九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

くすりで肺がんを治す―過去・現在・未来

中西, 洋一
北九州市立病院機構

https://doi.org/10.15017/2545087

出版情報：福岡醫學雜誌. 110 (3), pp.146-150, 2019-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

福岡医誌　110(3)：146―150，2019

総　　説

くすりで肺がんを治す―過去・現在・未来

北九州市立病院機構

中　西　洋　一

災い転じて福となす：抗癌薬の事始め

イタリアのバーリ湾はアドリア海に面した風光明媚なリゾート地である．1943年12月2日，折しも第2次世界大戦のただ中，バーリ湾に停泊中の連合軍の船団に対して，ドイツ軍機が爆撃をしかけた．甚大な被害を受けた船舶の中に米軍の輸送船SS John Harvey号があった．実は，この輸送船には秘密裡に2,000本の毒ガス（マスタードガス）ボンベが積まれていた．流れ出たマスタードガスに曝露した水兵628人が入院し，うち83人が命を失った．さらに，湾に流出したこのマスタードガスは気化して毒性の強い雲となり，バーリの人々25万人以上が2次曝露し，1,000人が亡くなったといわれている[1]．第1次大戦の反省で毒ガスの使用は国際法で禁じられてたにも関わらず，生じた悲劇である．

米国は，Stewart Alexander医師を送り，その災禍の調査にあたらせた．マスタードガスは，皮膚粘膜のびらんや失明，肺傷害をもたらすことが知られていたが，彼は，同時に白血球減少が生じたことを見いだした．これを機に，細胞障害性抗癌剤に対する研究に火がついた．一方で，米国は軍事機密として関連するすべての研究の公開を禁じた．

ほぼ時を同じくして，Alfred GilmanとLouis Goodman[2]は1943年にマスタードガスを改変した化合物ナイトロジェンマスタードが悪性腫瘍に対して効果を示すことを突き止めた．初めての臨床試験は，放射線療法無効な進行期リンパ肉腫患者に実施され，いったんは腫瘍が完全に消失した．バーリ湾の事例も参考にしながら試験は継続された．軍事機密とされていた関係で，試験結果が公開されたのは，1946年になってからのことであった．この年が抗癌剤誕生の記念すべき年である．そして，この時点で，現在も我々が直面している課題，細胞障害性抗癌薬の「毒性」と「薬剤耐性」の存在が明らかになっていた．毒ガスという非人道的化学兵器による災禍から生まれた果実である．皮肉なことではあるが，災い転じて福となす事例と解釈しておきたい．この薬剤の改良型が，現在使用されているシクロフォスファミドである．肺癌領域では，1969年にGreen[3]らによって，シクロフォスファミドが生存延長に寄与することが報告された．1990年はじめに，その地位をプラチナ製剤＋エトポシドに譲るまで，20年以上にわたって小細胞肺癌に対するfront lineのくすりであった．

毒と薬の境界線：細胞障害性抗癌薬の発展

20世紀後半，多くの細胞障害性抗癌薬が開発された．小細胞肺癌では有効性が示されたものの，肺癌の大半を占める非小細胞肺癌は薬剤感受性が低く，既存のアルキル化剤等は生存延長を果たすことができなかった．ようやく光明が見いだせたのは，プラチナ製剤の登場以降である．

とはいえ，いまだにプラチナ製剤の雄であるシスプラチンも遅咲きの抗癌薬であった．シスプラチンは，1845年にイタリアの化学者Michele Peyroneにより錯体の研究材料として合成され，「Peyrone's chloride」と名付けられた[4]．広く脚光を浴びることもなかった物質ではあったが，Peyroneによる合成から120年後の1965年，米国のBarnett Rosenberg[5]らは，プラチナ電極の分解産物が大腸菌の増殖を抑制す

Corresponding author : Yoichi Nakanishi
Kitakyushu City Hospital Organization, 1-35, Furusenbamachi, Kokurakita-ku, Kitakyushu 803-0082, Japan
Tel : + 81-93-533-5615　Fax : + 81-93-533-5535　E-mail : naka24@e-mail.jp

ることを発見した．電場が細菌に及ぼす影響の研究からの，偶発的発見であった．その後，彼は細菌に替わって，癌細胞の分裂に対する研究へ発展させ，Peyrone's chloride（シスプラチン）が動物腫瘍において抗腫瘍スペクトルを有することを明らかにした[6]．1971 年にはアメリカ国立癌研究所（NCI）の支援の下に臨床試験が開始されたが，強い腎毒性のため，いったんは開発が中断された．しかし，大量輸液で腎臓を保護できることが報告され[7]，シスプラチンは 1978 年にカナダ，アメリカ等で承認された．非小細胞肺癌に対しては，1995 年に発表されたメタ解析[8] の結果，シスプラチン投与により僅かなりとも有意に予後延長がもたらされることが明らかになった．非小細胞肺癌に対する薬物療法が有効であることを示した，記念すべき報告であった．とはいえ，我が国の実臨床に導入された 1980 年代，投与する身からしても，厳しい悪心嘔吐になすすべもなく，腎不全の発症に怯えた薬剤であり，くすりというより毒と感じざるを得なかった．優秀な制吐剤が開発された現在とは隔世の感がある．シスプラチン合成から肺癌における有効性証明まで，なんと 150 年の歳月が経過していた．

一方，20 世紀後半に開発された非プラチナ製剤の中でも，もっとも頻用されたのは，パクリタキセルやドセタキセル等のタキサン系薬剤である．当初，パクリタキセルは太平洋イチイから発見された[9]．その後，西洋イチイ中にパクリタキセルの半合成原料である 10-デアセチルバッカチンⅢが大量に含まれていることが判明し，製品化に至った．実は，古代，西洋イチイの成分は毒矢の原料として利用されていたという．その作用発現は早く，「嘔吐，悪心，めまい，腹痛，呼吸困難，筋力低下，痙攣」を引き起こすことが知られている．現在でも散発的に種を食べた人や葉を食べた家畜で死亡例が報告されている．毒矢に使うに相応しい．ちなみに，パクリタキセルの添付文書を参照すると，頻度の高い順に「脱毛，感覚減退，疲労，筋痛，関節痛，悪心，発疹」，重大な副作用として，「ショック，骨髄抑制，麻痺」等が挙げられている．毒素を表す toxin と抗癌剤のタキサン（taxane）は原材料も，成分も，生物作用も，名称も同類項に属す訳である．まさに毒はくすりの典型例である．この物質に関しては，人類による生物作用の発見から抗癌作用の立証まで，およそ 3,000 年近い月日が経過したということになる．

環境ではない，アイデアだ：ドライバー遺伝子の発見と肺癌薬物療法のバラダイムシフト

20 世紀は分子生物学が花開いた世紀であった．多くの生命現象が，分子のレベルで解明された．その一つが，細胞成長因子とその受容体，そしてこれに続く細胞内シグナル伝達経路に関する研究である．Stanley Cohen 博士と Rita Levi-Montalcini 博士は，それぞれ上皮成長因子（epidermal growth factor ; EGF），神経成長因子（nerve growth factor ; NGF）の発見により，ノーベル生理学賞を受賞した[10]．

その一つ，EGF は EGF 受容体を経由して，細胞の様々な生命現象―増殖，分泌，移動，―に関与している．EGF 受容体は上皮成長因子の名の如く，上皮細胞にあまねく存在している．癌は上皮性悪性腫瘍なので，この経路を阻害すると，癌細胞の機能を抑制することが期待される．このコンセプトに則って最初に上市された薬が上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR TKI）のゲフィチニブである．この薬を使うと，おそらく癌細胞は増殖を止め，休眠すると予測された．そこで，この時期さかんに行われた癌の研究会では，「これからは癌細胞の死滅ではなく，休眠を目指す治療が登場する．薬物療法の有効性評価は癌細胞死滅を基準としていたが，休眠を評価する方法をいかに開発するか？」という議論がしきりに行われていた．ところが実際に投与されてみると，驚いたことに，一部の患者では，休眠どころか，癌細胞がほぼ完全に消失した―いわゆる super responder が存在した．この super responder はアジア人，若年者，非喫煙者，女性，肺腺癌患者で多いことがわかった．「なぜ，著効を示すのであろうか？」多くの癌研究者がその疑問を抱いた．その疑問に対する回答[11] を与えたのは Thomas Lynch 博士である．当時彼は，Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School の講師．研究室は持たず，臨床に専念する身であった．しかし，彼には生検試料と臨床データがあった．そしてアイデアがあった．EGF 受容体チロシンキナーゼに作用するくすりが著効するのは，チロシンキナーゼそのものに異常があるからではないかと彼は考えた．そこで，知り合いの研究者達に声をかけ，腫瘍組織のチロシンキナーゼの遺伝子を調べて貰い，臨床データと照合した．驚くべきことに，ゲフィチニブが著効した症例 9 例中 8 例に遺伝子

異常がみつかり，無効であった7例には異常はなかった．従来，肺癌はタバコ煙への慢性的長期曝露によって様々な遺伝子異常が蓄積した結果発生するものと考えられてきた（多段階発癌仮説）．もちろん，これが肺癌の過半数を占めるのではあるが，一つの遺伝子異常によって発症する肺癌が存在することが示された．発癌を強力にドライブするという意味で，このような遺伝子変異を「ドライバー遺伝子変異」と呼ぶことになった．この遺伝子異常を有する肺癌患者は，喫煙高齢男性ではなく，非喫煙若年女性に多いことも，うなづける．

その後，日本のグループを中心に遺伝子異常を有する非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブと標準的化学療法（プラチナ併用療法）の比較試験が行われ[12)13)]，この仮説が裏付けられた．この発見を契機に，肺癌薬物療法は病理学的所見ではなく，遺伝子異常をチェックした上で使用する薬剤を決定する，ゲノム医療が王道となった．パラダイムシフトとなる発見が，研究環境に恵まれない医師のアイデアから生まれたという事実は，様々な教訓を与えてくれる．

我々はどこまで来たのか？

前述の，発見，研究開発に加えて，ノーベル賞を受賞された本庶佑教授らの発見，創薬による免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブもまた肺癌薬物療法に大きな貢献を果たした[14)]．現在，我々の前には，作用機序がまったく異なる，細胞障害性抗癌薬，分子標的薬（ドライバー遺伝子阻害薬や血管新生阻害薬），そして免疫チェックポイント阻害薬がある．

現在の薬物療法の治療成績である．進行期小細胞肺癌においては，中央生存が無治療で4〜6ヶ月であったものが，プラチナ併用療法で8〜9ヶ月となった．これに免疫チェックポイント阻害薬を上乗せした方が予後改善に繋がることが明らかとなり[15)]，2019年8月に我が国でも承認された．とはいえ，ようやく1年越えである．治癒への道は未だに険しい．とはいえ，小細胞肺癌に対する新規薬剤の開発は急ピッチで進んでおり，ここ数年でガイドラインは大きく書き換えられるものと期待される．

一方，非小細胞肺癌の薬物療法の進歩は目覚ましい．進行期非小細胞肺癌の中央生存は6ヶ月である．プラチナ製剤の登場で，7.5ヶ月に，タキサンなどの新規薬剤をプラチナと併用することで9ヶ月に，血管新生抑制剤の登場で12ヶ月になった．ドライバー遺伝子異常を有する患者では，中央生存は3.5年に伸びた[16)]．また，免疫チェックポイント阻害薬は長期生存が得られることも重要で，5年生存率は，PD-L1の発現によらず既治療患者を対象とした試験[17)]で16%，PD-L1発現が高く，前治療がない患者[18)]では29.4%と報告されている．

以上は，単剤投与による臨床試験のデータである．現在は，これらのくすりや，放射線治療などを併用することで，更に生存を延ばす試みが活発に実施されている．我が国で実施された，EFG受容体遺伝子異常を有する患者に対するゲフィチニブと細胞障害性抗癌剤併用の臨床試験では，中央生存は4年に達しようとしている．免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性抗癌薬の併用についても，きわめて有望な成績が報告されており，5年生存率は大幅に上昇することが期待される．ただし，現行の臨床試験による長期生存データが明らかになるのは5年以上の歳月を要するため，予測に過ぎないが，きわめて近い将来に進行期非小細胞肺癌の5年生存は50%を超え，治癒率は20%を超える事が期待される．

くすりで肺癌を治す時代は，すぐそこまで来ている．

参 考 文 献

1） https : //www.the-scientist.com/foundations/from-chemical-weapon-to-chemotherapy--19171946-65655
2） Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A and McLennan MT : Landmark article Sept. 21, 1946 : Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. By Louis S. Goodman, Maxwell M. Wintrobe, William Dameshek, Morton J. Goodman, Alfred Gilman and Margaret T. McLennan. JAMA. 251 : 2255-2261, 1984.
3） Green RA, Humphrey E, Close H and Patno ME : Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. Am J Med.

46 : 516–525, 1969.
4） Kauffman GB : Michele Peyrone (1813–1883), Discoverer of cisplatin. Platinum Metals Rev. 54 : 250–256, 2010.
5） Rosenberg B, Van Camp L and Krigas T : Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. Nature 205 : 698–699, 1965
6) Rosenberg B and VanCamp L : The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds. Cancer Res. 30 : 1799–1802, 1970.
7） Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J and Whitmore WF : Improvement of cis–dichlorodiammineplatinum (NSC 119875) : Therapeutic index in an animal model. Cancer 39 : 1357–1361, 1977.
8) Non–small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non–small cell lung cancer : a meta–analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311 : 899–909, 1995.
9） Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P and McPhail AT : Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia. J Am Chem Soc. 93 : 2325–2327, 1971.
10) Cohen S : Origins of growth factors : NGF and EGF. J Biol Chem. 283 : 33793–33797, 2008.
11) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J and Haber DA : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non–small–cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350 : 2129–2139, 2004.
12） Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K and Fukuoka M ; West Japan Oncology Group : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non–small–cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 11 : 121–128. 2010.
13） Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S and Nukiwa T ; North–East Japan Study Group : Gefitinib or chemotherapy for non–small–cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 362 : 2380–2388, 2010.
14) Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T and Minato N : Involvement of PD–L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD–L1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A ; 99 : 12293–12297, 2002.
15） Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, Huemer F, Losonczy G, Johnson ML, Nishio M, Reck M, Mok T, Lam S, Shames DS, Liu J, Ding B, Lopez–Chavez A, Kabbinavar F, Lin W, Sandler A and Liu SV ; IMpower133 Study Group : First–Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive–Stage Small–Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 379 : 2220–2229, 2018.
16） Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Varella–Garcia M, Franklin WA, Aronson SL, Su PF, Shyr Y, Camidge DR, Sequist LV, Glisson BS, Khuri FR, Garon EB, Pao W, Rudin C, Schiller J, Haura EB, Socinski M, Shirai K, Chen H, Giaccone G, Ladanyi M, Kugler K, Minna JD and Bunn PA : Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA. 311 : 1998–2006, 2014.
17) Gettinger S, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, Powderly J, Heist R, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Geese WJ, Yoon D, Li A and Brahmer J : Five–Year Follow–Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non–Small–Cell Lung Cancer : Results From the CA209–003 Study. J Clin Oncol. 36 : 1675–1684, 2018.
18） Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ, Eder JP, Balmanoukian AS, Aggarwal C, Horn L, Patnaik A, Gubens M, Ramalingam SS, Felip E, Goldman JW, Scalzo C, Jensen E, Kush DA and Hui R : Five–Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small–Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab : Results From the Phase I KEYNOTE–001 Study. J Clin Oncol. 2019 [Epub ahead of print]

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している.）

Challenge to Cure Lung Cancer by Drug ; Past Present and Future

Yoichi Nakanishi

Kitakyushu City Hospital Organization

Development of drug therapy for lung cancer originates in cytotoxic drugs. Following the report which indicate usefulness of cyclophosphamide for lung cancer, many cytotoxic drugs including cisplatin and taxanes were developed in the last century. However, their efficacy was modest and cure of metastatic lung cancer used to be an impossible dream. The paradigm shifted in 21st century due to a development of molecular targeted therapy followed by discovery of driver gene mutation. Today, selection of appropriate drug for patient with non-small cell lung cancer (NSCLC) is based on biomarker test including driver gene mutation, resulting in enhancement of therapeutic effects and avoidance of ineffective drugs. In addition, immune check point inhibitor was known to bring patients' long term survival. Before cisplatin, 5-year survival rate of metastatic NSCLC used to be less than 1%. While, our present goal is to achieve longer than 50%. The era to cure lung cancer with drug therapy is just around the corner.

Key words : drug therapy, cytotoxic drug, driver gene, targeted therapy, immune check point inhibitor

著者プロフィール

中西　洋一（なかにし　よういち）
北九州市立病院機構理事長．医学博士．

◆略歴　1953 年，直方市に生まれる．1980 年九州大学医学部卒業．1984 年佐賀医科大学医学部助手．1985 年，米国国立癌研究所留学（Fogarty Fellow）．1990 年九州大学医学部助手．1994 年九州大学病院講師．2000 年九州大学医学部助教授．2003 年九州大学医学部教授（呼吸器内科学分野）．2019 年より現職．

◆研究テーマ　肺癌の分子生物学，臨床試験．基礎研究の成果を実地医療に活かすことを目指し，ARO の構築，臨床試験グループの立ち上げ，オープンデータセンターやセントラル IRB の設置等を進めてきた．志ある優秀な研究者の努力でようやく成果があがり始めたことを実感している．

◆趣味　落語，料理