第42回 内科学の展望

1 2 3 4 5

がんの診断と治療はここまで進んだ

3) がんのバイオマーカーと個別化医療

中川 和彦

Key words biomarker, molecular targeted drug, lung cancer, individualized therapy

はじめに

第42回内科学の展望では久々に「がん」をテーマとしたシンポジウムが組まれた。それは内科医の興味ががん薬物療法に向けられ始めたことを意味する。我が国においては、歴史的に臨床腫瘍学は主として外科学の中に包含されてきた。それはもちろん「がん」の治療学の主体が外科学にあったからにほかならない。しかし、21世紀を迎えて従来の殺細胞性抗がん薬の時代から分子標的治療の時代へ変遷するとともに臨床腫瘍学におけるがん薬物療法の重要性が日ごとに増してきている。医学は日進月歩。特にがん薬物療法を担う腫瘍内科学の進歩は目を見張るものがある。

そしてまた、超高齢化社会を迎えた我が国において、がんを診ること、がん患者の終末期を看取ること、がん患者が安心して死んで行ける社会、言い換えれば、がん患者が生きがいを持って社会に貢献しながらしっかりと生きていける

社会を実現することが国家的最重要課題の1つと認識されつつある。

今回のシンポジウムで「がん」が取り上げられたことは、まさに時にかなったできごとではなかったか？「これからの時代は、内科医ががんを診る時代、あるいはがん患者を支える時代なのだ」とシンポジウム全体が告げているように筆者には聞こえた。

1. 臨床試験：それは暗黒の世界を照らす希望の光

アメリカ合衆国初代大統領ジョージ・ワシントンが何の病気で亡くなられたか、ご存知だろうか？サイモン・シンらの著書「代替医療のトリック」によると、難病（気管支喘息？）にかかった大統領は、瀉血によるショック死で死亡したという。治療法を比較することができない暗黒の時代、医学的権威者の考えに従うしかなかったのだ。世界で最初の比較試験はスコット

近畿大学腫瘍内科

The 42nd Scientific Meeting: Perspectives of Internal Medicine; Considerations to treatment and care of cancer by internists in the era of increasing cancer mortality; 3. Current Status of Diagnosis and Treatment of Cancer; 3) Cancer biomarker and individualized therapy.

Kazuhiro Nakagawa: Department of Medical Oncology, Kinki University, Faculty of Medicine, Japan.

図1 壊血病の治療法を発見したジェームズ・リンド

ランド人海軍外科医ジェームズ・リンドによって英国軍艦ソールズベリーの船上で行われた。リンドは航海中に発症した壊血病患者12人を2人ずつ、6つの異なった方法で治療した。その中の1つ、オレンジ2個とレモン1個が毎日与えられた2人の患者だけが一週間以内に完全な症状の消失が認められた。壊血病がビタミンCの欠乏によることなど全く分かっていなかった時代にあっても、2例ずつ12例による世界初の比較試験が問題解決の方策を示したのだ。臨床試験は研究者にとって暗中模索の中であって正しい方向性を示してくれる最善の方策であり、患者にとっては暗黒の世界を照らす希望の光なのだ。

2. 抗がん薬：新薬開発の歴史

がん薬物療法の歴史を振り返ると、その歴史が短いことに驚く。第二次世界大戦中に作り出された毒ガス兵器がその起源というからさらに驚かされる。戦時中の毒ガス研究者が戦後転身して抗がん薬化学療法の基礎研究者となった。だから当たり前の話ではあるが、がん薬物療法の歴史とは第二次世界大戦後の科学や経済の歩みと重なる。

筆者が医者になった1983年とはがん薬物療法の観点からどんな年であったかという、日本でシスプラチンが、米国でエトポシドが承認された年であった。アドリアマイシンやマイトマイシンCは1970年代にすでに承認されていたので、これらの薬剤を組み合わせでこれから固形がんの抗がん薬化学療法の時代が始まるとの期待が高まっていた。血液がんでの大量化学療法の成功に続けとシスプラチンをkey drugとした強力な化学療法レジメンMVP療法（MMC＋vindesine＋cisplatin）に肺がん化学療法打開への期待が託された。しかし、1989年、JCOに発表されたボノミらの比較試験により、その根拠のない期待は儚い夢と化した。最強レジメンMVPは、ほとんど副作用のないカルボプラチン単剤と比較して奏効率では勝るものの（20%vs. 9%）、生存期間では有意に劣っていたのだ（22.7 wks vs. 31.7 wks）。この臨床試験は、肺がん（固形がんはと置き換えてもよいだろう）は強力に叩けば治るものではないことを肺がん研究者に教えてくれた。臨床試験でのネガティブデータは研究者を落胆させるが、間違った研究の方向性を正してくれる。結果、世界は1990年代の新規化合物のマス・スクリーニングの時代に突入することとなる。

図2 米国で承認された抗がん剤 (FDA)

1990年代前半は新規抗がん薬の開発ラッシュの時代でもあり、精度を求めて臨床試験の規模が拡大した。メタ・アナリシスの手法もわずかの臨床効果の差を検出して標準治療を確立するのに役立った。近畿大学医学部第4内科に私が赴任した1997年当時のがん薬物療法を振り返ると、厳しかった現実思わず胸が苦しくなる。このメタ・アナリシスを用いて確立された肺がんに対する標準療法がプラチナ併用療法。「肺がんの初回治療において、腫瘍がもとの半分以上に縮小する確率は30%、症状改善率70%、腫瘍の再増大を抑えられる期間は4カ月、おしなべて2カ月の延命をもたらす。副作用は嘔気、嘔吐、骨髄抑制。シスプラチンを使えば腎障害、手足の痺れ、聴覚障害、パクリタキセルならば脱毛は避けられず、痺れはさらにひどくなり元には戻らない。稀に死に瀕することもある。これまで実施された大規模臨床試験を統

合解析すれば生存期間の延長は統計学的に有意差を認め、肺がん患者に胸を張って薦めることができる」—実に回りくどい説明だ。「プラチナ併用療法」が否定されたら肺がん内科医としての自分自身の存在意義が否定されてしまいそうで、がん薬物療法の現実を、その至らなさを直視することすらできない苦しい時代だった。

3. がん分子標的治療時代の到来と腫瘍内科医の誕生

腫瘍内科医は、そんな暗黒の時代の中から生まれてきたと筆者は思う。それはたまたまだったのか、それとも何らかの必然性があったのか？恐らく、「プラチナ併用療法」の限界を打ち破らなければこの暗黒の時代から抜け出せない。それを可能とするためには、ブラックボックスだらけではあるが、cancer cell biologyに基

肺腺癌/700 mg

抗腫瘍効果

図3 Super Responder：初めての経験

づいた新しいcancer therapyを目指さなければならぬと世界中のcancer researchに携わる研究者が考えた。まさに「がん分子標的治療時代」の幕開けである。日本では、Her2過剰発現乳がんに対するトラスツズマブが2001年4月に、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブが2001年10月に、そして2002年7月に進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブが発売されるに至り、「がん薬物療法」の新しい時代の到来を国民が知ることとなった。1970年代のアメリカ合衆国において、シスプラチンやアドリアマイシンの登場を契機として腫瘍内科医が誕生したように、「がん分子標的治療時代」の到来こそ、21世紀初頭に日本において腫瘍内科医を誕生させたのだ。

4. 肺がん領域から見たがん治療変革の潮流 —第1章EGFR-TKIの登場—

肺がん領域、初の分子標的治療薬として登場したのはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤イレッサ®であった。日本でイレッサの臨床第I相試験が始まった1998年当時の多くの肺がん研究者

の印象はどうだったかという、「シグナルを遮断することでがんが治療できるというのはがん治療の基礎研究の中でのお話であって、現実には起こり得ないことだ、経口抗がん薬による治療など効果が出るはずもなく、まやかしに過ぎない」というものだった。ところが、イレッサの投与量を段階的に増量したある日の症例検討会で、驚くべき現象を目の当たりにすることとなった。確か、大阪市立総合医療センターで治療を受けた女性の患者さんだったと思う。粟粒状の小さな結節病変が両肺野全体に広がっていたのを思い出す。総合医療センターの武田昇司医師がイレッサ投与前とイレッサ投与2週間後の胸部レントゲンをシャカステンに並べて何やら興奮したようで、それでいて自信なげに言う。「どの病変も小さくなっているように見えるんですが、どう思います？」確かに小さくなっているように見える胸部レントゲン写真を囲んで興味津々、皆何を思っで見入っているのか分からない。「元々の病変が小さいからね。レントゲンの撮影条件で小さくなっているようにも見えるものだよ」と筆者は言ったような気がする。臨床研究者は他の研究者の経験には基本的

Primary Cox analysis with covariates
HR<1 implies a lower risk of progression on Gefitinib
ITT population
Cox analysis with covariates

Mok et al. N Engl J Med 361 (10) 2009

図4 無増悪生存期間 (IPASS)

に批判的だ。自分の目で見て手で触って確かめるか、論理的整合性のある信頼性のあるデータを示されない限り、容易に信じない。だが、信じられないことが現実になっていることを受け入れざるを得なくなるのに長い時間はかからなかった。次の症例検討会、その次の次の症例検討会でも肺腺癌患者での腫瘍縮小が報告され、ついに近畿大学医学部腫瘍内科の自分たちの症例でも確かな腫瘍縮小効果を認めたのだ。

5. バイオマーカーと個別化治療の進展

イレッサは、その後日本の肺がん領域では初めての国際共同臨床試験 (IDEAL1) のデータにより、2002年7月に日本で世界最初に承認され喜んだのもつかの間、薬剤性間質性肺炎 (ILD) という思わぬ重大な副作用に悩まされることとなった。イレッサが著効する可能性の高い集団は、肺腺癌の日本人女性。ILDはイレッサ投与患

者の5%に発症し、1%の患者は死亡する。肺腺癌男性患者が全く効かないわけでもないため、イレッサの使用を女性だけに限るわけにもいかない。そもそも進行非小細胞肺癌患者全体に承認されてはいるものの、扁平上皮がんで著効した例はほとんどない。どのようにイレッサを使うべきか？ 試行錯誤の日々が続いた。

2004年4月、奈良県立公会堂で開催された西日本がん研究機構 (West Japan Oncology Group : WJOG) の国際シンポジウムで衝撃的な研究成果をアメリカ人研究者から聞くことになった。「皆さんはまだご覧になっていないでしょうが、本日ネット上に公表されたScienceとNew Engl J Medの2つの論文によると、EGFR遺伝子の特定に遺伝子変異の存在がイレッサおよびタルセバ®の高感受性と高い相関が認められる」。また、これらの遺伝子変異は欧米人に比して日本人に高頻度に認められるらしい。これが肺がん領域でEGFR肺がんに対するバイオマー

カーが発見された瞬間だった。そこにいた日本人研究者の失意と落胆を理解されるだろうか？特に、当時国立がんセンター薬効試験部でイレッサ感受性因子の研究を展開されていた西尾和人（現近畿大学医学部ゲノム生物学教授）は動揺を隠せなかった。実は、すでにEGFR遺伝子変異の存在を突き止め、遺伝子導入による感受性変化の実験も行っていたのだ。残念なことに、肺がん分野においては遺伝子変異が薬剤耐性と関連づけて考察されることが一般的で、super responseと関係づけられなかったことが惜まれる。

日本ではEGFR遺伝子変異を有する肺腺癌患者を対象とした臨床第II相試験が数多く実施され、その結果からEGFR遺伝子変異がEGFR-TKIsのバイオマーカーとして有用であると考えられた。しかし、初めてのアジア国際共同臨床試験であるIPASS試験（進行肺腺癌初回治療におけるイレッサとカルボプラチン＋タキソールの比較試験）では、EGFR遺伝子変異を患者選択のバイオマーカーとして使用することは日本以外のアジアの経済的実状を反映していないとして否定され、肺腺癌、非喫煙者または低喫煙頻度の患者という臨床背景で高感受性群を選択することとなった。日本人研究者には不満であったが、このことは結果として幸運であった。というのは、EGFR遺伝子変異陽性群と陰性群の両群にてイレッサと化学療法を比較することができ、EGFR遺伝子変異陽性群ではイレッサのPFSが長いに対してEGFR遺伝子変異陰性群では逆に化学療法のPFSが有意に長かった。つまり、EGFR遺伝子変異の有無によってイレッサと化学療法の感受性が全く逆の結果になることを明らかにしたのだ。

6. 日本における標準治療の変更

IPASS試験の後、日本ではすぐにEGFR遺伝子変異陽性症例を対象とした第III相比較試験が2

つ実施され（WJTOG3405, NEJ002）、EGFR肺がんにおいては、いずれもイレッサがプラチナ併用療法にPFSにおいて優れていることが証明された。それらの結果を受けて、2010年、日本肺癌学会が編集する肺がん診療ガイドラインにおいて、世界に先駆けて日本で初めて進行肺がんの標準治療が変更された。つまり、進行EGFR肺がんにおいてはプラチナ併用療法とともにイレッサが第一選択薬として認定されたのだ。

7. EGFR肺がんの現状

標準治療が変更された2010年から5年、EGFR肺がんの個別化治療はさらなる進展を見せている。

第一に第一世代のEGFR-TKIであるイレッサとタルセバ、どちらを使うべき論争に対する答えとして両者を比較したWJOG5108L試験が公表され、EGFR肺がんにおいていずれも効果は変わらないことが明らかとなった。

第二に、第二世代のEGFR-TKIとしてジオトリフ®が日本でも承認された。つまり、EGFR肺がんの第一選択薬としてイレッサ、タルセバに加えてジオトリフが新たに加わったということになる。果たして、どれを第一選択薬として選ぶべきか、悩ましい。ジオトリフ臨床試験からは、Ex19の欠失を有するEGFR肺がんにOSを含めた有効性が高いことが示唆されている。EGFR遺伝子異常のサブタイプごとに治療薬を変えるべき時代を迎えるかもしれない。

第三に、タルセバとアバスチン®を併用すると再発までの期間が大幅に改善することが日本の臨床試験で示唆された。アバスチンはこれまで後治療で使用する抗がん薬と併用する場合にしか検討されておらず、EGFR肺がんの治療ラインの中ではあまり重要な位置づけでは組み込まれてこなかった。しかし、今後はタルセバとアバスチンの併用療法は第一選択薬としての重要な選択肢となるものと予想する。

第四に、耐性克服の新しい戦略としてT790Mに選択的な第3世代EGFR-TKIの開発が急ピッチで進んでいることだろう。イレッサやタルセバに耐性になった症例の約50%がT790M陽性といわれている。これら耐性症例を対象とした臨床第II相試験では60%近い奏効率と約10カ月のPFSが報告されている。本年度中にFDA (Food and Drug Administration) の承認に引き続いて、来年には日本でも上市される可能性が高いと予想される。

第五に、抗PD1抗体や抗PDL1抗体の登場により、EGFR肺がんの治療戦略の中にも新しい免疫療法が入ってくるだろう。そうすると、現在、ジオトリフで治療を受けた日本人の生存期間中央値が44カ月と報告され、研究者を驚かせているが、これが5年を超えるのも時間の問題だ。

8. 肺がん領域からみた癌治療変革の潮流

EGFR肺がんについて個別化医療の進展がいかに確かな手応えを肺がん薬物療法にもたらしめているかを説明してきた。しかし、肺がん領域には第2, 第3のドライバー遺伝子が見つかりつつある。つまり、がん分子標的治療時代の第2章, 第3章が始まりつつあるのだ。第2章は、ザーコリ®に始まるALK肺がんの臨床試験だ。第3章は先ほども触れた新しい免疫治療薬である免疫チェックポイント阻害薬になるのではないかと筆者は睨んでいる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：中川和彦；講演料 (アステラス製薬, 中外製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ファイザー), 寄附金 (中外製薬)