

肺癌治療と骨転移マネジメント

三浦 理^{*1} 各務 博^{*1} 西條 康夫^{*2}[*Jpn J Cancer Chemother* 39(8):1183-1186, August, 2012]

Management of Bone Metastasis Originating from Lung Cancer: Satoru Miura^{*1}, Hiroshi Kagamu^{*1} and Yasuo Saijyo^{*2}
 (^{*1}Dept. of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, ^{*2}Dept. of Medical Oncology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences)

Summary

The preceding molecular target therapies have prolonged the life expectancy of many lung cancer patients, and some lung cancer patients have become long-term survivors. On the other hand, the proportion of patients who suffer from complications with bone metastasis and skeletal-related events (SRE) is increasing. Through management of bone metastasis, the preservation of quality of life and functional independence can be better maintained. Zoledronic acid and denosumab are usable in clinical practice; However, there are many problems in regard to treatments for bone metastasis. Lung cancer patients should be treated with bone metastasis with the coordinating cooperation between orthopedists, radiotherapists and dental surgeons. **Key words:** Lung cancer, Bone metastasis, Zoledronic acid, Denosumab, **Corresponding author:** Satoru Miura, Department of Medicine II, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-757 Asahimachidori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan.

要旨 肺癌患者では、分子標的治療薬の導入などに伴い長期生存例も経験されるようになった。その一方で、その経過中に骨転移を合併する頻度、脊髄圧迫などの重篤な skeletal related events (SRE) を合併する頻度は増加しており、QOL維持が命題である進行期肺癌治療においてその対策は重要な課題である。近年、抗骨転移治療薬としてゾレドロン酸に加えデノスマブが臨床導入され、治療法は着実に進歩しているものの、まだまだ課題は多い。肺癌に直面する医師は、整形外科、放射線科、歯科、口腔外科との横の連携をより強め、患者のQOLを最大限維持できるように骨転移の診療に当たる必要がある。

はじめに

近年、肺癌に対する化学療法の進歩は著しく、ゲフィチニブやエルロチニブ、クリゾチニブなどの分子標的治療薬の臨床導入が進み、適切な患者と治療選択により長期生存例が多く経験されるようになった。ただし、劇的な奏効が得られるこれらの治療によっても、進行期肺癌患者で治癒を得られることはまれであり、治療の主たる目的が quality of life (QOL) の維持であることに変わりはない。肺癌患者において長期生存例が増えるにつれ、骨転移を合併する患者の頻度は増加していることが予想される。骨転移は疼痛や病的骨折、神経障害などによりQOLを障害する可能性の高い合併症であり、肺癌治療にかかわるスタッフにとってそのマネジメントを熟知す

ることは非常に重要である。

I. 肺癌と骨転移

肺癌患者の約3人に1人が骨転移を合併するとされ、さらに骨転移で発見された癌の約1/3が肺癌であるとも報告されており、肺癌診療において骨転移のマネジメントは非常に重要な位置を占める^{1,2)}。肺癌の骨転移においては荷重骨である脊椎転移(42%)の頻度が最も多く、疼痛の他、病的骨折による脊髄圧迫など重篤な合併症を起こしやすいことが特徴である³⁾。骨転移により起こる様々な有害事象を骨関連事象(skeletal related events: SRE)と呼び、放射線治療を要する骨病変の増悪、整形外科的手術、病的骨折、脊髄圧迫および高カルシウム(Ca)血症がSREに含まれる。わが国における進行期非

^{*1} 新潟大学医歯学総合病院・第二内科

^{*2} 新潟大学大学院医歯学総合研究科・腫瘍学分野

小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした 259 例の retrospective な検討では、全経過で 30.4% (70 例) に骨転移を認め、そのうち 50% (35 例) の患者で SRE を発症している⁴⁾。SRE は QOL を著しく低下させ予後不良となることから、この SRE を減少させることが骨転移治療の重要なエンドポイントとなっている。

II. 骨転移に対する治療

骨転移のうち最も頻度が多い症状として疼痛があげられ、肺癌骨転移症例の約 80% に認められると報告されている⁵⁾。疼痛緩和にはまず鎮痛薬が用いられる。癌疼痛においては NSAIDs やオピオイドをラダーに沿って投与するが、骨転移痛は炎症を伴うためにオピオイド単剤ではなく、NSAIDs やステロイド剤などの抗炎症治療を積極的に併用することが推奨されている。さらに、最も除痛が期待できる治療は放射線治療である。約 60% で疼痛緩和が可能で、約 25% で完全な除痛が得られると報告されており、緩和照射として 20 Gy/5 Fr, 30 Gy/10 Fr などの分割照射が行われることが多い⁶⁾。8 Gy/1 Fr などの単回照射も疼痛緩和効果は同等であることが示されており、期待生存期間が短い場合や連日の治療が困難な場合などに適応になる⁷⁾。また、純β線放出核種であるストロンチウム-89 (⁸⁹Sr) による疼痛緩和治療も限られた施設で実施可能である。⁸⁹Sr は Ca 代謝が亢進した骨転移部位に選択的に集積して、腫瘍細胞、破骨細胞、造骨細胞に作用し骨転移痛の緩和をもたらす⁸⁾。一般的な適応は標準的鎮痛薬では除痛が不十分で、外部放射線療法による治療が困難な多発性の造骨転移であるが、一過性の骨痛増強や骨髄抑制などの副作用もあるため、適応の検討は慎重に行う必要がある。

骨転移に伴う病的骨折や直接浸潤による脊髄圧迫症状は、緊急に対応が必要な SRE の一つであり、肺癌診療を行う上で多く経験される oncogenic emergency の一つでもある。速やかに脊髄圧迫を除去するための処置として放射線療法他に、外科的な除圧術が選択肢としてあげられる。その有効性を示す報告は少ないものの、年齢が若く不全麻痺の状態で除圧により症状の改善が期待できるなどの状況が整えば、外科的除圧術も検討されるので積極的に整形外科と連携することが肝要である^{9,10)}。

骨転移治療のもう一つの核をなすものとして抗骨転移治療薬があり、主に SRE の抑制、骨転移痛の軽減や高 Ca 血症の治療薬として用いられる。骨転移の薬物療法を理解するためには、正常な骨リモデリングと骨転移に伴う骨微小環境の悪循環について知る必要がある。正常な骨形成には、血液幹細胞から分化する破骨細胞と、間葉系幹細胞から分化する骨芽細胞が重要な役割を担って

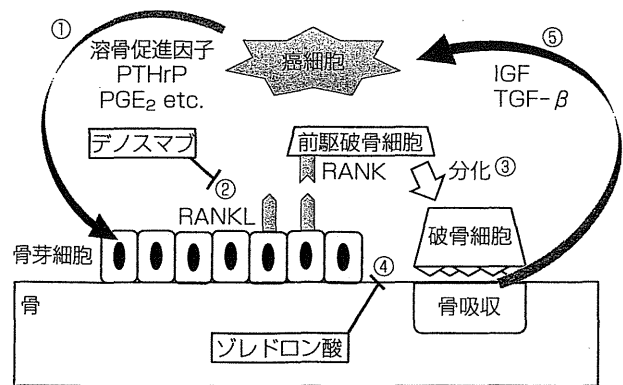


図 1 癌細胞による骨微小環境の悪循環

- ① 癌細胞は PTHrP や PGE₂ といった溶骨促進因子を放出し、骨芽細胞の RANKL 発現を誘導する。
- ② RANKL は前駆破骨細胞の RANK に結合。
- ③ 前駆破骨細胞から破骨細胞への分化を促進する。
- ④ 活性化された破骨細胞は骨吸収を促進し、癌細胞が生存するためのスペースを確保する。
- ⑤ 骨吸収により骨に蓄積されていた IGF, TGF-β などを利用してさらに癌細胞は活性化する。ゾレドロン酸は破骨細胞の働きを抑えて、骨吸収を抑制する。デノスマブは RANKL の働きを抑えて、破骨細胞への分化、活性化を抑制する。

いる。正常な状態においては破骨細胞が骨を吸収し、骨に蓄積しているインスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor: IGF) やトランスフォーミング増殖因子-β (transforming growth factor-β: TGF-β) などの増殖因子を骨髄内に放出し、隣在する骨芽細胞の骨形成を助ける。同時に骨芽細胞は膜結合性サイトカイン NF-κB 活性化受容体リガンド (receptor activator of nuclear factor κB ligand: RANKL) を産生し破骨細胞への分化を促進する。これら一連の流れを骨のリモデリングと呼ぶ。この環境に癌細胞が侵入すると、IGF や TGF-β は癌細胞の増殖、生存に利用されるようになり、骨芽細胞の働きが低下する。さらに癌細胞は副甲状腺ホルモン関連蛋白 (parathyroid hormone related peptide: PTHrP) やプロスタグランジン E₂ (prostaglandin E₂: PGE₂) などの骨吸収促進性サイトカインを産生することで、骨芽細胞を刺激して RANKL の発現を誘導し、破骨細胞による骨吸収を亢進して自らが増殖、生存するためのスペースを確保する (図 1)。骨転移に対する薬物療法はこれら骨微小環境内の悪循環を断ち切り、癌骨転移の進展を抑制することにより SRE を減少させることが目的である。

現在、骨転移治療薬はビスホスホネート (BP) と抗 RANKL 抗体の二つに大分される。BP はピロリン酸の類似体で強力な破骨細胞の抑制効果を持ち、肺癌骨転移に対してはゾレドロン酸がわが国で唯一適応を取得し頻用されている。さらに、2012 年 1 月に抗 RANKL 抗体であるデノスマブが製造承認を取得し、実地臨床に導入さ

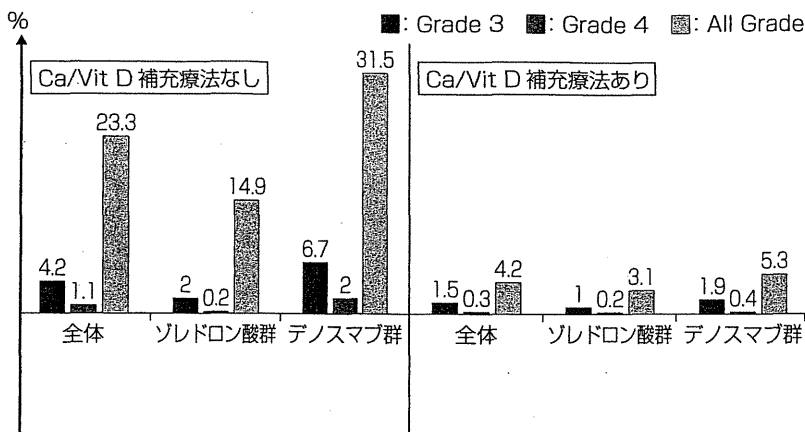


図 2

表 1¹⁶⁾

	ゾレドロン酸	デノスマブ	p-value
投与方法	点滴静注 15分 3~4週ごと	皮下注射 4週ごと	
腎機能	補正が必要	補正は不要 Ccr 30 mL/min 以上投与可*	
薬価	32,354	45,155	
副作用 (all Grade)			
発熱	20.7%	15.8%	0.001
低Ca血症	5.8%	10.8%	NA
BRONJ**			1.0
1年	0.6%	0.5%	
2年	0.9%	1.1%	
3年	1.3%	1.1%	
Grade 3~5			
急性期反応***	14.5%	6.9%	<0.001
腎機能障害	10.9%	8.3%	0.07

*: 第Ⅲ相試験による適格規準が Ccr 30 mL/min 以上

** : Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: BP 関連顎骨壊死

***: 発熱, 全身倦怠感, 関節痛などを含む

れた。RANKLは前述したように破骨細胞の分化、活性化に必須のサイトカインであり、癌細胞による骨微小環境変化において重要な役割を果たしている。このサイトカインの抑制による良好なSRE抑制効果が報告されており、今後が期待されている。

Ⅲ. ゾレドロン酸とデノスマブの肺癌に対するエビデンス

ゾレドロン酸は肺癌をはじめとする固形癌の骨転移に対して、すでに有効性が確立している薬剤である。乳癌および前立腺癌を除く骨転移を有する固形癌患者773例 (NSCLC 378人/50%, 小細胞肺癌 58人/8%) を対象としたゾレドロン酸とプラセボを比較する第Ⅲ相試験が報告されている^{11,12)}。主要評価項目であるSRE発現率はゾレドロン酸4mg投与群で38.9%, プラセボ群で48.0%とゾレドロン酸で有意に抑制されることが示され (p=

0.039), SRE発現までの期間を約3か月間有意に延長すること (236日 vs 155日), SREの発症を36%減少させることも同時に証明されている。この試験の結果から「日本肺癌学会, 肺癌診療ガイドライン2010年版」においてもグレードBで推奨されている¹³⁾。さらに, 上記第Ⅲ相試験のサブセット解析においては, SREの既往がある患者に対して特にゾレドロン酸の効果が高い (SREリスク31%減少, p=0.009) ことが示されている¹⁴⁾。また, 骨代謝マーカーである尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen: NTX) が高値 (64 nmol/mmol Cr 以上) の患者は, 低値の患者と比較してSREのリスクが高い傾向にあり (RR: 1.64, p=0.068), 同時に死亡リスクが有意に高い (RR: 2.39, p=0.001) ことが報告されている¹⁵⁾。この高リスク群に対してBPを投与することにより, 有意に生存期間を改善することが示唆されている (RR: 0.65,

95% CI: 0.45-0.95, $p=0.025$)。これらはあくまでも retrospective なサブセット解析であるが、これら SRE の高リスク群に対してはゾレドロン酸投与を積極的に行うことが推奨される。

デノスマブは RANKL に特異的に結合する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、2012年に承認された新規の抗骨転移治療薬である。乳癌および前立腺癌以外の固形癌骨転移患者、または多発性骨髄腫患者 1,776 例を対象としたゾレドロン酸 4 mg, 3 週ごとと、デノスマブ 120 mg, 4 週ごとの無作為比較第Ⅲ相試験が報告されている¹⁶⁾。NSCLC 患者 702 例 (39.5%) を含む対象患者において、主要評価項目である初回 SRE 発現までの期間にて、ゾレドロン酸との非劣性が証明された (20.6 か月 vs 16.3 か月, HR: 0.84, 95% CI: 0.71-0.98, 非劣性 $p=0.0007$, 優越性 $p=0.06$)。その他全生存期間などにおいて両薬剤の差はなく、この結果をもってデノスマブは実地臨床に導入されることとなった。

ゾレドロン酸、デノスマブの特徴を表 1 にまとめた。投与方法、腎機能による補正の有無、薬価、副作用頻度などが両薬剤の違いとしてあげられ、これらを基に今後使い分けをしていくことになる。副作用の面で見ると、発熱などの急性期反応や腎機能障害の頻度がデノスマブで低い傾向にある一方で、低 Ca 血症の頻度が有意に多いことが報告されている。低 Ca 血症の予防として Ca 製剤とビタミン (Vit) D 製剤の内服が海外のガイドラインでは推奨されており、予防内服により低 Ca 血症の頻度を減少できることがわかっている (図 2)。しかし、低 Ca 血症は臨床的に問題となることは少なく、Ca 製剤と Vit D 製剤の適切な補充量などの検討がほとんどなされていないことなどから、全例をルーチンに投与すべきかはまだ検討の余地がある。また、抗骨転移治療薬で問題とされる副作用として顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw: ONJ) がある。長期間 BP を使用した症例で、侵襲的歯科治療を受けた患者において発症しやすいとされる病態であるが、その詳細についてはまだ不明な部分が多く、適切な予防法、治療法も確立していない。第Ⅲ相試験の結果からはデノスマブでも少なくとも同等の頻度で発症することが予想されるため、従来と同様に口腔内環境を整えたり、歯科医との連携を行ったりすることで対応していくことが重要である。

おわりに

肺癌患者では、その経過中に骨転移を発症する頻度や脊髄圧迫などの重篤な SRE を合併する頻度が多く、その対策は肺癌を治療するスタッフにとって重要な問題である。骨転移に対してはゾレドロン酸やデノスマブなど

の抗骨転移治療薬を効果的に用いると同時に、整形外科、放射線治療科、歯科、口腔外科と積極的に連携しながら治療に当たる必要がある。

文 献

- 1) Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12(Pt 2):6243s-6249s, 2006.
- 2) Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, et al: Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. *Cancer* 86(3):533-537, 1999.
- 3) Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, et al: Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 466(3):729-736, 2008.
- 4) Tsuya A, Kurata T, Tamura K, et al: Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 57(2):229-232, 2007.
- 5) Kosteva J and Langer C: The changing landscape of the medical management of skeletal metastases in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 20(2):155-161, 2008.
- 6) Chow E, Harris K, Fan G, et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25(11):1423-1436, 2007.
- 7) Anderson PR and Coia LR: Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 10(3):191-199, 2000.
- 8) Finlay IG, Mason MD and Shelley M: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 6(6):392-400, 2005.
- 9) Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, et al: Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 28(22):3597-3604, 2010.
- 10) Chi JH, Gokaslan Z, McCormick P, et al: Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression—does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(5):431-435, 2009.
- 11) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21(16):3150-3157, 2003.
- 12) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100(12):2613-2621, 2004.
- 13) 日本肺癌学会ガイドライン/編: IV 期未治療非小細胞肺癌. 肺癌診療ガイドライン 2010 年度版, 2011.
- 14) Hirsh V, Tchekmedyian NS, Rosen LS, et al: Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer* 6(3):170-174, 2004.
- 15) Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al: Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 3(3):228-236, 2008.
- 16) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9):1125-1132, 2011.

綜 説

日本におけるがん医療政策と がん薬物療法の進歩



新潟大学医学部総合医学教育センター腫瘍学分野
西 條 康 夫

初めに

日本人の死因の第一位が悪性新生物になってから久しい。その後、多くの関係者の努力にも関わらず、悪性新生物が死因の一位でありつづけ、今後もその地位は変わらないと予想されている。がん死が増えたもっとも大きな原因は、日本人が長生きになったことに異論はない。しかしながら、疫学のデータを見ると別の側面が浮かび上がる。つまり、男性は1960年代より年齢調整罹患率および死亡率が1995年ころまで漸増し、その後共に減少傾向を示している。女性は1960年代より年齢調整罹患率および死亡率共に低下しているのである。つまり、がん年齢調整死亡率の減少は罹患率

低下と一致し、がんの診断・治療の進歩があまり死亡率の減少に寄与していないことが分かる。これには肺癌や膵臓がんを初めとする難治癌の増加も大きく影響しているが、やはり日本のがん診療体制に問題があり、抜本的な改革が必要なことは明らかである。

「がん対策基本法」制定後の国および地方自治体における「がん対策推進基本計画」

2006年に議員立法として「がん対策基本法」が制定され、2007年に施行された。本法律は第一章 総則、第二章 がん対策推進基本計画等、第三章 基本的施策（第一節 がんの予防及び早期

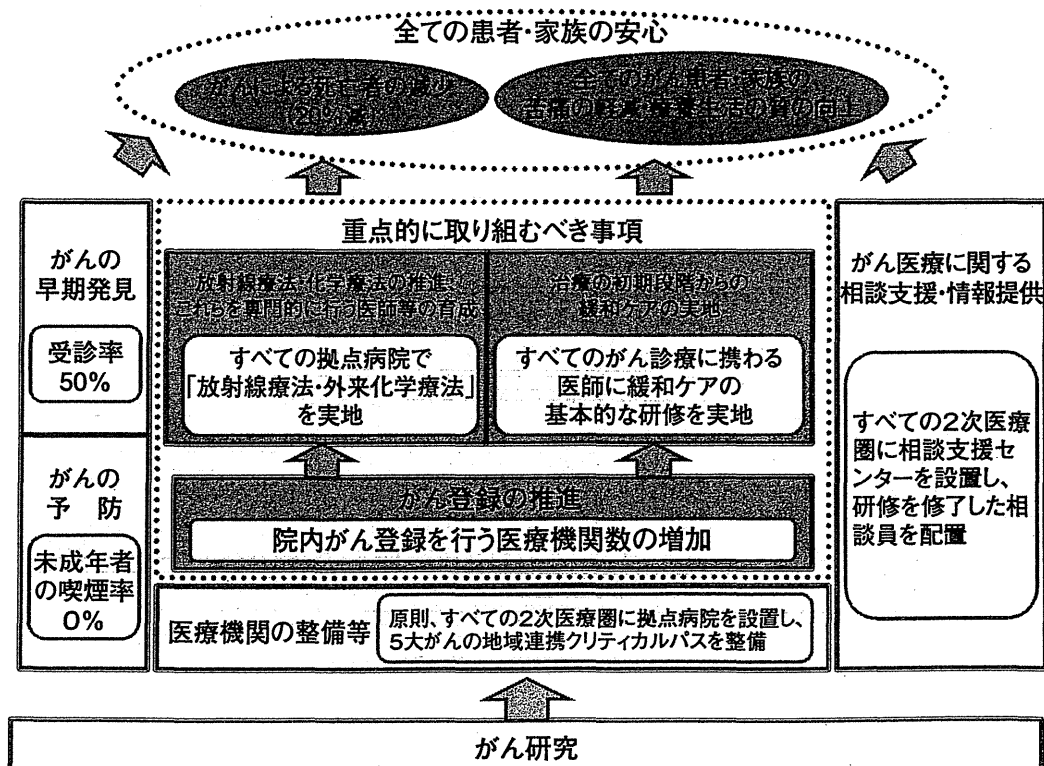


図1 がん対策推進基本計画（厚生労働省 HP より改変）

発見の推進 第二節 がん医療の均てん化の促進等 第三節 研究の推進等)、第四章 がん対策推進協議会からなる。

この法律の施行を踏まえ、2007年厚生労働省において「がん対策推進基本計画」が策定されている¹⁾。この計画では2つの目標が策定された。1) がんによる死亡者数の減少(20%)と、2) 全てのがん患者・家族の苦痛の軽減・療養生活の質の向上である。この2つの目標達成のための個別目標として、がん予防(喫煙率の低下)、がんの早期発見(がん検診受診率50%)、医療機関の整備(がん診療連携拠点病院、地域連携クリティカルパス)、がん医療(放射線療法及び化学療法の推進並びに医療従事者の育成、緩和ケア、在宅医療、診療ガイドラインの作成)、がん医療に関する相談支援及び情報提供、がん登録、がん研究の個別目標が策定された。特に重点的に取り組むべき課題として、①放射線療法及び化学療法の推進並びにこれらを専門的に行う医師等の育成、②治療の初期段階からの緩和ケアの実施、③がん登録の推進が選択されている(図1)。

新潟県においても2007年「新潟県がん対策推進計画」が策定され、重点課題として、上記3課題の他に、県独自の重点課題として「肺がん・胃がん・“女性のがん”予防の推進」が取り上げられている²⁾。

都道府県・地域がん診療連携拠点病院整備と役割

がん診療体制の一層の充実と質の高いがん医療の均てん化を目的として、2001年より「地域がん

診療拠点病院」の整備が開始され、2006年には指定要件が一部変更になり、名称も「地域がん診療拠点病院」から「地域がん診療連携拠点病院」へと名称変更になると共に、各都道府県に概ね1か所「都道府県がん診療連携拠点病院」が追加され、更には相談支援センターの設置も規定された。

2007年に策定された「がん対策推進基本計画」の中の個別目標の中に、「医療機関の整備等」が盛り込まれ、原則としてすべての2次医療圏において「がん診療拠点病院」の設置が目標として掲げられ、現在397か所の医療機関が指定されている。新潟県においては、都道府県がん診療連携拠点病院として県立がんセンター新潟病院が、地域がん診療連携拠点病として県立新発田病院、新潟大学医歯学総合病院、新潟市民病院、済生会新潟第二病院、長岡赤十字病院、長岡中央総合病院、県立中央病院、および新潟労災病院が指定を受けている。

「がん診療連携拠点病院」の指定以来、指定要件が逐次見直され機能強化が図られる一方、2006年から診療報酬においても加算が認められ、インセンティブからも配慮がなされるようになった。

2008年3月の厚生労働省健康局長通知「がん診療連携拠点病院の整備について」に指定要件が規定されており、これが現在のがん診療拠点病院の役割と考えられる(図2)。

診療機能として ①5大がん(乳がん、肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん)およびその医療機関が専門とするがんについて、カンサーボードを設置し、多診療科に渡る手術・放射線・化学療法

厚生労働省健康局長通知 「がん診療連携拠点病院の整備について」 【2008年3月】	
新規	義務化
<ul style="list-style-type: none"> ・ キャンサーボードの設置 ・ 化学療法レジメン審査・管理委員会 ・ 緩和ケアを専門とする医師・看護師の配置 ・ 患者サロンの設置 ・ 国立がん研究センターでの研修を受けた相談支援センター相談員・がん登録専任実務者の配置 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5大がんのクリティカルパスの整備 ・ 地域連携クリティカルパスの整備 ・ 外来化学療法室の設置と専門看護師の配置 ・ 専門薬剤師の配置 ・ がん医療に携わる医師を対象とした緩和ケア研修の実施 ・ 地域の診療従事者も参加する合同カンファレンスの開催

図2 がん診療連携拠点病院の整備

を含めた集学的治療の実施、②緊急体制が取れかつ審査委員会が組織的に管理する外来化学療法の実施、③緩和ケアチーム体制による緩和ケアの実施、④他施設からのがん患者受け入れと治療終了後の地域連携パスを含めた病病・病診連携体制の確立、⑤セカンドオピニオンの実施、が挙げられる。

診療従事者として、専門的な知識と技術を持つ医師（放射線、化学療法、緩和ケア）、病理医、専従の放射線技師および専任の放射線技術者、がん化学療法の専任薬剤師および専任看護師の配置が求められている。

施設として、放射線治療機器の設置、外来化学療法室の設置、白血病を治療する場合無菌室の設置、がん患者およびその家族が悩みを語り合う場の設置（がんサロンなど）が求められている。

研修の実施体制として、地域の医師を対象としたがんの早期診断および緩和ケアの研修、地域の医師を含む医療従事者も参加する合同カンファレンスの開催が求められている。情報の提供体制として、国立がん研究センターによる研修を修了した相談支援員1名以上を配置した相談支援センターの設置、国立がん研究センターの研修を修了した専任の登録員を配置し院内がん登録を実施することが求められている。

日本のがん診療の問題点

5大がんを初めとする固形腫瘍の治療は、大きく外科治療、放射線治療、およびがん薬物療法（化学療法）に分けられる。近年、放射線治療技術の進歩および分子標的治療薬の登場で、がん治療における放射線治療やがん薬物療法の比重が大きくなっている。しかしながら、これら放射線治療やがん薬物療法を行う専門医が絶対的に不足しているという構造的な問題が日本には存在する。

日本において、長らく外科医が固形腫瘍治療の中心的役割を担ってきており、現在も変わりはない。しかしながら、がん薬物療法を積極的に行う内科医の絶対的不足の結果、再発してからも多くのがん患者に対し外科医ががん薬物療法を実施しているという事態に至っている。多くの内科医は診断や非悪性疾患の治療、または内視鏡的治療を専門とすることが大部分であり、がん薬物療法を

積極的に行う内科医は少ないのが現状である。特に、5大がんの中で、乳がん、胃がん、および大腸がんのがん薬物療法を担う内科医が少ない。

がん薬物療法はこの10年で急速に進歩し、毎年新たな薬剤が臨床の場に登場している。このような様々な薬剤を効果的かつ安全に患者に使用するには、がん薬物療法を専門に行う医師が必要となってくる。日本臨床腫瘍学会では、このような現状を踏まえ、2006年より臓器横断的ながん薬物療法を行う「がん薬物療法専門医」制度を制定し、腫瘍内科医の養成を推進している。現在まで712名がこの専門医を取得し、新潟県に13名の専門医がいるが、私を除くほとんどは血液内科医や呼吸器内科医として診療を行っている状況である。

一方、放射線治療医の数も圧倒的に少ない。強度変調放射線療法（IMRT）や定位放射線治療（SRT）などの進歩もあり、放射線治療を受ける患者はここ10年で2倍になっており、欧米の状況を考えると今後も放射線治療を受ける患者は増加することが明らかである。日本放射線腫瘍学会（JASTRO）専門医を含む約1,100名の放射線治療専門医がいるに過ぎない。また、がん診療のチーム医療を推進していくには、緩和医療医、がん専門薬剤師、がん看護専門看護師なども必要となってくる。

がんプロフェッショナル養成プラン（第1期、2期）

「がん対策推進基本計画」において、がんを横断的・集学的に診療できる医療人の養成を図ることが急務とされた。また、近年の高度化したがん医療に対応するため、医師に加え、看護師・薬剤師等の各種医療人が参画しチーム医療を実践していかなければならない。これらを踏まえ、文部科学省では2007年から2011年まで5年間に渡り、がん医療の担い手となる高度な知識・技術を持つがん専門の医師、看護師、薬剤師および物理士などがんに特化した医療人の養成を行う大学の取組に対して支援を行う「がんプロフェッショナル養成プラン」が実施された⁹⁾。本プログラムでは、①がん医療に携わる専門医師養成コース、②がん医療に携わる専門の医師以外の医療スタッフ養成コース、③がん医療に携わる専門医師の研修コー

スの3コースの設置が義務付けられている。このプログラムは大学単独ではなく、複数の大学が連携して取り組み、全国で18プログラム94大学が参加した。

本プログラムは大学院教育の中で行われ、がんを横断的・集学的に診療することができ、高い臨床能力と研究能力を併せ持った医師養成コースを選択した医師は、学位を取得すると共に、放射線療法、がん薬物療法、緩和ケアに関わる学会の専門医あるいは認定医の資格取得を目指している。医師以外のがん専門医療スタッフ養成として、同様に大学院学位取得と合わせて専門資格取得をめざし、がん看護専門看護師、がん薬物療法専門薬剤師、医学物理士および放射線治療品質管理師の養成が行われた。

この取組を通して、がん専門医療人の養成が組織的に行われると同時に、関連学会においても専門医制度が確立された（放射線治療専門医、緩和医療専門医）。また、この取組を契機として一部の大学には腫瘍内科や放射線腫瘍科などの講座が新設された。実際、筆者は第1期がんプロの初年度に、弘前大学医学部に新設された腫瘍内科学講座に赴任し、がんプロ事業の実施に関わった。新潟大学は、順天堂大学を含む5大学で本事業を行ったが、取組の遅れもあり十分な成果を残せず終了している。

2012年から第2期として「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」が5年計画で開始された⁴⁾。本事業の目的は、複数の大学がそれぞれの個性や特色、得意分野を活かしながら相互に連携・補完して教育を活性化し、がん専門医療人養成のための拠点を構築し、優れたがん専門医療人の育成をすることである。コースは、①がん教育改革によるがん専門医療人養成に重点を置くコース、②地域がん医療に貢献するがん専門医療人養成に重点を置くコース、③がん研究者養成に重点を置くコースがある。また、本事業経費で、医学部医学科に臓器横断的な講座（放射線治療学、臨床腫瘍学、緩和医療学）を新設することが可能となっている。全国で15プログラムが採択され、新潟大学は、東北大学、山形大学および福島県立医科大学と連携し、主として②に取り組むこととした。また、がん診療において早期からの緩和ケアの介

入が課題とされる中、緩和医療専門医の不足が顕著であるため本学においては「緩和医療学分野」を新設し、専任准教授を配置することにより、緩和ケアを担当する医療人養成にも取り組むこととした。

がん薬物療法の進歩と役割の拡大

固形腫瘍におけるがん薬物療法の歴史は手術療法や放射線療法に比べ歴史が浅い。1946年に悪性リンパ腫に対しナイトロジェンマスタードが使われたのががん薬物療法の最初であり、まだ60年しか経っていない。その後、所謂抗がん剤（殺細胞薬）が開発され、様々ながん腫に使用されてきた。初期に開発された代謝拮抗剤やフッ化ピリミジン系薬剤は現在でも主要な薬剤として頻用されている。しかしながら、造血器腫瘍や一部の固形腫瘍を除けば、がん薬物療法の効果は極めて限定的であった。図3に示すように、多くの固形腫瘍において、がん薬物療法の延命効果は認めるがその効果は小さく、症状緩和やQOLの維持も治療目的となるもの（C群）だった。事実5大がんのうち、胃がんや非小細胞肺癌では1990年代までその延命効果は証明されなかった。しかしながら、従来の殺細胞薬の開発に加えて分子標的薬の開発、また支持療法の進歩（制吐剤、G-CSF等）により、ほとんど全ての固形腫瘍で治療成績の向上が見られている。特に大腸がんでは、ここ10年で中央生存期間が約2倍に伸びている。その結果、C群とされていたがん腫は現在B群とほぼ同様となっている。D群の悪性黒色腫や甲状腺がんにおいても、欧米で開発中の分子標的薬により生存期間の延長が示され、日本においても遠くない時期に使用可能となると予想される。

このようながん薬物療法の進歩により、がん薬物療法の対象となるがん腫が拡大している。従来、再発・進行期のがん腫に対してがん薬物療法がおこなわれてきた。しかしながら、近年のがん薬物療法の進歩により、術前・術後ながん薬物療法を追加することにより、再発リスクの軽減が多くの固形腫瘍における臨床試験で証明された。その結果、固形腫瘍の多くで術前・術後のがん薬物療法が実施されている。特に5大がんにおいては肝がんを除く乳がん・胃がん・肺がん・大腸がんが術

後薬物療法が標準治療として広く実施されている⁵⁾。

がん薬物療法は、リスクが伴うことから従来入院治療が行われてきた。一方、再発・進行期がん患者の予後は限られているため、可能な限り外来での治療が望まれる。「がん対策推進基本計画」にも、すべてのがん診療連携拠点病院での外来化学療法の実施が求められている。事実、支持療法の進歩や外来で治療可能な治療薬やレジメンの開発により、一部を除くほとんどのがん薬物療法が外来で実施可能となっている。現在では、がん診療連携拠点病院のみならず、準拠点病院や一般病院でも広く外来化学療法が実施されるようになった。

分子標的薬によるがん薬物療法の飛躍的進歩と多様化する有害事象

がんに対する知見の集積の結果、がんの増殖や進展に関わる重要な分子が明らかとなるとともに、がんの特異的な遺伝子異常や融合遺伝子が次々と明らかとなった。この結果、これら分子を標的とする薬剤が開発され、この薬剤は従来の抗がん剤とは別に分子標的薬と呼ばれる。1990年代から開発が本格化し、図に示すように、造血器腫

瘍ばかりでなく多くの固形腫瘍に対して効果のある分子標的薬が開発された(図4)。分子標的薬は、小分子化合物と抗体医薬に分類される。小分子化合物の中で、例えば、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブにより5年生存率は飛躍的に改善し治療法が完全に変わった。また、今まで有効な治療薬はほとんどなかった腎がんに対して、抗血管新生薬であるスニチニブやソラフェニブ、mTOR阻害剤であるテムシロリムスなどが開発された。抗体医薬として、抗HER2抗体であるトラスツマブはHER2陽性の乳がんのみならず胃がんにも効果を示す。抗EGFR抗体であるセツキシマブとパニツムマブは大腸がんに対し効果を発揮する。これら分子標的薬は、変異遺伝子や融合遺伝子による変異タンパクや高発現しているタンパクを標的としている。よって、従来のように疾患による薬剤やレジメンの選択ではなく、遺伝子変異や標的分子の発現の有無を検索し、分子標的薬の適応を決める必要がある。

非小細胞肺癌においてはEGFR遺伝子変異陽性例に対しゲフィチニブを使用し⁶⁾、大腸がんにおいてはk-ras遺伝子変異陰性例(つまり野生型)に対して抗EGFR抗体を使用することが義務付けられている。

<p>A群：治癒が期待できる 急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病 Hodgkin リンパ腫 非Hodgkin リンパ腫 (中・高悪性度) 胚細胞腫瘍 絨毛がん</p>	<p>C群：症状改善が期待できる 軟部組織腫瘍 頭頸部がん 食道がん 子宮がん 非小細胞肺癌 胃がん 前立腺がん 膵がん 肝がん 脳腫瘍 腎がん</p> <p style="text-align: right;">➡ B群に</p>
<p>B群：延命が期待できる 乳がん 卵巣がん 小細胞肺癌 大腸がん 多発性骨髄腫 膀胱がん 非Hodgkin リンパ腫 (低悪性度) 慢性骨髄性白血病 骨肉腫</p>	<p>D群：抗がん剤の効果はあまり期待できない 悪性黒色腫 甲状腺がん</p>

図3 各種悪性腫瘍に対するがん薬物療法の有効性

従来の殺細胞薬は、殺細胞効果から薬剤が開発されたため、多くはDNAや微小管に作用するものが多く、その結果有害事象も骨髄抑制や末梢神経障害といったものが主であった。分子標的薬は、その標的がEGFシグナル、血管新生、マルチキナーゼ、プロテアーゼ、表面抗原と多様である。その結果、従来とは全く異なる有害事象が出現する。皮疹、血栓塞栓症、高血圧、甲状腺機能低下、肺傷害など様々であり、従来の殺細胞薬に比べて有害事象が軽度であるわけではないので、分子標的薬の使用には、十分な知識と経験が必要である。

まとめ

残念ながら日本におけるがん患者は今後も増加が予想されている。がん死を減らすには予防と共に早期発見や治療成績の向上が必要不可欠である。そのためには、日本のがん診療体制の確立・改善とともに、がん診療を専門とする多職種医療人の養成が必要である。がん薬物療法は、分子標的薬の出現により大きく治療成績が向上し、治療適応の決定には遺伝子診断などが臨床の場へ導入されている。今後も新薬の開発によりがん薬物療法の進歩が期待される。

参考文献

- 1) 厚生労働省. “「がん対策推進基本計画」の策定について”.
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>). (閲覧2012年5月17日)
- 2) 新潟県. “「新潟県がん対策推進計画」を策定しました”.
(<http://www.pref.niigata.lg.jp/kenko/1217527273157.html>). (閲覧2012年5月17日)
- 3) 新木一弘: がんプロフェッショナル養成プランの進捗状況. 腫瘍内科 2011; 7: 1-9.
- 4) 文部科学省. “「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」の選定結果について”.
(http://www.mext.go.jp/b_menu/boshu/detail/1319081.htm). (閲覧2012年5月17日)
- 5) 津端由佳里、田村研治: 術後補助化学療法の考え方と有用性. 臨床腫瘍プラクティス 2012; 8: 4-7.
- 6) 日本肺癌学会. “EBMの手法による肺癌診療ガイドライン (2010年版)”.
(http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=2). (閲覧2012年5月17日)

薬剤	薬剤構造	標的分子	標的分子局在場所	標的分子の機能	適応 (有望)
Bevacizumab	抗体	VEGF	細胞外	増殖因子	大腸、乳腺、肺、(腎、卵巣)
Cetuximab	抗体	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	大腸、(頭頸部)
Panitumumab	抗体	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	大腸
Gefitinib	小分子	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	肺
Erlotinib	小分子	EGFR	細胞膜	増殖因子受容体	肺、膵
Trastuzumab	抗体	HER2	細胞膜	増殖因子受容体	乳腺、胃
Lapatinib	小分子	HER2	細胞膜	増殖因子受容体	乳腺、(胃)
Imatinib	小分子	Bcr-Abl KIT PDGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達、増殖因子受容体	CML、GIST
Dasatinib	小分子	Bcr-Abl KIT PDGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達、増殖因子受容体	CML、GIST
Sunitinib	小分子	VEGFR KIT FLT3	細胞膜	増殖因子受容体	腎、GIST
Sorafenib	小分子	RAF B-RAF VEGFR	細胞質、細胞膜	細胞内シグナル伝達	腎、肝
Rituximab	抗体	CD20	細胞膜	分化抗原	B細胞リンパ腫
Ibritumomab	抗体	CD20	細胞膜	分化抗原	B細胞リンパ腫
Bortezomib	小分子	Proteasome	細胞質	タンパク質分解	多発性骨髄腫
Temsirolimus	小分子	mTOR	細胞質	細胞内シグナル伝達	腎
Vorinostat	小分子	HDAC	核内	ヒストン脱アセチル化	CTCL

図4 日本において使用されている分子標的薬

進展型小細胞肺癌と再発例への治療ストラテジー

前門戸任

宮城県立がんセンター呼吸器科/まえもんど・まこと

●小細胞肺癌の特徴

小細胞肺癌は肺癌の約15%を占める癌で、先進国では喫煙習慣の変化が影響しその頻度は減少傾向である。主に中枢気管支に発生し、肺門、縦隔リンパ節転移をきたしやすい。進展が速く原発巣とリンパ節転移が一塊となって増大する特徴的所見がしばしば認められる。肺門、縦隔リンパ節転移以外にも脳、骨、副腎、肝臓などへ容易に遠隔転移を起こす。微細なものも含めると早期から遠隔転移をきたしていることが多く、非小細胞癌と異なり手術が適応になることは少ない。まれにリンパ節転移がなく末梢に孤発する小細胞肺癌が発見されることがあるが、この群には術前病理診断を確かめる上でも手術が行われ、小細胞肺癌と判明した場合でも非小細胞癌と同様の成績が得られることが知られている。腫瘍の増大スピードが速いということは、すなわち高頻度の細胞分裂が起こっていることであり、細胞周期に感受性が依存する放射線治療および抗癌薬治療に小細胞癌はよく反応する。転移が高頻度にかかる小細胞肺癌と判明すれば局所治療ではなく化学療法が治療の基本となる。さらに臨床病期によって化学療法に放射線治療を加えることができるかどうかを判断する。

小細胞肺癌も非小細胞癌と同様、TNM病期分類により進行度を分類するが、小細胞癌の場合、従来から放射線治療が可能かどうかによって限局型と進展型に分けられる。限局型は病変の進展が片肺に限局し同側肺門・縦隔・鎖骨上リンパ節転移にとどまる状態で、進展型は限局型の基準をこえて病変の進展がみられた状態である。同側胸水が認められた場合も限局型となるが、放射線治療が不能であり、胸水を伴わない限局型症例より予後が悪い。放射線治療の適応を明確にするため‘胸水を伴わない限局型’という表現を用いるこ

ともある。胸水のない限局型の症例には同時放射線化学療法が適応になり、進展型および胸水を伴う症例には化学療法が適応となる。小細胞癌の病理診断は壊死、変性が伴うことが多く、必ずしも容易でない。しばしば免疫染色(CD56, synaptophysinなど)の情報が必要となる。また、血清腫瘍マーカーproGRP, NSEの上昇も診断の一助になる。腫瘍マーカーは特異度が高い検査ではあるが感度は60%程度で、陰性であっても小細胞肺癌を否定できない。本稿では進展型小細胞肺癌の初期治療、再発治療について記す。

●未治療進展型小細胞肺癌治療

進展型小細胞肺癌の化学療法は、欧米ではシスプラチン(CDDP)+エトポシド(ETP)の二剤併用療法(PE療法)が標準療法として行われている。以前より欧米ではシクロホスファミドを中心とした多剤併用量法とPE療法を交互に投与し耐性を克服しようとする交替療法が行われたり、また、小細胞癌の抗癌薬感受性が高いことから末梢血幹細胞移植、G-CSFを併用した大量化学療法が試みられたりしたが、いずれも意図した結果を残すことはできなかった。従来から行われてきたPE療法が残るかたちで、欧米の標準療法となった。わが国では、塩酸イリノテカンとCDDPに組み合わせる治療(PI療法)が標準治療である。わが国でPI療法とPE療法を一次治療で比較した第Ⅲ相試験が行われ、PI療法に有意に生存期間の延長が認められた¹⁾(図1a)。米国でこの結果の追試となる二つのⅢ相試験が行われたが、いずれの試験もPI療法がPE療法にまさる結果を示すことができなかった^{2,3)}(図1b)。この日本と欧米の異なる結果の原因に人種差や抗癌薬の投与方法の違いが考えられているが、ほかに試験の選択基準年齢の違いも考えられる。米国の試験と異な

- 小細胞肺癌は進展，転移が早く化学療法，放射線治療の感受性が高い。
- 小細胞肺癌は放射線治療可能かどうかによって限局型と進展型に分けられる。
- 進展型小細胞肺癌の一次化学療法はプラチナ併用二剤療法で4～6サイクル行う。

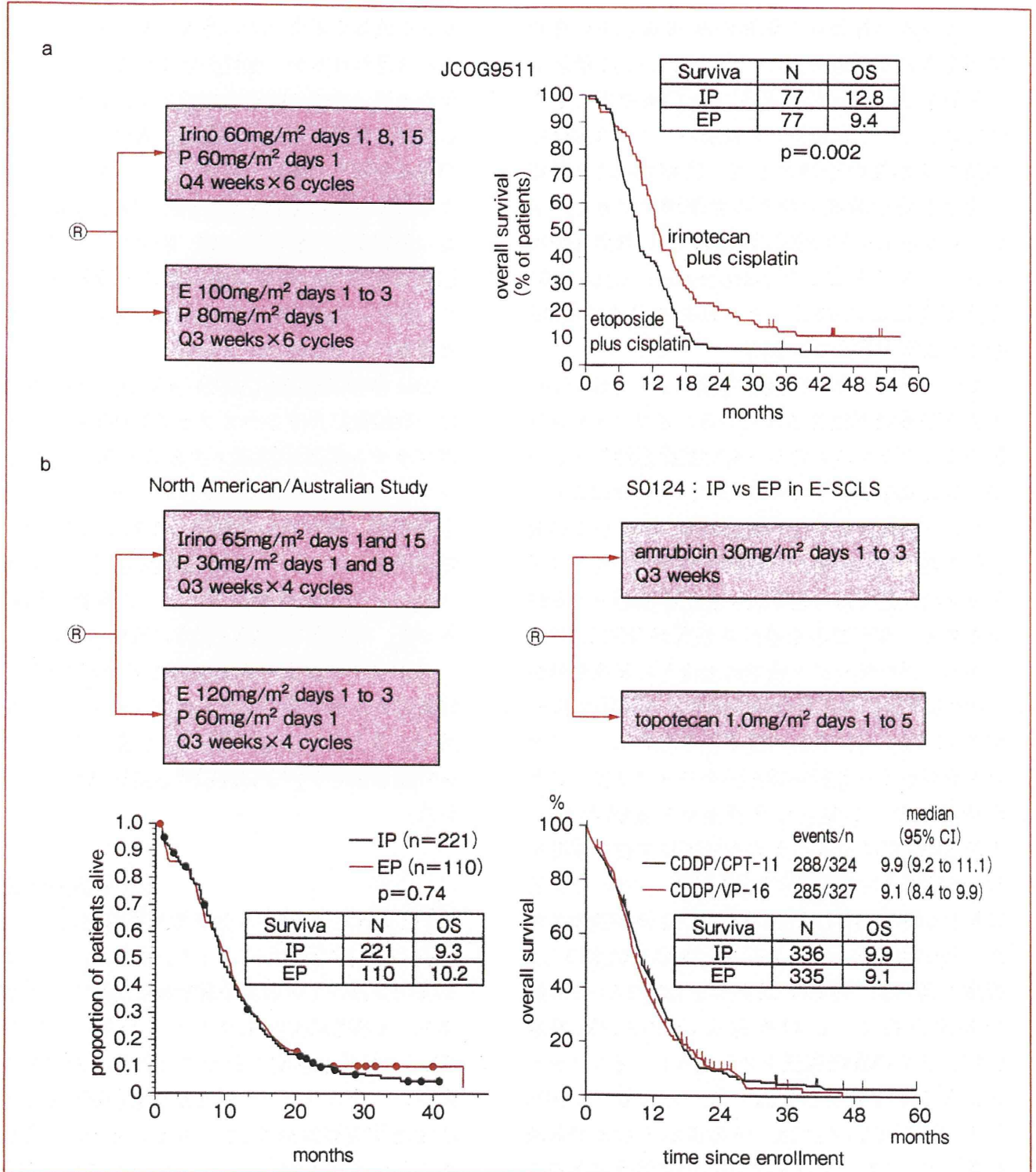


図1 わが国および米国におけるIP療法とEP療法の比較
(a = 文献1), b = 文献2, 3)よりそれぞれ引用)

- わが国では進展型小細胞肺癌の一次治療としてシスプラチン+イリノテカンが標準治療。
- イリノテカンを用いた治療では UGT1A1 遺伝子多型の検査で血液毒性を予測できる可能性がある。
- 欧米での比較試験の結果ではシスプラチン+イリノテカンの効果はシスプラチン+エトポシドの効果と同等であった。

り、わが国で行われた試験のみ 70 歳以下の患者に限定された試験である。今のところ 71 歳以上の患者で PI 療法が PE 療法より効果の面ですぐれているというエビデンスはない。この 3 試験に共通する毒性の特徴として、PI 療法は PE 療法に比較し好中球減少などの骨髄抑制が軽く、下痢、食欲不振などの消化器毒性が強い傾向が認められた。若年者および performance status (PS) 良好患者には PI 療法、それ以外の患者には PE 療法の選択が妥当といえる。

また、イリノテカンと毒性の関係において UGT1A1 の遺伝子多型が注目されている。イリノテカンは肝のカルボキシエステラーゼで抗腫瘍活性をもつ SN-38 に変換され、その後 UGT1A などによりグルクロン酸抱合を受け不活化する。UGT1A1 の遺伝子多型があった場合、酵素活性が低下しイリノテカン活性体である SN-38 の分解が阻害され毒性を高める。最も有名な遺伝子多型が UGT1A1*28 である。プロモーター領域にある TA 反復配列が 6 回から 7 回に増えた多型で欧米での頻度は 30~40% に及ぶ。UGT1A1*28 多型の患者にイリノテカンを投与すると好中球減少のリスクが高いことが判明した。このような背景から 2005 年 6 月、米国 FDA ではイリノテカンの添付文書の改訂を行い UGT1A1*28 ホモ接合体を有している患者に対し初回投与量の減量を考慮する旨が追加された。わが国では UGT1A1*28 の比率は欧米の 1/3 程度と低い。欧米ではまれな UGT1A1*6 多型の頻度が高く、この多型も UGT1A1*28 同様 UGT1A1 の酵素活性低下をもたらす。イリノテカンによる骨髄抑制を増強する。わが国では 2008 年 11 月に UGT1A1*28, *6 の遺伝子検査が保険収載され、*28, *6 それぞれのホモ接合体と複合ヘテロ接合体(*28, *6 両方がヘテロ接合体)が好中球減少のリスクが高いとされている。イリノテ

カンを投与するすべての患者に測定する必要性はないと思われるが、毒性が強く出た症例に対して今後イリノテカン投与を継続するか否かを判断する上で、効果、毒性の程度とともに検討する価値があるだろう。また、イリノテカンのもう一つ重大な毒性が肺毒性である。添付文書上は間質性肺炎の頻度が 1.1% と低いが、臨床医の間では薬剤性間質性肺炎の頻度の高い薬剤と認識されており、既存に間質性肺炎を合併した患者への投与は避けるべきであろう。

2011 年の米国癌治療学会 (ASCO) で小細胞肺癌の一次治療におけるシスプラチン併用療法とカルボプラチン併用療法のメタ解析が報告された⁴⁾。シスプラチン併用でも、カルボプラチン併用でも生存期間、無増悪生存期間、奏効率に差がなく、毒性面でシスプラチンに腎毒性が多く、カルボプラチンに血小板減少を中心とした骨髄抑制が多かった。これまで小細胞肺癌の治療エビデンスがシスプラチンにより構築されてきた経緯があり、安易にカルボプラチンでシスプラチンの成績を代用できるとはいえないが、PS 不良、高齢者の場合にはシスプラチンに固執する必要はないと思われる。

● 分子標的薬治療

小細胞肺癌に対する分子標的薬治療は、EGFR 遺伝子変異に対するゲフィチニブ、エルロチニブが脚光を浴びている非小細胞癌に比較して低調である。小細胞癌に対してもゲフィチニブ (EGFR-TKI) の投与が検討されたことがあったが無効であった。チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) としては小細胞肺癌細胞株の 50~70% に C-kit の発現があるという基礎データからイマチニブの小細胞肺癌に対する効果が期待されたが、臨床試験では全く効果がなかった。その他にもメタロプロテナー

- 小細胞肺癌に有効な分子標的薬治療は見つけれられていない。その中で血管新生阻害薬が注目されている。
- 再発治療においてはアムルビシンがキードラッグである。
- 予防的全脳照射は限局型小細胞癌の一次治療で完全奏効(CR)もしくは、それに近い効果が得られた患者に適応とされてきた。

ス阻害薬、免疫療法、アポトーシス関連分子、mTOR 阻害薬などが小細胞肺癌にも試されてきたがいずれも悲観的な結果に終わっている。唯一、期待を持てる結果が血管新生阻害薬に認められる。PE療法もしくはカルボプラチン+エトポシド(CE)療法に抗 VEGF モノクローナル抗体ベバシズマブ(BV)を加えるか否かの無作為化比較Ⅱ相試験の結果が報告された⁵⁾。奏効率、無増悪生存期間ともに BV 群で良好な結果であったが、他の BV 試験でもよくみられるように生存期間には差が認められなかった。カルボプラチンとの併用の方がシスプラチンとの併用より PFS において良好な結果を得ているところが興味深い。他に小分子化合物の血管新生阻害薬であるソラフィニブ、スニチニブも臨床試験が組まれているが、今のところの臨床試験ではポジティブな結果は出ていない。小細胞癌の分子生物学的特徴の解明が十分なされているとはいえず、この方面の進歩が分子標的薬による治療に応用されていくものと思われる。

再発小細胞肺癌の治療●

小細胞肺癌のセカンドライン治療はファーストラインの化学療法の効果が高いためセカンドラインでもファーストラインと同じプラチナ併用療法がしばしば用いられる。セカンドラインとして欧米ではトポテカンの単剤療法が標準療法とされてきた。トポテカンと当時、欧米での標準療法の一つであったシクロホスファミド、アドリアシン、ビンクリスチン三剤併用療法(CAV)とのセカンドラインにおける比較では有意差がなかったものの奏効率でトポテカンがCAV療法を上回り、呼吸困難、倦怠感などの症状改善率が有意にトポテカン群で高かった⁶⁾。欧米ではトポテカンの経口薬も用いられ、注射薬とほぼ同等の効果を示して

いる。この欧米で標準療法とされるトポテカンを日本で開発されたアムルビシンがまさる奏効率、無増悪生存期間を示した(図2a)⁷⁾。同試験でサードライン以降を含めアムルビシンが投与された群と投与されなかった群を比較するとアムルビシンの投与された群に有意に生存期間の延長が認められた(図2b)。再発小細胞肺癌患者に対するキードラッグにアムルビシンが加わり、再発小細胞癌の標準治療がプラチナ併用二剤(前治療の繰り返しを含む)、アムルビシン(日本)、トポテカン(欧米)となった。サードライン以降ではセカンドラインまでに使っていない組み合わせが適応となり、イリノテカン単剤治療もこれに加わる。

予防的全脳照射●

予防的全脳照射(PCI)とは、脳転移再発を予防する目的で画像検査上、脳転移が存在しない状況において治療線量より少ない線量で行う全脳照射である。これまで予防的全脳照射は一次治療(放射線化学療法)で腫瘍消失 complete response (CR) またはそれに近い状態となった限局型小細胞癌患者が適応となっていた⁸⁾。線量は 25 Gy と 35 Gy の比較がなされ高線量群で生存率が悪い傾向が判明し 25 Gy で十分と考えられるようになった⁹⁾。1回線量は遅発性有害反応の軽減のためには 2.5 Gy を超えないことが推奨されており 25 Gy/10 frs が標準と考えられる。この限局型の PCI に対し、2007 年に欧州のグループから進展型小細胞癌に対し 4~6 サイクルの化学療法でいくらかでも反応が認められた患者に予防的全脳照射を行った臨床試験が報告された。予防的全脳照射により症状を伴う脳転移を減少させ、生存期間を有意に延長することができた¹⁰⁾。日本では経過観察中、脳転移の評価に MRI によるスクリーニング検査を行っている施設が多く、全脳照射だけで

- 既治療再発例に対するアムルビシン治療はトポテカン療法を奏効率、無増悪生存期間において上回る。
- 治療回数にかかわらずアムルビシンの投与を一度も受けなかった患者の予後は悪い。

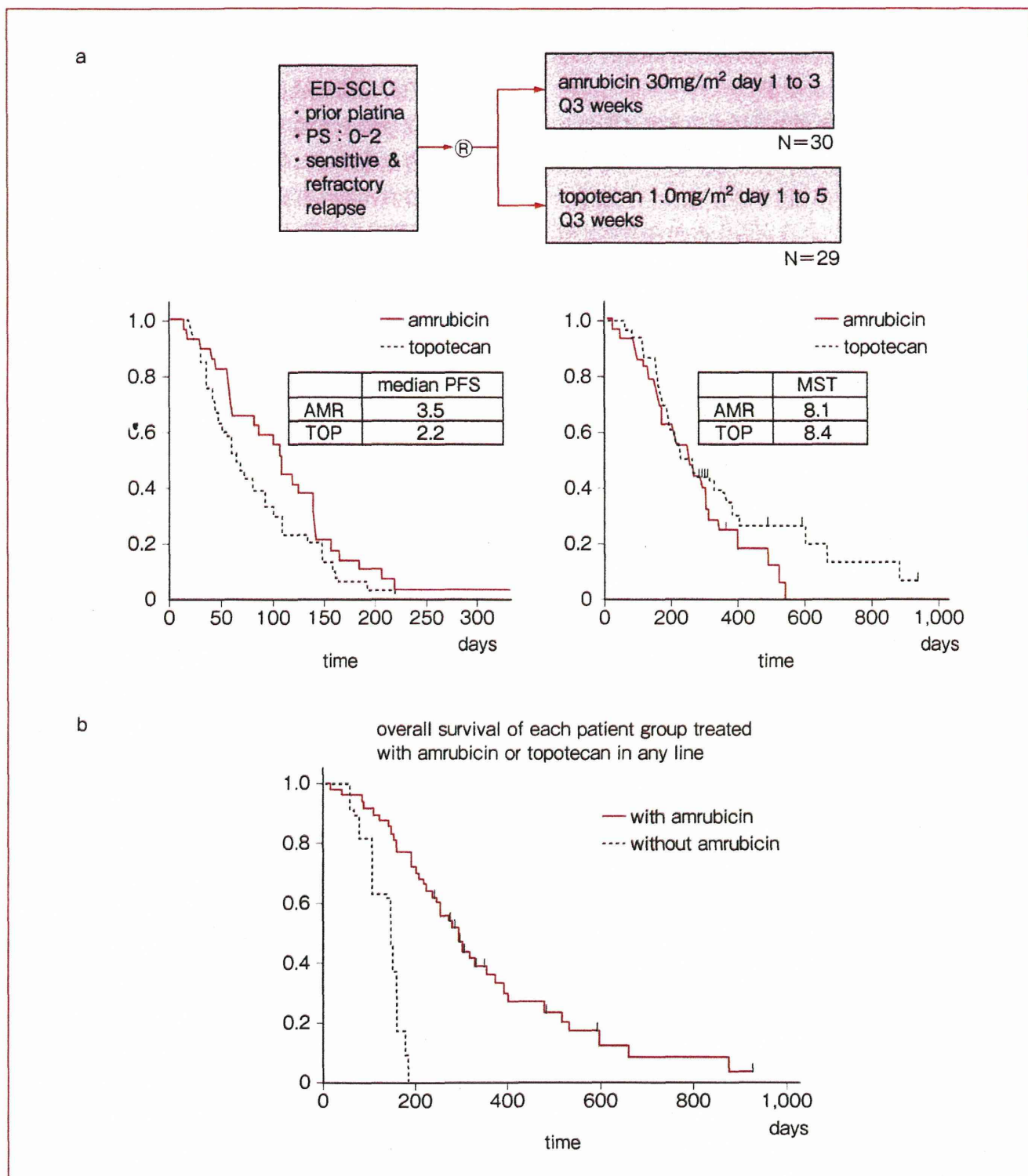


図2 既治療例に対するアムルビシン療法とトポテカン療法の比較
 (a = 文献7)より引用)

- 進展型小細胞癌に対しても一次治療で何らかの効果があった患者への予防的全脳照射が検討されている。
- 小細胞肺癌は非小細胞肺癌に比べ奏効割合が高く、このことが新しい治療の開発を困難にしている。

なく、ナイフも適応に応じて積極的に行われている。こういったわが国の状況に欧州で行われた進展型小細胞肺癌に対する予防的全脳照射の試験結果があてはまるかどうか疑問がもたれる。現在、厚生労働省研究班山本班において追試中でわが国における結果が待たれる。

おわりに●

小細胞肺癌の化学療法は非小細胞肺癌と比較し奏効割合が高く、新治療法の開発には現在の治療効果を凌ぐ治療成績を示さなければならず開発がむずかしい癌種である。再発治療や脳転移対策などに焦点が移動し、小細胞癌に対する根本的治療の開発は停滞しているといわざるを得ない。最近の新規分子標的薬の併用は軒並みネガティブに終わり、真新しい抗癌薬の登場もなかった。抗癌薬の小細胞肺癌に対する奏効率は高くても、生存率に関してはまだまだ改善の余地が残されている。さらなるすぐれた治療法が開発が望まれるところである。

文 献

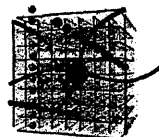
- 1) Noda, K. et al. : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 85-91, 2002
- 2) Hanna, N. et al. : Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24 : 2038-2043, 2006
- 3) Lara, P.N. Jr. et al. : Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer : clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 27 : 2530-2535, 2009
- 4) Rossi, A. et al. : COCIS individual patient data (IPD) meta-analysis : Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy (CT) as first-line treatment of small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 29 (suppl ; abstr 7022), 2011
- 5) Spigel, D.R. et al. : Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer : Results from the SALUTE trial. *J Clin Oncol* 29 (16) : 2215-2222, 2011
- 6) von Pawel, J. et al. : Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (2) : 658, 1999
- 7) Inoue, A. et al. : Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer : North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 26 (33) : 5401-5406, 2008
- 8) Auperin, A. et al. : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 (7) : 476-484, 1999
- 9) Le Pechoux, C. et al. : Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer incomplete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01) a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 10 (5) : 467-474, 2009
- 10) Slotman, B. et al. : Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357 : 664-672, 2007



肺癌に対する抗血管新生療法

Makoto Maemondo © 前門戸 任

宮城県立がんセンター呼吸器科



Summary

肺癌に対し実地臨床で使用可能な抗血管新生阻害薬はベバシズマブのみである。おもに肺癌のファーストラインとして標準治療であるプラチナ併用化学療法に、ベバシズマブを上乗せする形で投与される。これまでのベバシズマブを用いた臨床試験は有意に奏効率と無憎悪生存期間を改善するが、生存期間の延長までの効果は多くの試験で認められない。毒性面では当初、肺出血による咯血死が問題となったが、扁平上皮癌、血痰を有する患者を適応から除くなどにより頻度を著しく下げることができるようになった。一次治療終了後、ベバシズマブ単剤による維持療法が標準とされてきたが、維持療法部分での抗癌剤、ほかの分子標的薬との併用が注目されている。

Key words

- ベバシズマブ
- 維持療法
- 肺出血
- プラチナ併用化学療法
- 生存期間

はじめに

これまで数多くの腫瘍血管新生を標的とした分子標的薬が開発されてきたが、多くの薬剤は臨床試験において十分な効果を発揮することができなかった。一般臨床に用いられるようになった薬剤は、低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor; HIF)-1 α 、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)が腫瘍増大の主要因子とされる腎癌領域を除くとベバシズマブに限られている。ベバシズマブのみが複数臓器領域で保険適応となり、肺癌領域では大腸癌に続いて2009年11月にベバシズマブが追加承認を受けた。本稿では肺癌領域におけるベバシズマブのエビデンスについて概説する。

ベバシズマブの抗腫瘍効果

ベバシズマブの開発は大腸癌において先行して行われた。大腸癌を対象に行われた臨床試験では抗癌剤との併用で高い抗腫瘍効果が発揮された¹⁾。ベバシズマブの抗腫瘍効果発現の機序として2004年にNature Medicine誌に腫瘍血管正常化の理論が報告され



図1 腫瘍血管と血管正常化

(Jain RK : Nat Med 7 : 987-989, 2001 より引用)

た(図1)²⁾。

VEGF が強く関与している腫瘍新生血管は未熟な血管であり、血管透過性が亢進し腫瘍間質圧が上昇している。抗癌剤を投与しても腫瘍間質圧が高ければ、抗癌剤の腫瘍への浸透が妨げられてしまう。そこでベバシズマブを投与すると、図1に示すように血管が正常化し腫瘍間質圧が低下する。論文では実際に直腸癌の間質圧をモニターし、ベバシズマブ投与で間質圧が低下することを確かめている。この間質圧低下により、同時に投与された抗癌剤の腫瘍への浸透が改善し、抗腫瘍効果が上がるという機序が報告された。

肺癌では直腸癌のように容易に腫瘍へのアプローチができない臓器であり、大腸癌と同じ機序がはたしているかどうか不明である。肺癌においては血管正常化の効果と抗血管新生作用の両方が関与し、抗腫瘍効果を発揮されているものと考えられている。

海外で行われた非小細胞肺癌臨床試験のエビデンス

海外で行われた大規模第Ⅲ相試験に ECOG4599 試験(以下 E4599)と AVAIL 試験がある。いずれも進行非

小細胞肺癌に対する初回治療で従来から使われている標準化学療法にベバシズマブを加えるか否かを検討した試験である。米国で行われた E4599 はカルボプラチン+パクリタキセルに対しベバシズマブの上乗せ効果をみたものである。878 症例が登録されカルボプラチン+パクリタキセル化学療法単独群(n=444)と化学療法にベバシズマブ 15 mg/kg を加える群(n=434)の二群に割り付けられ、主要評価項目は全生存期間(overall survival : OS)とした(図2A)³⁾。生存期間中央値(median survival time : MST)は、化学療法単独群の 10.3 カ月と比較して化学療法+ベバシズマブ群では 12.3 カ月と延長した(p=0.003, ハザード比[hazard ratio : HR] 0.79)(図2B)。

奏効率は化学療法単独群 15%、ベバシズマブ併用群が 35% と 2 倍以上の腫瘍縮小効果を認め(p<0.001)、無増悪生存期間(progression free survival : PFS)中央値は併用群、単独群それぞれ、6.2 および 4.5 カ月であった(p<0.001, HR0.66)。臨床的に重大な出血の発生率はそれぞれ 4.4% と 0.7% とベバシズマブ併用群に多く、肺出血の 5 例を含む治療関連死が化学療法+ベバシズマブ群の 15 例にあった。化学療法にベバシズマブを加えることによって抗腫瘍効果を上げるが、毒性も上がるという結果であった。

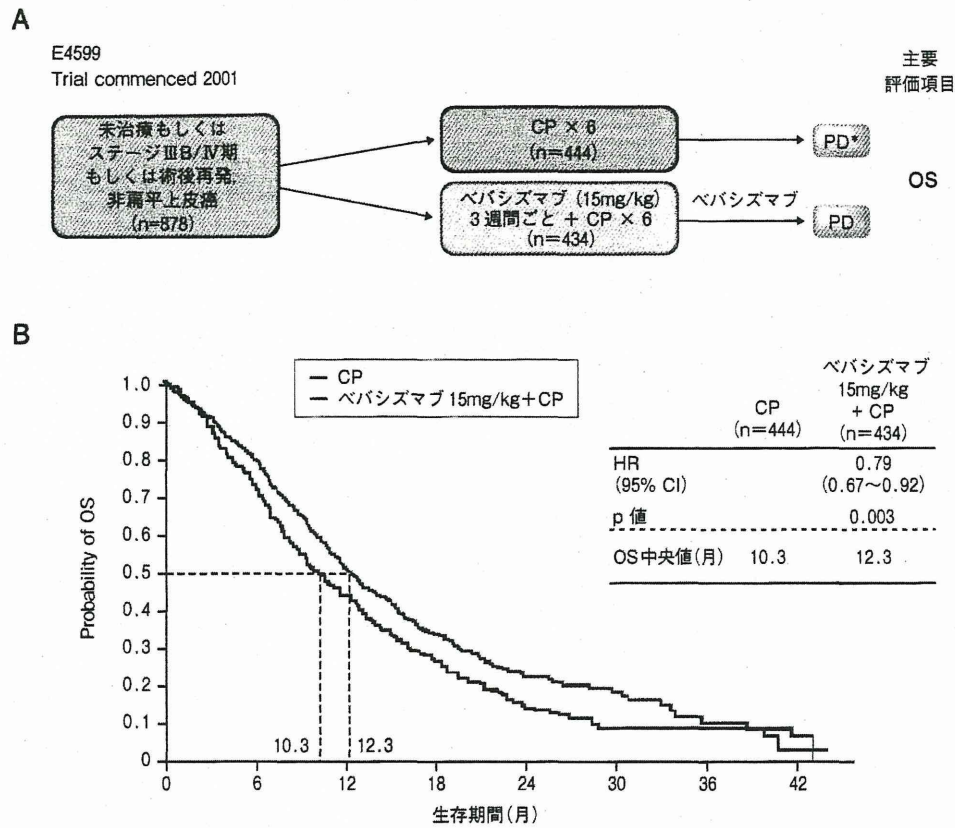


図2 E4599試験の試験概略と生存曲線

A: 試験概略. *: クロスオーバーなし, CP: カルボプラチン+パクリタキセル
B: 生存曲線. (文献3より改変引用)

この試験では一部の患者の治療前の血清中 VEGF を測定しているが、患者ごとにばらつきが大きく治療効果との相関は認められなかった。血清中 VEGF の測定だけでなく、摘出腫瘍を含めたさまざまな検討が複数の試験で行われているが、今のところペバシズマブの効果を予測し得る因子はみつかっていない。

一方、欧州を中心に行われた AVAIL 試験では当時、標準化学療法のなかで最も効果の高い治療のひとつであったシスプラチン+ゲムシタピン (CDDP + GEM) にペバシズマブの上乗せ効果があるかどうか検討された⁴⁾。1,043 症例が CDDP + GEM 単独群 (n=347)

とそれにペバシズマブ 7.5 mg/kg を加える群 (n=345) とペバシズマブ 15 mg/kg を加える群 (n=351) に割り付けられた (図 3 A)。

当初、主要評価項目は OS であったが、先行する E4599 の結果を受けて PFS に変更された疑念を抱かせる経緯がある。主要評価項目である PFS では、ペバシズマブ投与 2 群でプラセボ群に比較し有意な PFS の延長が認められた。それぞれプラセボ群と比較しペバシズマブ 7.5 mg/kg 群で HR 0.75 (p=0.0003)、ペバシズマブ 15 mg/kg 群で 0.85 (p=0.0456) だった。MST はすべての投与群で 13 カ月を

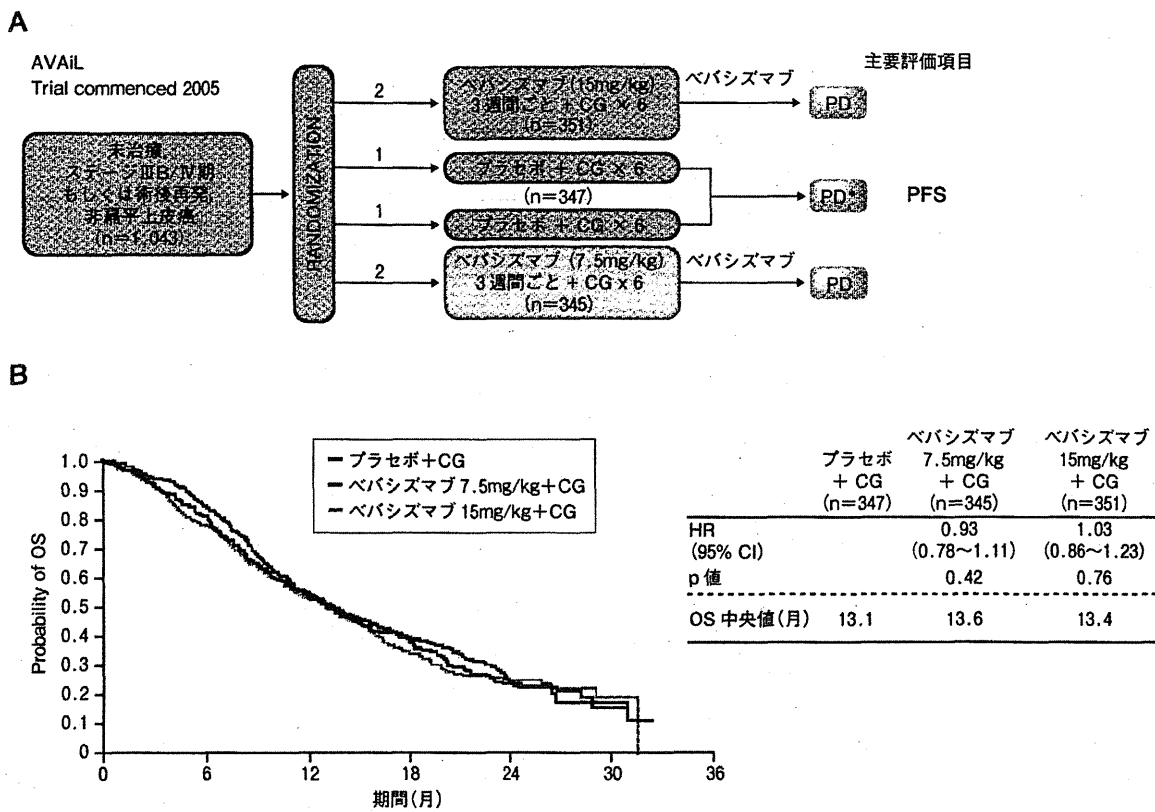


図3 AVAIL試験の試験概略と生存曲線

A: 試験概略。*: クロスオーバーなし, CP: カルボプラチン+パクリタキセル, CG: シスプラチン+ゲムシタビン
B: 生存曲線。(文献4より引用)

超えており、ペバシズマブを加えてもOSの改善は認められなかった(図3B)。

奏効率はプラセボ投与群21.6%にくらべ、ペバシズマブ7.5mg投与群で37.8%、15mg/kg投与群34.6%($p=0.0002$)と両群とも有意に奏効率が高かった。このAVAIL試験においてOSで有意な差が出なかった理由については、AVAIL試験で用いた標準治療の効果が高く化学療法単独でも長いOSが得られ、ペバシズマブの効果が打ち消されてしまった可能性が指摘されている。また、後治療を受けた割合が欧米で行われたほかの試験にくらべて高く、とくに化学療法単独群で後治療割合が高かったことの影響も考えられ

ている。これらの結果を受けて米国では2006年10月に、欧州では2007年8月にペバシズマブが承認となった。

わが国における非小細胞肺癌臨床試験のエビデンス

わが国においてはオープンラベルのランダム、第Ⅱ相試験(JO19907)が施行された。E4599と同じデザインでカルボプラチン+パクリタキセル(CP)化学療法単独群とCPにペバシズマブ15mg/kgを加えるペバシズマブ群を1:2に割付け比較された(図4A)。

主要評価項目はPFSで、副次的エンドポイントはOS、