

Tumor dormancy therapy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17274

【研究紹介】

Tumor dormancy therapy

—総括と今後の展望—

金沢大学がん研究所腫瘍外科

高 橋 豊

はじめに

根治が望めない癌治療の次の目的は言うまでもなく生存期間の延長である。かつてこれには、腫瘍の縮小が不可欠であることは医学界の常識であった。これに対し、著者ら¹⁾は、1995年初めて生存期間の延長に腫瘍の縮小は不可欠ではなく、増殖の抑制のみでも生存期間の延長が得られることを証明し、Tumor dormancy therapy (TDT, 邦名:がん休眠療法)、つまり「癌との共存」という概念を提唱した。その後、種々の様々な議論がなされたが、分子標的治療薬の登場を契機となり、ついに多くの治療において「不変」状態は有効と評価されるように変貌し、TDTの概念は医学界に受け入れられた。このことは、従来評価されなかった治療法の再評価、あるいは現治療の改革の必要性につながるものと思われる。

本稿では、TDTの概念、意義、実際を紹介するとともに、今後の展開について紹介したい。

A. TDTの概念

癌治療の第一目標は言うまでもなく完全治療（癌の完全消滅）である。しかし遠隔転移や再発に対しては、治療を得ることは難しく、そこで次の目的は延命となる（断じて縮小ではない）。しかし、ここで延命を得るためには縮小が不可欠であるという間違った原則が立てられてしまい、多くの治療は少しでも高い縮小率を目標になされてきた。

著者は、以前から検討してきた、癌の発育速度を中心とする「癌の時間学」の観点から、延命とはどのように得られるのかを詳細に検討し、手術では切除率が多いほど延命に寄与するが、抗癌剤治療では「増殖が止まる」という効果からも延命が得られることを初めて明らかにし、1995年「Survival without tumor shrinkage, 縮小なき延命」なる概念を報告した²⁾ (図1)。これは、抗癌剤治療による延命は、図1のAとCに示す縮小による延命とは別に、Bに示す増殖を抑制している (tumor dormancyと呼ぶ) ことからの延命の2つから構成されており、Bは手術などには存在しないものである。しかも、一例一例でこれを検討すると、治療による延命全体 (A+B+C) におけるBの割合が平均で2/3以上を示すことが判明した。このことは、縮小による延命は実は全体の1/3以下に過ぎないことを示している。それならば、当然の流れとして縮小率を上げることより、増殖抑制を長引かせるという別の戦略が考えられる。これが、TDTの理論である。またその直後より、乳癌の増殖を促進するHer2遺伝子の抗体の臨床試験が報告されるようになり、その中でこれまで唯一の効果判定であった有効率 (縮小) に加え、増殖抑制期間 (time to

progression, TTP) が検討されるようになった。つまり、図1に著者が示す抗癌剤治療による延命期間 (A+B+C) とTTPとがほぼ一致した。そこで次に著者は、小さくならなくとも (いわゆるNC症例)、TTPが比較的長く継続する症例の生存期間と、有効と判定された症例の生存期間とを比較し、両者に差がないことを明らかにした³⁾。これらの結果より、延命には必ずしも縮小は必要ないことを示すと同時に、縮小のみではなくTTPの延長を目指すという新たな治療戦略の可能性を提案した。

その後、欧米においてTTPが通常の抗癌剤の臨床試験の効果判定にも使われるようになった。この中でFDAのJohnsonら⁴⁾は、縮小率のみがすべてを反映するものではないと述べているが、まさにその方向にあると考えられる。

B. TDTの語源、定義

Tumor dormancyという言葉をもとにしたのは、1971年のFolkmanである⁵⁾。彼は血管新生の重要性を示すと同時に、それを抑えることによって癌は消滅しないものの、微小のまま長期間経過することから、この言葉を使用した。後に、増殖活性としてのPCNAやアポトーシスが免疫染色などで容易に検出できるようになってからは、tumor dormancyと呼ばれる状態でも、増殖活性やアポトーシスが起きていることを示している。つまり、Folkmanの指摘するtumor dormancyとは、従来dormant cellと表現されてきたような、細胞の増殖が完全に止まっている、すなわち細胞周期学的にはG0期になっていることではなく、増殖している細胞やアポトーシスに陥っている細胞などすべてを含んだ表現である。換言すれば、tumor dormancyとは、見かけの腫瘍の大きさや量に変化がないことを意味し、細胞学的には増殖する細胞、死滅する細胞、休止期に入る細胞などがいろいろ混在している状態である。

著者の提唱したTDTは、言うまでもなくFolkmanの概念を引用し、次の2つの点で拡大解釈したものである。まず、Folkman博士はtumor dormancyという言葉をもとに微小転移のみに使用してきたが、著者はこれを目に見える腫瘍にも拡大した。もうひとつは、血管新生の抑制ばかりでなく、抗癌剤を初め、他の治療にも拡大した。

こうして、TDTとは「従来の縮小のみからではなく、増殖の抑制から延命をはかる治療戦略」と定義するに至った。

C. TDTの実際

TDTは前述のごとく、戦略 (治療方針) であるが、戦術 (治療方法) が確立されなければ、戦略も機能しないのは自然の理である。これまで癌治療の戦略は、「癌の消滅、それが不可能であればできるだけ高率な縮小」という一つしかなかった。この戦略に合致した戦術が、手術、通常の抗癌剤治療、放射線療法が代表である。一方、血管新生抑制、低用量抗癌剤治療、免疫療法などは、腫瘍を小さくする力が弱いので、この戦略におい

ては二次的、補助的にすぎない治療法として位置付けられていた。

しかし、これに変わる戦略としてTDTの出現により、これらの治療は一躍中心的な治療法になるのである。しかも、興味深いことに、これらは互いに関連性が強い。例えば、低用量化学療法によって免疫能が賦活化されることは、本邦からの発信として小林、細川により報告されている⁹⁾。また、低用量化学療法により、血管新生が抑制されることが、Fokmanら⁹⁾、Kerbelら⁹⁾の2グループにより明らかにされ、メトロニック化学療法として欧米で注目されている。さらにメトロニック化学療法の用量設定法も報告されるようになった。

1995年著者ら⁹⁾が初めて大腸癌における血管新生因子としてVascular endothelial growth factor (VEGF)の意義を明らかにしたが、この臨床応用が進み、2003年大腸癌においてVEGFのヒトモノクローナル抗体の一つであるBevacizumab(Avastin)が、抗癌剤との併用によって延命効果が示された⁹⁾。2007年には本邦でもこの薬剤が、大腸癌の治療薬として認可された。

また、低用量抗癌剤の代表とも呼べるUFT単独の長期(2年)投与により、中期進行肺癌の術後の生存期間の延長が報告された。同様な検討が結直腸癌でもなされ、やはり延命が得られている⁹⁾。これまで、UFT単独投与は縮小効果が僅かで、使用自体にさえ否定的意見が多かったが、多くの実験的研究でもあるように、微小転移に対しては少なくとも増殖を抑える効果があり、それを長く継続することにより、有意な延命につながったものと推察される。

また、免疫に関しては、すでにPSKを中心に胃癌と大腸癌の術後補助療法として延命効果が報告されている。

つまり、癌治療には従来の「縮小(治療)」とTDT「共存」の2つがあると考えるべきである。TDT「共存」という戦略の特徴は、それに合致した治療の併用が容易に可能であること、長期間継続できること、また何と言っても患者のQOLが高いことがあげられる。重要なのは、それぞれの癌の種類、進行度、患者の状態などによって、どちらの戦略が適しているかを考えてゆくことである。少なくとも、すべての癌、すべての進行度、すべての患者で、「治療、縮小」という戦略が優れているとは限らないのではないだろうか。例えば、治療可能な比較的早期の癌に対する手術、白血病に対する通常の抗癌剤治療は、「縮小(治療)」という戦略をとることに異存はないが、手術不能症例や再発症例に対しては、そうとも限らないということである。さらに縮小を目指した治療は、2つ以上を併用すること(手術+標準的抗癌剤治療)はかなり困難であるのに対し、前述したように共存を目指したTDTではそれは比較的容易である。

D. 今後の展開

TDTが認められたとは言え、抗癌剤治療に関しては、より大きな縮小を目指す治療しか存在しない。あくまでも縮小を目指した結果の不変状態を評価しているにすぎない。換言すれば、初めから分子標的治療や免疫療法のように、不変でも良いという抗癌剤治療は存在しないのが現状である。そこで著者らは、TDTに合致した抗癌剤治療を開発し、従来法と比較した。

これまでの抗癌剤治療は、「縮小なくして延命無し」の原則に従い、できるだけ高濃度の抗癌剤によって癌をできるだけ小さくするという原則から、最大耐用量(MTD:maximum tolerated dose)を基に投与量が決定されてきた。著者は、このMTD法において、継続性と個人差の2点において改善した、

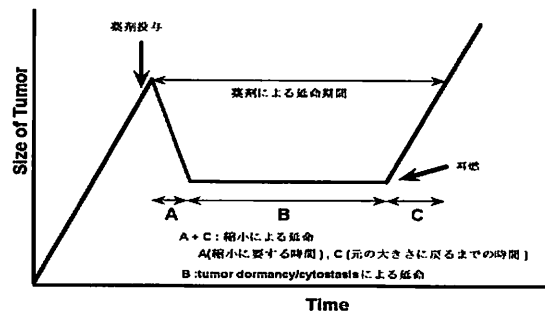


図1. 薬剤による延命期間の構成 (文献 1)

individualized maximum repeatable dose (iMRD:個別化最大継続可能量)を開発した⁹⁾。このiMRD法により、がん集学的治療研究財団による全国的な臨床試験が行われたが、中間解析では今回用いたCPT-11の個人差が5倍存在することが判明するとともに、それがCPT-11の血中濃度、さらには遺伝子多型との相関も認められた。また、iMRD法により強い毒性を回避することも可能であった。今後、さらに各臓器で臨床試験を進めてゆく予定である。

文 献

- 1) Takahashi Y and Nishioka K: Survival without tumor shrinkage: Re-evaluation of survival gain by cytostatic effect of chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 87: 1262-1263, 1995.
- 2) Takahashi Y, Mai M, Taguchi T, Urushizaki I and Nishioka K: Prolonged stable disease effects survival in patients with solid gastric tumor: Analysis of phase II studies of doxifluridine. *Int J Oncol*, 17: 285-289, 2000.
- 3) Holmgren L, O'Reilly MS and Folkman J. Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1: 149-153, 1995.
- 4) 細川真澄男: 癌細胞の免疫逃避機構, *Mebio* 13: 37-43, 1996.
- 5) Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al: Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 60: 1878-1886, 2000.
- 6) Klement G, Baruchel S, Rak J, et al: Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 105: R15-R24, 2000.
- 7) Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 55: 3964-3968, 1995.
- 8) Kato H, Tsuboi M, Ohta M, et al: A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I adenocarcinoma of the lung. *Proc. Am Assoc. Clin. Oncol* 22: 621, 2003.
- 9) Takahashi Y, Mai M, Sawabu N, et al: A pilot study of individualized maximum repeatable dose (iMRD), a new dose finding system, of weekly gemcitabine for patients with metastatic pancreas cancer. *Pancreas* 30: 206-210, 2005.