調整した。

その結果、女性の高血圧の発症に対し最も強力な危険因子はBMIであった。BMIが23未満の人(35,985人のうち高血圧発症者は2,107人)と比較して、30以上の人(11,240人のうち高血圧発症者は4,076人)では調整ハザード比(HR)が4.70(95% CI, 4.45～4.96)であり、高血圧を発症した人のうち40%は肥満(BMI 25以上)が、50%はBMI 23以上であった。

次に、上述した6種の低リスクの生活習慣因子の実践が高血圧の発症抑制にどの程度関与しているかについて、HRと人口寄与危険度(population attributable risk (PAR))；仮に低リスクの生活習