

対談

21世紀の肺癌治療をめぐって

県立愛知病院

院長 有吉 寛氏

近畿大学医学部第4内科 講師 中川和彦氏

増加傾向にある肺癌



中川 肺癌の検診が本当に有用であるかどうかは、なかなか結論が出ていませんが、日本の社会では検診が非常に広く行き渡っていて、たくさんの新しい早期の患者さんが発見されているのも事実です。ですから検診によって早い時期に瘤を発見して、適切な治療を行うことはきわめて重要なことだと考えています。

有吉 21世紀の肺癌治療について、特に近い将来の話を中心にお聞きしたいと思っております。肺癌は日本でも急激に増えていて、2000年の人口動態調査では年間死亡数が男女合わせて約50,000人強となり、胃癌を抜いてトップになりましたが、先生は以前と比べて肺癌が増えているという印象をお持ちですか。

中川 そうですね。今、近畿大学にもかなりたくさんの方々がいらっしゃいますし、毎年検診によつてたくさんの患者さんが新たに発見されていきますので、肺癌は確実に増えています。

有吉 1985年の統計では、男性で約20,000人強が肺癌で死亡しています。それが約15年経った2000年の統計では、男性で倍近く39,000人が死亡していますので、非常に急激に伸びています。

肺癌における薬物療法の変遷

有吉 肺癌のうち80~85%を占める非小細胞肺癌がとくに増えています。喫煙が原因と言われています。日本は欧米各国と比べて禁煙対策に乏しいと思われますが、先生はどうにお考えですか。

中川 確かに日本は欧米に比べて禁煙対策が遅れているように思っています。しかし、近年は日本でも禁煙対策が次第に高まりつつあって、分煙をすすめよう取り組みも、少しずつ進んできています。

有吉 歐米の先生方は、肺癌は予防可能な疾患であると言われます。禁煙を進めることは、医療費抑制という面でも非常に大きな効果があると思いますが、経済的なメリットだけでなく、健康を第一に考えて日本も禁煙対策をきちんと行わなければなりません。

肺癌に対する取り組み

有吉 では次に肺癌に対する取り組みについて考えたとき、国としては先程の禁煙対策が重要であると思いますが、それからもう一つ肺癌の早期発見という意味での検診について先生はどうのように考えられていますか。



中川 肺癌の検診が本当に有用であるかどうかは、なかなか結論が出ていませんが、日本の社会では検診が非常に広く行き渡っていて、たくさんの新しい早期の患者さんが発見されています。ですから検診によって早い時期に瘤を発見して、適切な治療を行うことはきわめて重要なことだと考えています。

有吉 肺癌は早期に発見され、手術で治る患者さんは発見時にはかなり進行しています。ターミナルケアが必要な患者さんも少なくありません。そこで医療従事者には、患者さんにあわせた適切な治療を行うための幅広い治療姿勢が求められます。また、最近、製薬メーカーが患者さんにいろいろな情報を提供するという、世界的にも大きな動きがありますが、これについて先生はどうのようと考えられますか。

中川 製薬メーカーは治療効果の高い新しい薬剤を作り出すことで大きな利益を得て、また、その治療効果を通して患者さんにも利益をもたらすということですが、本質的な目標であるとともに、ある一定の進歩があればホームページを通じて患者さんに適切なアドバイスを与える場をつくることや、正しい治療が世界中で行われるように、医療従事者に対して情報を探求していく場をつくることは、製薬メーカーとしてのきわめて大切な使命だと思います。

有吉 肺癌を心配されるたくさんの方々にいろいろな情報を提供することは、今の情報社会では非常に重要だと思いますので、私たち医療従事者も、できるだけこのような動きに協力していただきたいと思います。

肺癌における薬物療法の変遷

有吉 では肺癌の治療についてのお話に入りたいと思います。圆形瘤の多くは、早期瘤であればほとんどが手術で治りますが、手術が不可能な再発瘤、あるいは進行癌の治療をどうするかということが、今後の治療において重要な要素になります。とくに肺癌は発見時の約2/3の患者さんがⅢ期以降と言われていますので、薬物療法、外科療法、放射線療法を組み合せた集学的治療が非常に重要になります。

中川 そうですね。肺癌はⅠ期でも30%の患者さんに再発がみられることがあります。早期でも薬物療法によって全身治療を行うことが非常に重要になります。

有吉 肺癌に対する抗癌剤の歴史を眺めてみると、1990年代に入つて、

歩を目標とした研究が進められていました。その研究成績の1つとして、最近、各製薬メーカーにより開発が進められている分子標的薬剤が挙げられます。今後、癌治療における新しいストラテジーとして、この分子標的薬剤が果たす役割は非常に大きいと思います。では、まず分子標的薬剤とはどのような薬剤なのか、わかりやすく説明していただけますか。

中川 分子標的薬剤には2つの特徴があります。1980年代から急速に進歩を遂げた分子生物学によつて、癌細胞と正常細胞の生物学的な違いが解明され、癌に特異的な癌化、もしくは悪性化に強く関わっていると考えられる標的のが見つかってきました。分子標的薬剤は、そのような標的を最初に阻害する、または調節する薬剤としてスクリーニングされています。癌細胞に対する増殖抑制効果によりスクリーニングされる從来の抗癌剤とは、スクリーニングの方法が異なることが一つの特徴になります。また、從来の抗癌剤はDNAや蛋白のようないくつかの特徴で作用するが、分子標的薬剤は、癌細胞の増殖をもたらすようなシグナル伝達系を調節することにより、間接的に癌細胞の増殖や悪性化をコントロールする薬剤であるということがもう一つの特徴になります。

有吉 シグナル伝達系を調節する成長因子の受容体、癌細胞表面に存在する成長因子の受容体、癌細胞の増殖を促進する方向に働く遺伝子、そして遺伝子から発現された蛋白が標的分子として取り上げられています。また癌が転移するときに関わる多くの生物学的な因子、さらに癌の転移、細胞分裂の際に必要となる血管新生

表1・非小細胞肺癌における新規抗癌剤の効果

薬剤	症例数	奏効率(%)	生存期間中央値(週)	1年生存率(%)
イリノテカン	161	34	35 (27.4)	NA
パクリタキセル	217	26	37.3 (24.5)	41
ドセタキセル	300	26	41 (27.4)	52
ビノレルビン	621	20	32.5 (29.4)	24
ゲムシタビン	572	21	40.6 (31.49)	39

Clin Cancer Res 10: 1087-1100, 1998

NA: not available

に關わる多くの因子も標的分子となります。このようないものをターゲットとして、現在、精力的に薬剤の開発が進められています。

有吉 分子標的薬剤は、必ずしも細胞分裂に直接関与するわけではありませんので、従来の抗癌剤がcytocidalあるいはcytostatic drugと言われるのに対してcytostatic drugと言われています。しかし薬剤の評価方法としては、依然として腫瘍の縮小が非常に重要ですね。先生は分子標的薬剤にはcytostaticではないcytotoxicな作用もあるとお考えでしょうか。

中川 癌細胞は薬剤により増殖を抑制された場合、おそらくそのままの状態で存在するのではなく、多くはprogrammed cell deathであるアポトーシスというメカニズムによって、または私たちが今は知らないような方法によって死んでいくのではないかと思います。ですから分子標的薬剤は癌細胞の増殖を抑制するだけの作用を示すと考えられていますが、が、もしも細胞の周期を完全に止めることができるのであれば、その結果として何らかのメカニズムで細胞を死に導いていくのではないかと考えています。

現実にかなりつつある分子標的薬剤

有吉 では、具体的な分子標的薬剤のお話に入りたいと思います。この2、3年の間に猛烈な勢いでいろいろな薬剤の臨床試験が行なわれてきましたが、肺癌を中心と考えますと、ZD1839という薬剤が非常に注目されています。先生はこの薬剤の臨床試験を行なわれていますが、その臨床効果についてお話をいただきたいと思います。

中川 圓形癌に対する最も有望な分子標的薬剤として、ZD1839を挙げることができます。特に非小細胞肺癌に関しては、このZD1839が今後果たす役割は計り知れないものがあると感じています。

Phase Iで肺に小さな多発性の転移病巣を有する患者さんにZD1839の経口投与を開始したところ、3週間も経たないうちに腫瘍が小さくなりました。そんなに簡単に効くはずがないとの疑問もありましたが、その後、他にもさまざまな患者さんにZD1839を投与したところ、大きな腫瘍を持つ患者さん、また白金製剤を中心とした治療法を十分に受けて、もう他に治療法がないと言われた患者さんにも腫瘍縮小効果がみられました。このようにZD1839は当初cytostatic drugと思われていましたが、明らかに腫瘍縮小効果を有する薬剤であるということを確信しました。

有吉 このZD1839の特徴としてはどのようなことが挙げられますか。

中川 まず副作用が従来の抗癌剤とは異なるということです。主な副作用はニキビ様の皮疹で、従来の抗癌剤にみられる骨髓抑制をほとんど示さないのが1つの特徴になります。次に早い時期に腫瘍縮小効果が認められるということです。さらにはPhase II/IIIの結果を待たなければ

はつきりしたこととは言えませんが、従来の抗癌剤に比べて腫瘍縮小効果の持続期間が長いのではないかと考えられる点も、特徴として挙げられると思います。

有吉 ZD1839は分子標的薬剤の特徴として考えられた腫瘍の縮少が少ないであろうとか、効果の発現が非常に遅いという常識を覆してしまった薬剤であると理解していいのです。

中川 そういうことですね。

有吉 副作用では皮疹が非常に多く現れると言われていますが、その他、何か注意すべき副作用はみられますが。

中川 その他の副作用としては、頻度はそれほど高くはないのですが、下痢と肝機能障害が挙げられます。ただし、投与をある程度中止すれば非常に速やかに改善しますので、臨床上あまり問題にはならないと思います。

有吉 ZD1839の抗腫瘍効果について具体的に教えていただけますか。

中川 ZD1839は、非小細胞肺癌の中でも治療が難しいとされている腺癌の患者さんの約25%に腫瘍の大さきが半分以下になるという腫瘍縮小効果を示しました。

有吉 完全に腫瘍が消えてしまつた患者さんはいらっしゃいますか。

中川 ほとんど消えてしまつた患者さんはいらっしゃいます。

有吉 非小細胞肺癌の中でもEGFRの発現がそれほど多くないと言われる腫瘍に対して効果を示すということは、ZD1839の作用機序と現実の臨床効果に矛盾があるように思いますが、そのあたりについてはどの程度解明されていますか。

中川 ZD1839はEGFRの自己リン酸化を抑制することによってチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤(図1)です。当然、EGFRがたくさん発現されている細胞がEGFRの自己リン酸化が強い細胞株においてよく効くと言わっていました。しかし実際に臨床試験を行なうと、一般的に非小細胞肺癌の中でもEGFRの発現が高頻度であると言われる扁平上皮癌よりも、発現が低いと言われる腺癌により多くの腫瘍縮小効果がみられたことから、必ずしもEGFRがZD1839の抗腫瘍効果を規定する唯一の因子ではないと、多くの研究者は考えています。

有吉 ZD1839は1日1回投与する経口剤ですが、最高でどのくらいまで長く飲み続けている患者さんがいらっしゃいますか。

中川 今、一番長い患者さんで、1年半飲み続けておられます。

有吉 1年半の間、耐性がみられていないわけですね。ZD1839は細胞分裂時のDNAに影響するような薬剤とは異なり、耐性がみられない可能性が高い薬剤であると理解してよろしいでしょうか。

中川 Phase Iにおいて腫瘍縮小効果が認められた5人の患者さんたち、1人は肝機能障害によつて治療中止となりましたが、あと4人のうち2人には再発がみられました。ですからZD1839は耐性がみられない薬剤であるとは言えないと思いまが、従来の抗癌剤とは異なり、非

常に長い期間治療しなければ耐性は出てこないため、耐性をつくりにくくい薬剤であるといふことは言えると思います。

有吉 近い将来承認されることになると思いますZD1839も含めた分子標的薬剤は、現状の化学療法と併用されることがあります。今後の臨床研究の方向性についてどうに考えられていますか。

中川 ZD1839のほかに、EGFRをターゲットとする開発が進められている分子標的薬剤のC225があります。塩酸イリノテカシンが効かなくなつた大腸癌の患者さんに対して塩酸イリノテカシンとC225を併用したこと、効果増強作用を示したことが2001年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で発表されました。またZD1839もタキサン系と併用することによって効果増強作用があると言われていますので、EGFRをターゲットにする薬剤は従来の抗癌剤と併用した時に、効果増強作用を示す可能性が非常に高いのではないかと考えられます。從いまして、今後の併用療法を考えるにあたって、白金製剤と新規抗癌剤にZD1839を併用することは、非常に望ましいことではないかと考えています。

有吉 この併用療法の臨床試験は、日本の肺癌専門医が待ち望んでいたことですので、ぜひ早く先生たちの努力で進めたいだきたいですね。日本で開発が進められている分子標的薬剤には、他にどのようなものがありますか。

中川 癌遺伝子の中にras遺伝子といいうものがありますが、このras蛋白が実験のために必要となるのが、これからの癌治療のストラテジーを考えていく上で、大きな武器になつてしまつたと考えてよろしいですね。

有吉 今後、分子標的薬剤が登場することころです。その他に、VEGF(vascular endothelial growth factor), PDGF(platelet derived growth factor)などとの血管新生阻害剤、また細胞周期を調節する薬剤としてCDK(cyclin dependent kinase)を阻害するフラボドールなどが臨床試験に入っています(表2)。

有吉 いろいろな新しい分子標的薬剤が実際に臨床で使える日が1日も早く来て、癌治療において大きなインパクトを与えるような武器になりますが、これから癌治療のストラテジーを考えていく上で、大きな武器が一つ備わつたと考えてよろしいですね。

中川 本日はどうもありがとうございました。



表2・シグナル伝達阻害作用を有する薬剤

	化合物	分子標的
シグナル伝達	Herceptin(抗体)	erbB2/Her2
	ZD1839	EGFR
	Geldanamycin	CDK,Raf,HSP90
	R115777	Ras
	SCH66336	Ras
	L-778123	Ras
	ST1571	BCR Abl
	CCI779	mTOR
	SU5416	VEGF
	CGP79871	VEGF
	Rhu-Mab VEGF	VEGF
	SU6668	VEGF,PDGF
	Flavopiridol	CDK
細胞周期	UCN-01	CDK,PKC
	CGP-60474	CDK
	E7070	CDK