米国における Medical Oncology と 最近のトピックス

Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

Takao OHNUMA

Medical Oncology という日本には未だ確立されていない専門分野, その成り立ちと役割それに Medical Oncology の分野から二三最近のトピックスに触れてみたい。

1. アメリカの医療体系の変遷

Medical Oncologist の立場も大幅に変化しつつあるがアメリカの全医療体系も変貌をとげつつある (図1)¹⁾。1960年代迄のアメリカの医療体系は日本も同じであろうが個々の医師がばらばらに開業して患者を診ており入院治療の必要な患者は自分の関連病院に入院させ治療を行っていた。診断治療に手の掛かった割合によって医師が患者に医療費の請求をする。患者はそれに対して自費又は保険で支払うというやり方であった。人命は金銭に換えられずという思想が普及しており医療費はあまり問題になっていなかった時代である。

1980年代になると個々の病院は医学部と組んで“メディカルセンター”となり第一線の緊急病院から難治な病気を扱う大学病院まで縦の繋がりが出来てきた。医療のシステムは個人から Multispeciality などグループでの開業と変わった。また1980年代になると医療費が国民総生産量 (Gross domestic product) の10%を越え医療費の高騰が国会で問題となってきた。医療費削減のため各地に HMO (Healthcare Maintenance Organization) が発足し DRG (Disease related grouping) により医療費の支払が始められた。これが現在の体系である。

2000年代のアメリカの医療体系を予測するとすれば医療管理会社 (Managed care company) が医療体系の中心になるようである。医療管理会社は企業または個人と年間契約を結びその医療を引受る。医師は医療管理会社に雇われるかあるいは年間いくらかという形で契約を結び医療管理会社が送ってよこす患者の治療を行なう。大学病院または大病院は医療管理会社と有利な条件で契約を結ぶため小さい病院の買収又は他病院との連合をおこない所謂 Healthcare system を作り上げる。医療管理会社がつぎつぎと発足すると患者獲得というかシェア競争がおこり医療低下の圧力がかかるというシナリオ

である。更に医療費削減のため医療管理会社は一般医を Gate Keeper として専門医に送る患者を screen するため専門医の数が今ほど必要としなくなることが予測される。この為専門医養成のための residency program も大幅に減少してきている。又もうひとつ注目しなければならないのは医療管理会社が症状に応じた検査治療のガイドラインを作り医師に強制をすることがもう始まっていることである。これは医者側にも問題があって、例えば甲状腺に腫瘍の触れる患者がきたとすると医師はどうするか。ある医師は Cytomel などの甲状腺ホルモン剤を処方して2か月後に来るようにというかも知れない。ある医師は甲状腺機能を調べたりヨード scan や sonogram を指示するだろうし、またある医師は同僚の外科医に患者を送り open biopsy を依頼するかも知れない。いまの診断治療は医師の自由裁断に任せられているので医師によってアプローチがまちまちなのである。医療管理会社のガイドラインは何か。医療費の最も安くまず診断を下せる Fine needle aspiration biopsy である。

将来内科の医師はガイドラインの入っているポケット型コンピューターのキーを押しながら検査治療をするという時代のくることが杞憂される。

当マウントサイナイ病院もこのような時代の流れに例外ではない。各地の病院を買収または提携を行ないつつあり現在マウントサイナイ医療システムと言われているもの自身約一万床を持ち1992年度の退院数は20万人を越している (図2)¹⁾。

2. Medical Oncology の成り立ちと役割

Medical Oncologist とは癌について特殊な教育を受けた癌専門の内科医と定義出来る²⁾。1971年に American Board of Internal Medicine の subspeciality として Medical Oncology が出来たがその後7,500人以上の Medical Oncologist が認証されている。

Multimodality treatment が癌治療の中心となった現在 Medical Oncologist の役割は大きい。Medical Oncologist は他の部門の Specialist と提携をと

	1960s	1980s	2000s
Unit	Hospital	Medical Center	Health care system
System	Unstructured	Alliance	Managed
	Independent	Networking	Competition
Payment	Indemnity	Mixed (insurence, HMO, PPO)	Managed care company
	Charge based /per diem	DRG	Capitation Direct contract
Cost	Disinterest	Emerging focus on cost	Strong influence on cost and delivery
Physicians practice style	Solo	Group	Contract/employee

図 1 Changing American Healthcare Delivery System (modified from Ref 1.)

<u>Manhattan</u>	<u>Westchester</u>	
Mount Sinai Hospital	Phelps Hospital	<u>Long term care facility</u>
Beth Israel Hospital	<u>Orange</u>	Jewish Home (Manhattan)
North General Hospital	Aren Hill Hospital	Jewish Home (Queens)
<u>Queens</u>	<u>New Jersey</u>	Sarah Laurence Home
Elmhurst Hospital	Englewood Hospital	Arden Hill Home
Queens Hospital	<u>Florida</u>	
Astoria General Hospital	St Mary's Hosptial	
Parkway Hospital		
<u>Bronx</u>		
Bronx VA Hospital		

Total acute care hospital number 12, Total bed 9,952, total discharge ('92) 209,865

図 2 Mount Sinai Healthcare System (modified from Ref 1.)

りながら癌患者を縦にすなわち診断から治療を通じ全治あるいは死亡まで責任をとって診てやらなければならない(図3)。Medical Oncologist に要求されることは

(a) 各種の癌の病態生理に暁通していること。

(b) 化学療法で完治可能(curable)癌³⁾が病体を一時緩和するにとどまる(subcurable)癌⁴⁾かあるいは化学療法無効(precurable)の癌⁵⁾かの決定をする能力を持っていること、従って最新の化学療法の知識及び副作用の治療に暁通していること。従って

(c) 患者に対する責任として:

(i) 手術療法または放射線療法のタイミングをきめること、完治が可能かあるいは palliative な治療にとどまるかの決定をすること、もし完治が可能なら積極的に治療する、そうでなければ患者の quality of life を第一に考えること。

(ii) 患者, X線写真, 病理標本など直接調べ理論的な治療のプランをつくること。

(iii) 各々の癌について最新の化学療法に通じていること。又 oncologic emergency 及び抗癌剤副作用の最新の治療法に通じていること。

(iv) 癌予防についての知識があり患者を教育できること(たとえば禁煙等)。

(v) すべての Medical Oncologist の診療室が研究の場であること。

(vi) Medical Oncologist は治療の法則⁶⁾, 癌の告知のもたらす結果, DNR (Do not resusitate) 指示について精通していること, 等があげられよう²⁾。

図 3 Interactions between Medical Oncologist and other Specialists
(modified from Ref 2.)

3. 臨床家が行なう基礎及び臨床研究の問題点と今後の行方

臨床で癌の治療に携わりながら研究を進めている人が少なくなっているといわれてから久しい。癌の治らなかった昔は癌の治療に携わっている医者は皆癌研究者であった。臨床で観察したことを実験室に持ってかえて同定し実験室で得た知識を患者に応用するといった行き方である。ところが固型癌に有効な抗癌剤が次々と開発された今 Medical oncologist として開業して十分に生活してゆける。しかも外来中心の医療が強制される今日入院患者は一般に重症で回診に時間が掛かる。しかも入院患者のカルテには毎日入院の必要性検査投薬の正当性を記載しなければならない。又保険の申請用紙も種類が増えて記入に時間が掛かる。そのようなことで診療に費やす時間が大幅に増えた。それに加えて研究費の獲得が年々困難となり研究に従事する Clinical oncologist の数が減ってしまった。アメリカでの医療厚生関係の研究費の伸びを調べてみると1979年の71億3千3百万ドルから11年後の1989年には2百5億2千5百万ドルとほぼ3倍に増えている。しかしインフレ分を差し引くと1989年の研究費は1979年の constant dollar で百7億3千5百万ドルとわずか50%の増加に過ぎない⁷⁾。特に1965年を境として国家からの研究費の割合が次第に減ってきているのに気づく⁷⁾。それに加え Ph. D. に比べ M. D. の NIH 研究費の獲得の割合が年々低下しており1989年には総研究数の64%は Ph. D. の手に入り M. D. は26%を確保したにとどまった(図4⁸⁾)。このことは診療の片手間に研究を進める時代が去ったことを物語ってい

図 4 Numbers of all Types NIH Research Grant Awards according to the Degree of the P1
(modified from Ref 8.)

る。

この現状を愁いて打開策が色々提案されている。Frei and Freireich によれば Clinical cancer investigator (CCI) は三つのグループに分けられるという⁹⁾。すなわち basic CCI (bCCI), medical oncologist としてトレーニングを終えた時点で基礎医学研究の道を選んだ人達; clinically oriented CCI (cCCI), 患者を診ながら基礎医学にも興味をもち基礎医学所見を患者にあてはめようあるいは臨床材料を使って基礎的所見を見いだそうとしている人々つまり日本でいえば午前患者の

診療に使い午後研究室の実験台の前で過ごすといった大学病院の医局にいる先生がたに当たる人；practicing full time CCI (pCCI), 100%患者の診療に従事していながら研究に興味を持ち臨床治験のプロトコールに自分の患者をいれプロトコールに従って治療を進めている人々である。bCC や pCCI はそれぞれの領域の専門家として信頼され安定した収入を得ているが問題は cCCI である。こういう人達は臨床にも基礎の分野にも秀でていなければならない。しかも臨床基礎の両部門で知見手技とも急速に進歩している現在その膨大な知識を消化応用していくに大変な努力を必要とする。もしかするとその両面で中途半端になりかねない。一方この分野での研究は applied science という形となりがちで全くの基礎研究と比べ軽視されがちでそれが NCI の grant の授与の割合の低下という形で現われている。この現状を打開するため Frei らは cCCI の為の NCI grant の別枠を作るべきだと提案している。cCCI が基礎研究者を臨床の教室に招いて共同で仕事をすることも提案されている¹⁰⁾。

cCCI がやらねばならぬ仕事として医療費の削減の問題がある。医療費の支払元が政府中心になると政府の支払規準に民間が右ならえをし医療を施した後に医療費の支払が拒絶されるケースが多くみられるようになった。これは Medical Oncology の分野でも例外ではない。例えば乳癌の新しい治療法として大量化学療法・自家骨髄移植が盛んに行なわれているが Medicare, Medicaid といった政府医療基金からの支払は勿論保険会社からも正当の治療法でないとして支払拒絶されることが多い¹¹⁾。これは一例につき6万ドルから10万ドルという費用が問題となっており国家の研究費で治療法が適切なものかどうか早期に決めてるべきだという陳情が連邦議会になされている。

4. Medical Oncology における最近のトピックス

1) 新しい化学療法剤

ここ一、二年に沢山の抗癌剤が開発されたり許可になったりした。

Pentostatin (Deoxycoformycin, Nipent) は適応症が Hairy cell leukemia ということで発売許可になったが adenosine deaminase 阻害剤で CLL, Mycosis fungoides, acute T-cell leukemia など各種のリンパ球系の悪性疾患に効果が認められている。

Fludarabin (2-Fluoro-vidarabine, Fludara) は抗ウイルス剤である vidarabine (arabinosyladenine, ara-A) の fluorinated analog である。適応症は refractory CLL であるが Lymphoma など B-cell 由来の悪性疾患に効く。

Cladribine (Clorodeoxyadenosine, Leustatin) も又 Hairy cell leukemia, refractory CLL に有効な薬剤である。以上の三つの新薬はいずれも purine analog である。Purine analog の研究は 6-mercaptopurine, 6-thioguanine が開発されてから30年になるがもう Purine 系の analog の開発は意味がないとされていたのでこれらの新しい抗癌剤の発見は大きな意味があろう。

Taxol (Paclitaxel) は常緑樹 *Taxus brevifolia* の幹から抽出したアルカロイドで tubulin から microtubules の assembly を昂進し、そのため細胞分裂を押さえる。Taxol は卵巣癌乳癌に有効で特に卵巣癌では Taxol/cisplatin 併用が Cyclophosphamide/cisplatin にかわって first line の化学療法となりつつある。Taxol は cisplatin 耐性の頭頸部癌にも有効で Taxol の頭頸部癌化学療法での位置付けが待たれる。

Idarubicin (Idamycin) は Daunorubicin の analog であるが ara-C/Daunorubicin と ara-C/Idarubicin の acute myelocytic leukemia (AML) に対する無作為比較治験で ara-C/Idarubicin の方が寛解率生存率共よく AML 治療の First line regimen となった。

Hexamethymelamine (altretamine, Hexalen) は cisplatin 耐性卵巣癌の二次療法につかわれるが Taxol 出現のため今のところ影が薄い。

Vinorelbine (Navelbine) は新しい半合成 vinca alkaloid で非小細胞肺癌の治療では cisplatin との併用で vindesine-cisplatin に劣らない好成績が出ている。また乳癌の治療では vinorelbin-doxorubicin が非常に有効であることが認められた。Vinorelbine は Treatment IND program で手に入る。

Suramin は家畜の寄生虫駆除剤として昔から使われていたが最近 FGF, EGF, PDGF, NGF, ILGF 等の Growth factor を抑制することがわかり脚光を浴びている制癌剤で前立腺癌に効いている。

All-trans retinoic acid (TRA) が Acute promyelocytic leukemia (APL) に特異的に効くことがまず中国から発表になり話題をよんだ。APL cell は t (15; 17) translocation があることが知られているが、この translocation が chromosome 17上の retinoic acid receptor α (RARA) gene 及び chromosome 15上の PML gene と隣接させこれが fusion specie である PML/RARA mRNA を生産する。これが APL の発現及び TRA sensitivity に関係があることがわかってきた¹²⁾。TRA による APL の寛解期間は一般に短く寛解期間を延長することに焦点が合わされている。

IL2 (aldesleukin, Proleukin) は T-cell growth factor と言われたものであるが色々の immuno-regulatory 作用があることがわかってきた。適応症は腎癌である。寛解をみた患者で長期の生存者もあるが寛解率 15% と未だ満足のいくものではない。副作用として全身浮腫と低血圧をおこす Capillary leak syndrome が知られており注意する。

その他 Erythropoietin (Epogen, Procrit), Filgrastim (G-CSF, Neupogen), Sergramostim (GM-CSF, Leukine), Ondansetron (Zofran) など化学療法剤の副作用を軽減する薬剤, 癌の骨転移による疼痛減のための Strontium-89 (Metastron) などの発売許可が下りた。

最近臨床治験されているもののうち興味をもたれるのは Angiogenesis inhibitor で Fumagillin analog である TNP-470 (AGM-1470), Upjohn compound といわれる CC-1065 の analog である Adozelesin, Carzesin, Bizelesin 等が挙げられる。

2) 頭頸部癌の寛解導入化学療法

ここで頭頸部癌の寛解導入化学療法について言及しておきたい。1980年の前半に寛解導入化学療法を外科手術と放射線療法に付け加えた群とそうでない群とを比べる大掛かりな無作為比較治験が行なわれたがその結果は全く期待に反するものとなった。すなわち両群とも無病生存率も全く同じであり化学療法の有効性を証明することができなかった。その後何年かは頭頸部癌の寛解導入化学療法がすっかり下火になってしまったことは否めない。それでも二、三新しいことがみつかった。寛解導入化学療法で転移率が少なくなること, 化学療法に効く subgroup がみつかったこと, 臓器 (例えば声帯) 保存が出来ること, ある化学療法剤で放射線感作剤 (Radiation sensitizer) としての作用が見つけられたことである。それが最近になって寛解導入化学療法で寛解率生存率上昇したというレポートが現われ化学療法の再認識が行なわれている¹³⁾。

3) G-CSF (or GM-CSF, GM-CSF & IL-3) 及び自家骨髄移植 (ABMT) 又は末梢血幹細胞移植 (PBS-CT) 下での大量化学療法

Bone marrow growth factor や ABMT の普及により化学療法剤の大量投与が行なわれている。白血病, リンパ腫, ホジキン氏病¹⁴⁾, こうがんの癌¹⁵⁾ では寛解率生存率共上昇しているし, 最近では乳癌で盛んに行なわれている。頭頸部癌では動物実験で有効性が報告されている¹⁶⁾ が臨床治験はやっと始められたばかりである。

4) 分子生物学の臨床への登場

最近臨床における分子生物学的知見の増大には目を見張るものがあるが頭頸部癌の分野でも例外ではない。

p53 の mutation は頭頸部癌で早くから報告されている。頭頸部癌のおよそ50%で p53 の mutation が見られる¹⁷⁾。p53 は Tumor suppressor gene として知られており chromosome 17 の short arm に位置している。Abnormal p53 の存在は頭部癌組織の histochemical staining で p51 protein が染まること, 正常口腔粘膜が hyperplastic epithelium, dysplastic epithelium, non-invasive から invasive の squamous carcinoma と変化して行くに従い p51 陽性率が段々高くなっていくこと¹⁸⁾, 頭頸部癌患者では癌組織からはなれた一見正常に見える口腔粘膜でも p53 の発現がみられ¹⁹⁾, 頭頸部癌患者では口腔粘膜全体が発癌侵襲を受けていることを表している。

では残りの50%頭頸部癌患者ではどのような gene の変化が見られるのか。t (11, 14) のみられる B cell lymphoma/CLL では chromosome 11, band q13 に位置する bcl-1 locus の rearrangement がみられるが頭頸部癌患者 23 例中 8 例で bcl-1 の amplification があったという報告がある²⁰⁾。又 int-2 は FGF family に属する gene で MMTV の integrate する locus として知られているが頭頸部癌患者 21 例中 10 例で int-2 の amplification があったと報告されている²¹⁾。

Tumor suppressor gene を調べる方法として LOH (Loss of heterogeneity) analysis が盛んに行なわれているが最近になって頭頸部癌組織 29 例で allelotyping を行なった結果が発表になった²²⁾。この方法は癌組織切片から DNA を抽出し各染色体の p, q arm に対応する microsatellite marker と混ぜて PCR を行なう。コントロールとして末梢血液リンパ球 DNA を使う。各々の PCR product を gel に流し allele の存在を比べるという方法であるが allelic loss は 9p で 72% と一番多く次が 3p, 13q, 17p, 3q の順序で chromosome arm 39 箇所の内 35% 以上の LOH を見たのが 12 箇所にも達している。これは頭頸部癌の発生が multigenetic event であることを示唆している。

Apoptosis 関連遺伝子として bcl-2 が浮かび上がっている。bcl-2 は Apoptosis をおさえるので bcl-2 の発現している癌は化学療法に効かないつまり有害な gene と考えられるのであるが肺癌で bcl-2 expression の有無と患者の予後との関係を調べると bcl-2 陽性の患者では生存率が高いことが示された²³⁾。この理由として bcl-2 陽性の癌細胞の細胞分裂が鈍化しているためと考えられているが今後 bcl-2 をどのように操っていったらよいのかよく考える必要があろう。

5) Chemoprevention

頭頸部癌の発生にタバコとアルコールの影響が明白で

あり禁煙だけで頭頸部癌の75%が未然の防げるという。前癌状態である Leukoplakia がレチノイドで治療でき癌化を防ぐことが出来る。レチノイドは頭頸部癌治療後 second malignancy の予防薬として有効なことも知られた²⁴⁾。現在レチノイドやベータカロチンを使った Chemoprevention trial が大勢の正常人を対象に行なわれているがベータカロチン投与群で肺癌発生率が対象群に比べ有意に多いという報告が最近フィンランドからでている²⁵⁾ので注意を要する。

6) 遺伝子療法

遺伝子療法は手術療法, 放射線療法, 化学療法に続く第4の療法として脚光を浴びている療法であり MHC gene あるいは GM-CSF gene の導入により免疫増加をねらうもの²⁶⁾, oncogenen や growth factor の antisense や ribozyme²⁷⁾ をいれて不活化を狙うもの等色々な行き方が考えられる。我々の研究室で最近 ribozyme を使って多剤耐性遺伝子 mRNA の破壊に成功した²⁸⁾。間もなく癌の臨床に使える遺伝子治療が出てくるものと思われる。

引用文献

- 1) modified from lecture given by Rowe J on March 1, 1994.
- 2) Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, Kufe DN: Principles of medical oncology *In* Cancer Medicine (eds. JF Holland et al) 3rd ed, Lea & Febiger, Philadelphia, London. 1993. pp. 588-597.
- 3) 化学療法のみで50%以上の患者に完全寛解をみる癌と定義した。Choriocarcinoma, acute lymphoblastic leukemia of childhood, Burkitt's tumor, Hodgkin's disease, acute promyelocytic leukemia, large follicular center cell lymphoma および embryonal carcinoma of testis (see ref 2).
- 4) 化学療法で50%以下の患者で完全寛解をみる癌と定義される。Wilms' tumor, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, embryonal rhabdomyosarcoma, small cell carcinoma of lung, squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract, adenocarcinoma of ovary, adenocarcinoma of breast (以上 with regional therapy); acute lymphoblastic leukemia of adulthood, acute myeloid leukemia, hairy cell leukemia (以上 without regional therapy) (see ref 2).
- 5) かつて incurable の癌と思われていたものが今では curable 又は subcurable となった。従っていま incurable とされている癌でも将来 curable になることが予測される。そういう意味で precurable という言葉を使っている (see ref 2).
- 6) Loeb's rules of therapeutics: i) If what you are doing is doing good, Keep doing it; ii) If what you are doing is not doing good, stop doing it; iii) If you don't know what to do, do nothing; iv) Never make the treatment worse than the disease.
- 7) Ahrens EH Jr: The Crisis in Clinical Research, Oxford University Press, New York, Oxford, 1992, p. 72, figs. 6-1 & 6-3.
- 8) modified from Ahrens EH Jr: The Crisis in Clinical Research, Oxford University Press, New York, Oxford, 1992, p. 99, Table 7-7.
- 9) Frei E III and Freireich J: The clinical cancer researcher-still an embattled species. *J Clin Oncol* 11: 1639-1651, 1993.
- 10) For more recent information see News and Comment "Does NIH shortchange clinicians?" *Science* 265: 20, 1994.
- 11) Mahaney FX Jr: Bone marrow transplant for breast cancer: some insurers pay, some insurers don't. *J Natl Cancer Inst* 86: 420-421, 1994; Peters WP and Rogers MC: Variation in approval by insurance companies of coverage for autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *N Engl J Med* 330: 498-500, 1994.
- 12) Miller WH Jr and Dmitrovsky E: Retinoic acid and its rearranged receptor in the treatment of acute promyelocytic leukemia *In* Important Advances in Oncology 1993 (eds, VT DeVita Jr, S Hellman and SA Rosenberg) J. B. Lippincott Co, Philadelphia, 1993, pp. 81-90.
- 13) Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, Jirillo A, Tomio L, Fila G, Fede A, Endrizzi L, Bari M, Sampognaro E, Balli M, Gava A, Pappagallo GL and Fiorentino MV: Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 86: 265-272, 1994; Jacobs C: Head and neck cancer in 1994: a change in the standard of care. *J Natl Cancer Inst* 86: 250-252, 1994.
- 14) Weaver CH, Appelbaum FR, Petersen F, Clift R, Singer J, Press O, Bensinger W, Bianco J, Martin P, Anasetti C, Bodger C, Deeg J, Dony K, Hansen JA, Petersdorf E, Rowley S, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Weiden P and Buckner CD: High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who have received dose-limiting radiation therapy. *J Clin Oncol* 11: 1329-1335, 1993; Petersen FB, Lynch MHE, Clift RA, Appelbaum FR, Sanders JE, Bensinger WI, Beyunes MC, Doney K, Fefer A, Martin P, Storb R, Rowley S, Sullivan KM, Witherspoon R, Weiden P, Thomas ED, Fiser L, Hansen JA and Buckner CD: Autologous marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in untreated first relapse or in second complete remission. *J Clin Oncol* 11: 1353-1360, 1993.
- 15) Broun ER, Nichols CR, Turns M, Williams SD, Lohrer PJ, Roth BJ, Lazarus HM and Einhorn LH: Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 73: 1716-1720, 1994.
- 16) Fujii M, Ohnuma T, Szrajner L, Biller H, Holland JF and Okabe M: Effects of mitomycin-C and etoposide in cell culture and in nude mice: the role of G-CSF mutein. *Cancer Invest* 11: 285-290, 1993.
- 17) Maestro R, Dolcetti R, Gasparotto D, Doglioni C, Pelucchi S, Pelucchi S, Barzan L, Grandi E and Boi-

- occhi M: High frequency of p53 gene alterations associated with protein overexpression in human squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncogene* 7 : 1159-1166, 1992; Ogden GR, Kiddie RA, Lunny DP and Lane DP: Assessment of p53 protein expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. *J Pathol* 166 : 389-394, 1992; Somers KD, Merrick MA, Lopez ME, Incognito LS, Schechter GL and Casey G: Frequent p53 mutations in head and neck cancer. *Cancer Res* 52 : 5997-6000, 1992; Gusterson BA, Anbazhagen R, Warren W, Midely C, Lane DP, O' Hara M, Stamps A, Carter R and Jayatilake H: Expression of p53 in premalignant and malignant squamous epithelium. *Oncogene* 6 : 1785-1789, 1991; Dolcetti R, Doglioni L, Maestro R, Gasparotto D, Barzan L, Pastore A, Romanelli M and Boiocchi M: p53 over-expression is an event in the development of human squamous cell carcinoma of the larynx: genetic and prognostic implications. *Int J Cancer* 52 : 178-182, 1992.
- 18) Shin DM, Kim J, Ro JY, Hittelman J, Roth JA, Hong WK and Hittelman WN: Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 54 : 321-326, 1994; Boyle JO, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban RH, Roa RA, Correo R, Eby YJ, Ruppert M and Sidransky D: The incidence of p53 mutations increases With progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 53 : 4477-4480, 1993.
 - 19) Nees M, Homann N, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C, Schuhmann A and Bosch FX: Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* 53 : 4189-4196, 1993.
 - 20) Berenson JR, Yang J and Mickel RA: Frequent amplification of the bcl-1 locus in head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene* 4 : 1111-1116, 1989.
 - 21) Somers KD, Cartwright SL and Schechter G: Amplification of the int-2 gene in human head and neck squamous cell carcinomas. *Oncogene* 5 : 915-920, 1990.
 - 22) Nawroz H, van der Riet P, Hruban RH, Koch W, Rupert M and Sidransky D: Allelotype of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 54 : 1152-1155, 1994.
 - 23) Pezzella F, Turley H, Kuzu I, Tungekar MF, Dunnill M, Pierce CB, Harris A, Gatter KC and Mason DY: bcl-2 protein in non-small-cell lung carcinoma. *N Engl J Med* 329 : 690-694, 1993.
 - 24) Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, Schantz SP, Kramer AM, Lotan R, Peters LJ, Dimery IW, Brown BW and Goepfert H: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323 : 795-801, 1990; 肺癌では Pastorino U, Infante M, Maioli M, Chiesa G, Buyse M, Firket P, Rosmentz N, Clerici M, Soresi E, Valente M, Belloni PA and Ravasi G: Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 11 : 1216-1222, 1993.
 - 25) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330 : 1029-1035, 1994.
 - 26) Dranoff G, Jaffee EJ, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, Brose K, Jackson V, Hamada H, Pardoll D and Mulligan R: Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific and long-lasting antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 3539-3543, 1993; Nabel GJ, Nabel EG, Yang Z-Y, Fox BA, Plautz GE, Gao X, Huang L, Shu S, Gordon D and Chang AE: Direct gene transfer with DNA-liposome complexes in melanoma: expression, biologic activity and lack of toxicity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 11307-11311, 1993.
 - 27) Ratajczak MZ, Kant JA, Luger SM, Hijjiya N, Zhang J, Zon G and Gewirtz AM: In vivo treatment of human leukemia in a scid mouse model with c-myc antisense oligodeoxynucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 11823-11827, 1992; Kashani-Sabet M, Funato T, Florenes VA, Fodstad O and Scanlon KJ: Suppression of the neoplastic phenotype in vivo by an anti-ras ribozyme. *Cancer Res* 54 : 900-902, 1994.
 - 28) Kobayashi H, Dorai T, Holland JF and Ohnuma T: Reversal of drug sensitivity in multidrug-resistant tumor cells by *MDR1* (*PGY1*) ribozyme. *Cancer Res* 54 : 1271-1275, 1994.