

巻頭言

がん治療が変わる

近畿大学医学部内科学腫瘍内科学部門

教授 中川和彦

がん治療、とくに抗がん剤治療と言うと「つらく、苦しいイメージ」がすぐに目に浮かぶ。その割には効果は少なくあっという間に亡くなる。やらない方が良かったと後悔する患者や家族の姿だ。しかし、今、「がん治療が変わろう」としている。新しいがん治療の Key words はプレシジョン・メディシン、ゲノム医療、分子標的治療、そしてがん免疫だ。

すべてのがんは遺伝子の異常によって起こる。遺伝子変異を生じた場所によってはたった一つの遺伝子変異が強力な発がん作用を持つ。このような遺伝子変異をドライバー遺伝子変異とよぶ。例えば、CMLのBCR-ABL、乳がんのHer2遺伝子増幅、肺腺癌のEGFR遺伝子変異やEML4-ALK融合遺伝子などがそれである。CMLはABLチロシンキナーゼ阻害剤「イマチニブ」の登場により長期生存が可能となり、予後不良といわれたHer2陽性乳がんもHer2抗体薬「ハーセプチン」の登場により治癒率が飛躍的に向上した。悪性新生物中最悪のがんと恐れられた肺癌もEGFR遺伝子変異陽性であれば、たとえ遠隔転移があったとしてもEGFRチロシンキナーゼ阻害剤「ゲフィチニブ」の登場により今や生存期間中央値が3年を越えようとしている。これら分子標的治療の治療経験から我々が学んだことは、「患者個別のがん細胞が持つ遺伝子レベルでの特徴を標的に治療戦略を立てる方が圧倒的に奏功確率が高く、副作用も少ない」ということだ。つまり、これまでの発症臓器別の治療体系から個々人のがん発症原因に関わる遺伝子異常を基盤とした治療体系が変わろうとしている。このような治療戦略をプレシジョン・メディシンと呼び、その医療実態は遺伝子診断が基盤とするゲノム医療や標的分子を狙い撃ちする分子標的治療から構成されている。そして今、有望な新しい治療戦略として「がん免疫療法」が頭角を現わしたのだ。

T細胞膜表面のPD-1 (Programed cell death-1) は、腫瘍細胞膜に存在するPD-L1と結合するとT細胞の免疫活性は低下してT細胞は腫瘍細胞を攻撃できない(逃避)。そこで抗PD-1抗体を投与してPD-1とPD-L1の結合を防ぐとT細胞はその抗腫瘍免疫活性を回復しがん細胞を攻撃するようになる(逃避の解除)。抗PD-1抗体薬「ニボルマブ」の登場はまさに画期的であった。抗CTLA4抗体薬である「イピリブマブ」とともに免疫チェックポイント阻害薬と呼ぶ。その臨床開発はメラノーマから始まり、今や肺癌、腎がん、頭頸部がん、胃がんにまで標準治療



の変革をもたらしている。特に PD-L1 高発現の非小細胞肺癌ではもう一つの抗 PD-1 抗体薬「ペンブロリズマブ」単剤が生存期間延長効果においてプラチナ併用療法を凌駕することが大規模な比較試験で証明され世界を驚かせた。免疫チェックポイント阻害剤の優れている点は、効果の持続期間が長いこと、そして副作用が少ないことだ。もちろん副作用がないわけではない。抗がん剤や分子標的薬、他の免疫チェックポイント阻害剤などとの併用では明らかに副作用の発現率や重症度が上がるから注意が必要だ。しかし、最大の問題点を挙げるとすれば、適切なバイオマーカーが見つからないことを挙げるべきだろう。腫瘍組織における PD-L1 の発現は確かに抗 PD-1 抗体薬の有効性に関与していることは明らかである。しかし、腫瘍組織の PD-L1 発現だけで抗 PD-1 抗体が奏功するわけではなく、他の要因、特に患者側の免疫関連の要因が深く関与していると見られる。

今、確実に「がん治療が変わろう」としている。私たちの持つがん治療、とりわけがん薬物療法のイメージもまた変えなければならない。そのためには、がん治療の研究者だけがこの変革に熱狂してはならない。病院事務部職員を含めがん治療に関わる様々な職種の医療関係者と今起こっているがん治療の変革について見識を共有する必要がある。