

2016年版

もっと

知ってほしい

がんのバイオマーカー のこと

監修

近畿大学医学部 外科学教室 呼吸器外科部門 主任教授

光富 徹哉

Know [≠No] More Cancer

ANSWER CANCER BIOMARKERS

自分の病気を理解するために、担当医に質問してみましょう



治療方針を決めたり、健康管理をしたりするうえで、自分の病気の状態をよく理解しておく必要があります。次のような質問を担当医にしてみましょう。

私のがんについて、治療選択に関わるバイオマーカーがありますか

バイオマーカーを調べる目的と利点を教えてください

バイオマーカーは、どうやって調べるのですか

バイオマーカーを調べる際、痛みや不利益はありますか

バイオマーカーの測定にかかる費用を教えてください。医療保険は利用できますか

バイオマーカーを使った効果予測の結果を教えてください

治療の選択肢について説明してください

治療に伴う副作用にはどのようなものがありますか

副作用の対処法を教えてください。予防する方法はありますか

治療は日常生活（仕事、学業、家事、趣味）にどのように影響しますか

質問があるときや副作用が出たときには、どこに連絡すればよいですか

私が参加できる臨床試験はありますか

経済的なことを相談できる場所はありますか

私や家族が精神的なサポートを受けたいときにはどこに相談すればよいですか

がんの治療選択に欠かせない
「バイオマーカー」について知りたいあなたへ

がん治療には、手術、放射線療法、薬物療法、免疫療法があり、単独、あるいはいくつかを組み合わせた集学的治療が行われています。

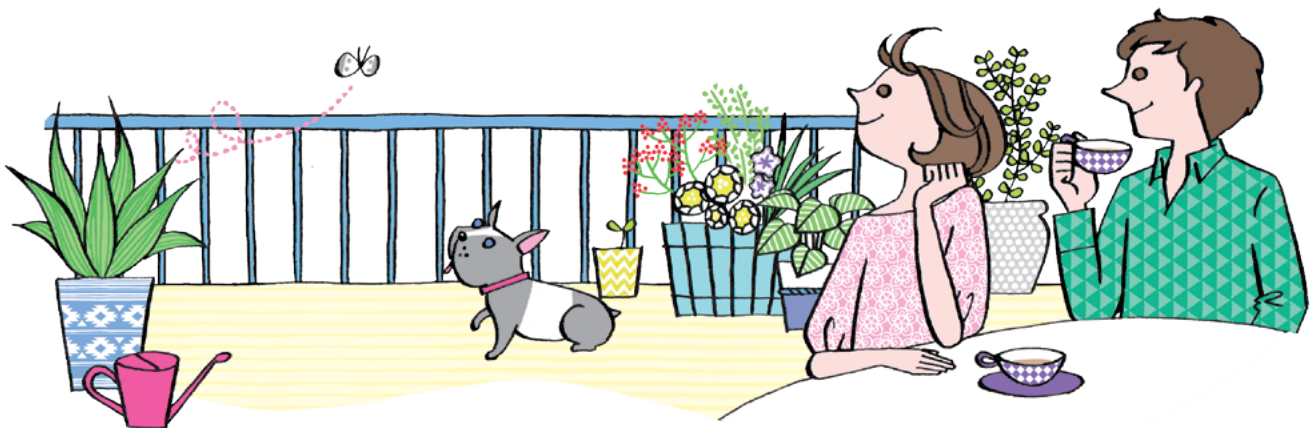
1990年代後半からがんの研究は大きく進み、とくに薬物療法では、同じ部位のがんでも、がんの性質によって最適な薬が異なることがわかってきました。この患者さんにとって最適な薬を選ぶときに指標となるのが「バイオマーカー」です。

「バイオマーカー」という言葉は専門的であるため、初めて知った方もいるかもしれません。しかし、がんの種類によっては、今やバイオマーカーは治療方針を決めるうえで欠かせないものになっています。

がんの治療選択に関わるバイオマーカーについて知ることは、自分のがんのタイプに合った最適な治療を受け、不要な副作用を避けることにつながります。

がんの治療選択に関わるバイオマーカーの研究は日進月歩で、新たなバイオマーカーの探索も行われています。また、現在は手術や生検で採取したがん細胞を調べる検査が主流ですが、血液検査など体への負担がより少ない方法でバイオマーカーを測定する研究も進みつつあります。

バイオマーカーについて知り、自分に合った最適な治療を受けるためにも、この冊子をご活用いただければ幸いです。



CONTENTS

バイオマーカーとはどのようなものですか	4
がんの治療選択に関わるバイオマーカーにはどのようなものがあるのですか	6
薬の効果予測マーカーについて詳しく教えてください	8
薬の副作用予測マーカーについて詳しく教えてください	14
Patient's Voice	9、10、14

バイオマーカーとは どのようなものですか

A. バイオマーカーは、血液、尿などの体液や組織に含まれるたんぱく、遺伝子など体内の物質を調べることで、病気の変化や治療に対する反応をみる客観的な指標です。がんの治療薬の選択をはじめ、がんの可能性や転移の有無を知る目安としても使われています。

血液、尿、唾液、がんの細胞、組織などに含まれるたんぱく、遺伝子の変化などを調べることによってわかる客観的な目印をバイオマーカーと呼びます。現在、がんの予防、診断、治療選択を目的に、さまざまなバイオマーカーが使われたり探索されたりしています。

バイオマーカーには、体の設計図であるDNAの配列の個人差をみて体質を調べる検査があります。例えば、食道がんになりやすい体質かどうかは、アルコールが分解される過程で発生するアセトアルデヒドを分解する

アルデヒド脱水素酵素（ALDH2）の活性の強さに関連します。ALDH2の遺伝子型は3タイプあり、飲酒による顔色の変化で、ある程度どのタイプなのかわかりますし、唾液を分析する遺伝子検査でも調べられます。

がんの転移の有無を調べる検査の一つとして主に血液検査で測定される腫瘍マーカーも広い意味ではバイオマーカーです（図表1）。

腫瘍マーカーは、人間ドックなどでがんの早期発見を目的に使われたり、がんの再発や転移の有無を調べる検査の一つとして用いら

腫瘍マーカー とは

腫瘍マーカーは、がん細胞が増殖する過程で血液中や体液中に産出される特徴的な物質です。薬物療法や放射線療法後に数値の変化をみたり、がんが再発していないかをみたりする指標として使われています。例えば、血液検査では、図表1のような腫瘍マーカーの値を測定する場合があります。

ただし、がんが存在しないのに数値が上がったり、がんが存在するのに上昇しなかったりすることがありますので、腫瘍マーカーの値だけで、がんの診断や病気の悪化や回復、再発の有無を判断できるわけではなく、一つの目安として使われているということを知っておきましょう。

図表1 腫瘍マーカーの例

がんの種類	腫瘍マーカー
食道がん	SCC
肺がん	CEA、SLX、CYFRA、SCC、NSE、ProGRP
乳がん	CA-125、CA15-3、CEA、NCC-ST-439
神経芽細胞腫	NSE
甲状腺髄様がん	NSE
胃がん	CEA、STN
肝細胞がん	AFP、PIVKA-II
膵がん	CA-125、CA19-9、CEA、NCC-ST-439、SLX、STN
胆道がん	CA19-9、CEA
大腸がん	CEA、NCC-ST-439、STN
子宮頸がん	βHCG、SCC、STN
子宮体がん	βHCG、SCC
卵巣がん	βHCG、CA-125、STN、SLX
前立腺がん	PSA

光富徹哉氏の資料より作成

れたりすることがあります。

ただし、それを調べれば、確実にがんの予防や早期発見、再発の診断につながるというバイオマーカーは、現時点では開発されていないのが実情です。

一方、がんの治療においては、どの薬物療法が適しているのかを選択するために、さまざまなバイオマーカーが使われます。治療選

択のために使われるバイオマーカーは、主に、生検（針やメスで組織を採取する検査法）や手術で採ったがん組織を分析して調べます。この冊子では、腫瘍マーカーなど広い意味のバイオマーカーではなく、このような「がんの治療選択のために使われるバイオマーカー」について取り上げます。

がんの発生と増殖のメカニズム

がん細胞は、正常な細胞の遺伝子に段階的に複数の傷がつくことによって発生します。がん細胞は異常なかたまりを作り、第2、第3の異常が起これると増殖のスピードが速まって、体からの命令を無視して増え続けます。

私たちの体の中では、異常な細胞が発生しても、ブレーキの役割を果たす「がん抑制遺伝子」の働きで増殖が止まり、正常な細胞に修復されています。ところが、細胞増殖のアクセルの役割を果たす「がん遺伝子」に傷がつくと、増殖のアクセルが踏まれたままの状態になります。また、ブレーキの役割を果たすがん抑制遺伝子に傷がつくと、細胞増殖のブレーキがかからなくなって異常な細胞が増殖します（図表2）。

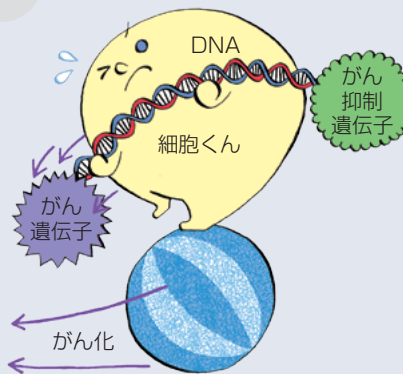
遺伝子に傷がつく原因の一つが、喫煙、毒性の強いカビなど、さまざまな発がん物質に長期間さらされることに

よる遺伝子の突然変異（異常な変化）です。変異した遺伝子が異常なたんぱくを作って無秩序に細胞を増殖させることもあります。本来は離れている2つの遺伝子が融合して、無秩序に細胞を増殖させる異常なたんぱくを作る場合もあります（図表3）。また、遺伝子は変化していないものの、体の設計

図であるDNAの変化が細胞分裂後も引き継がれ、がん化に関わっていることもわかっています。

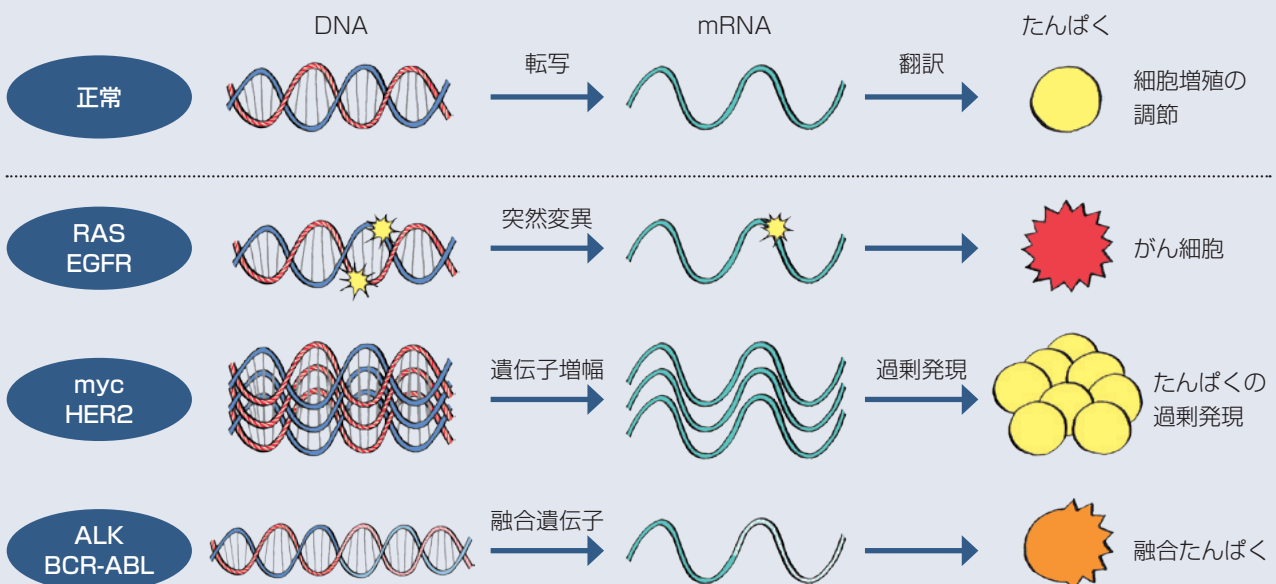
現在、このようながんの増殖の原因の解明が進み、増殖を促す遺伝子の変異や異常なたんぱくを標的にしたがん治療薬が次々と開発されています。

図表2 がん化するかどうかは遺伝子のバランスで決まる



正常な細胞ががん細胞になるかどうかは、細胞の核にあるDNAのうち、細胞増殖のアクセルの役割をする「がん遺伝子」と、がん化のブレーキの役割を果たす「がん抑制遺伝子」のバランスで決まる。発がん物質によって、がん遺伝子が傷ついたときはアクセルが踏まれたままになり、また、がん抑制遺伝子が傷ついたときはブレーキがかからなくなって、がん化の方向に向かう。

図表3 がん細胞にみられる遺伝子の異常（例）



2 がんの治療選択に関わるバイオマーカーにはどのようなものがあるのですか

A. 現在、がんの治療に実際に使われているバイオマーカーは、特定の薬物療法に対する治療効果を予測するものが主となっています。副作用や予後を予測するために活用されているバイオマーカーもあります。

薬物療法の効果を予測

がんの治療法には、主に、手術、放射線療法、薬物療法、免疫療法の4つがあります。現在、がんの治療で実際に用いられているバイオマーカーの多くは、薬物療法の治療方針を決めるために、薬の治療効果をあらかじめ予測するマーカー（目印。以下「効果予測マーカー」）です。

効果予測マーカーは、肺がんのEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、乳がんや胃がんのHER2たんぱく過剰発現など、図表4のようなマーカーです。これらのマーカーは、がんの増殖に大きく関わる因子（分子）でもあります。マーカーとなっている遺伝子に変異（異常な変化）があったり、特定のたんぱくが過剰に発現していたりすると、がん細胞を増殖するスイッチが常にオンになって、がんが限りなく増殖してしまう状態であることを示します。

図表4 がん種別・治療薬の効果予測に使われるバイオマーカーの例

	バイオマーカー
肺がん	EGFR、ALK
乳がん	HER2、Ki67、ER、PgR
胃がん	HER2
大腸がん	RAS
GIST	c-kit、PDGFRA
悪性黒色腫	BRAF
悪性リンパ腫	CD20、CD30
成人T細胞白血病	CCR4
慢性骨髄性白血病	BCR-ABL
急性骨髄性白血病	CD33

(2016年12月1日現在) 光富徹哉氏の資料より作成

そういったがんの増殖に関わる分子（たんぱくや遺伝子）を標的にした薬が、「分子標的薬」と呼ばれる比較的新しいタイプのがん治療薬です。バイオマーカーを調べる検査は、分子標的薬の登場と共に発展してきました。例えば、バイオマーカーの一つであるEGFR遺伝子の変異の有無を調べる検査は、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR阻害薬）の治療効果を予測するために行います。一方、乳がんのホルモン受容体であるエストロゲン受容体（ER）やプロゲステロン受容体（PgR）を調べる検査は、ホルモン療法の効果を予測するバイオマーカーです。

バイオマーカーを調べる検査は、一般的に、がんの確定診断に必須である病理検査の際に行います。がんのある部位にもよりますが、針やメスを使ってがんの組織を採取する生検を行い、得られた組織を用いてバイオマーカーを調べます。手術で切除されたがんの組織を使って、バイオマーカーの検査をする場合もあります。白血病の場合は、腰の骨（腸骨）や胸骨に針を刺す骨髄穿刺と呼ばれる検査で骨髄液を採取し、その中にある遺伝子の変異や特定のたんぱくの有無を分析します。

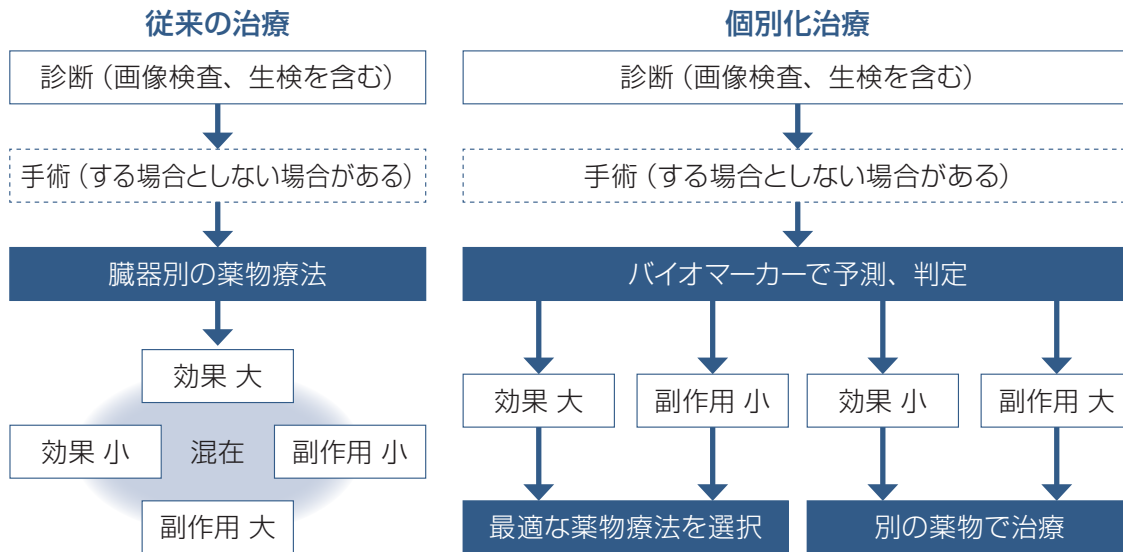
治療に使っていた薬の効果が得られなくなったとき、あるいは、進行・再発したときにも、バイオマーカーの検査を行う場合があります。

効果予測マーカーと個別化治療

効果予測マーカーを調べるメリットは、治療効果が得られる可能性が高いとわかっている人だけが、その治療を受けられることです。効果予測マーカーを調べる検査は、最も効果の高い最適な治療の選択につながります。

ただ、効果予測マーカーを調べる検査で特

図表5 従来の治療と個別化治療の違い (例)



定の薬による治療を受けても効果がないとわかる場合もあります。例えば、大腸がんの人に対して行われるRAS (KRASあるいはNRAS) 遺伝子変異検査で変異があると、抗EGFR抗体薬による治療を受けても効果がないことが明らかになっています。

がんの治療薬には、さまざまな副作用があり、なかには命に関わる重篤な副作用が出る場合があります。そのため、薬は効かないのに副作用のみ起きる可能性のある人への投与を避けることは、無駄な治療を避け、患者さんの生活の質 (QOL) の低下の回避につながります。ほかにも治療薬はありますし、特定の薬が使えないとわかった場合には、無用な副作用を避けられてよかったですと前向きにとらえるとよいのではないのでしょうか。

これまでのがんの薬物療法では、臓器別にほぼ同じ治療が行われてきました。しかし、近年、がんの組織に存在するバイオマーカーを調べて、患者さんのがんのタイプに合わせ、最も効果の高い薬物療法を選択する「個別化治療」が徐々に広がっています。がんの種類にもよりますが、バイオマーカーを調べる検査は、一人一人の患者さんに合わせた個別化治療を進めるうえでも重要です (図表5)。

予後予測マーカーと副作用予測マーカー

バイオマーカーのなかには、予後 (今後の病状) を予測するマーカーがあります。保険

適用にはなっていませんが、乳がんの再発リスクを調べるオンコタイプDXとマンマプリントは、予後を予測するマーカーです。また、乳がんホルモン受容体のERが陽性なら、一般的には進行がゆっくりしたおとなしいタイプのがんであり、HER2たんぱく質の過剰発現がある場合は抗HER2抗体薬で治療しなければ予後が悪いがんであることを示します。ER、HER2などは特定の薬の効果予測するマーカーであり、予後予測マーカーでもあるのです。

副作用予測マーカーは特定の抗がん剤を解毒する酵素を持っているか、患者さんの体質を調べ、重篤な副作用を避けるための目印です。副作用予測マーカーは、特定の抗がん剤を使う前に、血液検査によって調べます。

コンパニオン診断薬とは

バイオマーカーとともに、がんの診断の際に「コンパニオン診断薬」という言葉を聞くことがあるかもしれません。コンパニオン診断薬とは、ある医薬品に対して、効果がより期待される患者、あるいは副作用が出現する恐れのある患者を特定するために使われる体外診断用医薬品または医療機器を指します。患者に直接投与したり、装着したりすることではなく、手術や生検で採取したがんの組織の解析に使われます。最近では、とくに分子標的薬などの新薬の開発と合わせて、その効果を予測するコンパニオン診断薬も同時に開発されることが多くなっています。

薬の効果予測マーカーについて詳しく教えてください

A. 薬物療法の効果予測のために、肺がんではEGFR遺伝子変異検査、ALK融合遺伝子検査、乳がんや胃がんではHER2遺伝子増幅・たんぱく過剰発現検査、大腸がんではRAS遺伝子変異検査が行われます。がんの性質に合わせ、最適な薬物療法を選ぶことが重要です。

薬物療法の効果予測マーカーの検査は、患者さん一人一人のがんのタイプに合わせ、最も効果が高い薬を選択するために行います。有効性が確立している効果予測マーカーは、がんの種類によって異なります。

肺がん

肺がんの薬物療法は、2000年ごろには、非小細胞肺がんと小細胞肺がんに分けられている程度でしたが、現在では、非小細胞肺がんの中の腺がんと呼ばれるタイプのがんで、原因遺伝子による細かい分類が進んでいます(図表6)。なかでも、EGFR遺伝子変異が原因であるがんが日本人の腺がんでは最も多いことがわかってきました。

その変異の有無を調べる効果予測マーカーであるEGFR遺伝子変異検査は、非小細胞肺がんが薬物療法が必要な人に対して実施されます。この検査には、がんの確定診断の際に気管支鏡などを使って行われた生検で採取し

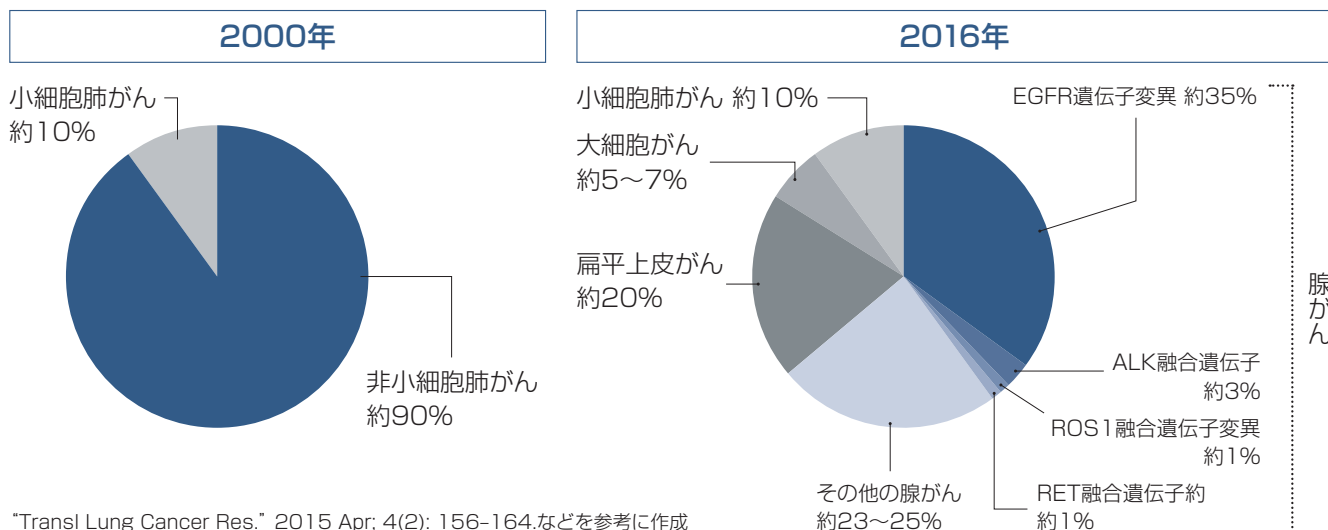
た、あるいは手術で切除したがんの組織の一部を使います。

EGFRはがん細胞の表面に存在するたんぱくで、細胞増殖に必要な信号を細胞内に送っています。EGFRに変異(異常な変化)が生じるとスイッチが常に入った状態になり、がんが限りなく増殖し続けます。

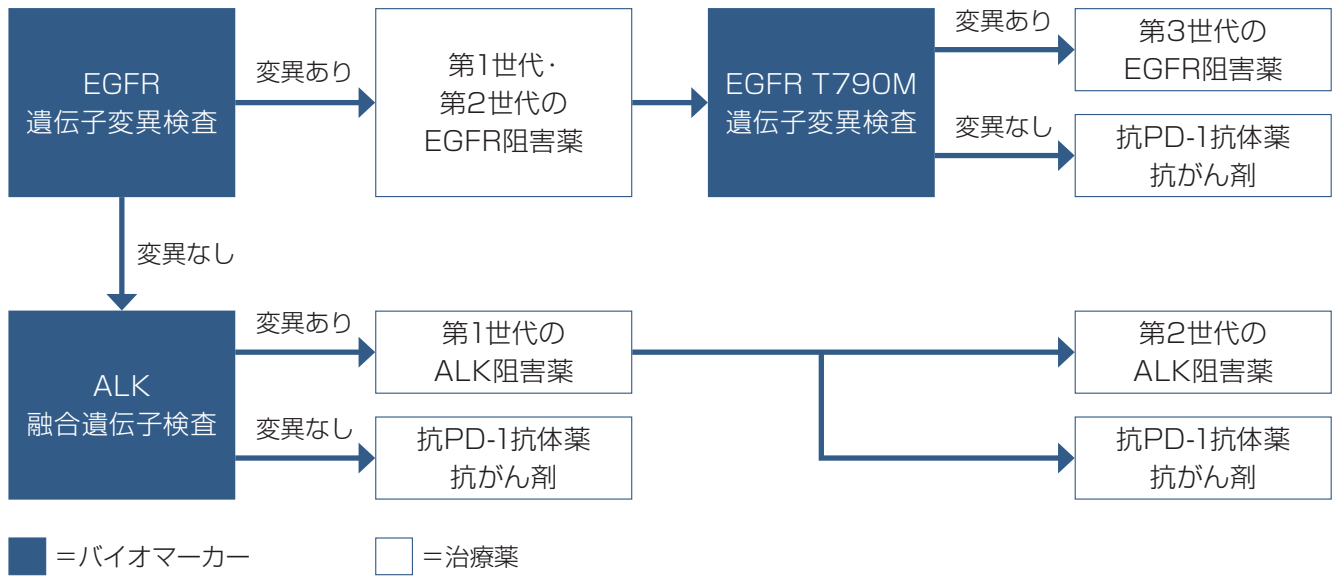
EGFR遺伝子変異検査で変異があった場合には、最も効果が高いEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR阻害薬)が第1選択となります。EGFR阻害薬は、異常なEGFRの働きを阻止してがんの増殖を抑える薬で、第1世代のゲフィチニブ、エルロチニブ、第2世代のアファチニブがあります。

これらの薬を使った薬物療法は、続けているうちに効果がなくなり、がんが増殖することがあります。そういった場合には、再度、気管支鏡などを用いてがんの組織を採取し、もう一つの効果予測マーカーであるEGFR

図表6 肺がんの分類 ※おおよその数字を示しています。



図表7 バイオマーカーを使った非小細胞肺がんの治療薬選択の流れ(例)



T790M遺伝子変異検査を行います。変異陽性の場合には、T790M遺伝子変異のあるEGFRの働きを阻止する第3世代のEGFR阻害薬オシメルチニブを使います。

一方、ALK融合遺伝子検査は、確定診断の際の生検や手術で採取した組織の一部を用いて、ALK融合遺伝子が存在しているかを調べる検査です。

ALK融合遺伝子は、ALK遺伝子とEML4遺伝子が融合することで作られた異常な遺伝子です。この遺伝子からできたALK融合たんぱくが、細胞増殖に関わるたんぱくを常に活性化させ、がん細胞が無秩序に増殖し続けます。ALK融合遺伝子を持つ人は肺腺がん患者さんのうち約3%です。

ALK融合遺伝子検査で陽性だった場合には、がん細胞を増殖させるALK融合遺伝子の働きを阻止するALKチロシンキナーゼ阻害薬（ALK阻害薬）を使います（図表7）。

EGFR遺伝子変異検査、ALK融合遺伝子検査が両方とも陰性だったときには、免疫にブレーキをかけている分子の働きを阻止する免疫チェックポイント阻害剤の抗PD-1抗体薬の使用を検討します。EGFR陽性、ALK陽性の人、それぞれ現時点で使えるEGFR阻害薬、ALK阻害薬の効果がなくなったときには、抗PD-1抗体薬の投与が検討されます。また、非小細胞肺がんのうち、扁平上皮がんというタイプの肺がんに対しては、EGFR遺伝子検査、ALK融合遺伝子検査をせずに、抗

Patient's Voice 遺伝子変異なし。効かない治療をしなくてよかった

1

2010年にステージⅣの肺がん（腺がん）が見つかり、余命10か月を宣告されました。告知を受けたとき、医師から「EGFR遺伝子の変異があれば、よく効く薬（EGFR阻害薬）があるので、使えるどうかを調べましょう」と言われました。「その薬を使えば、長く生きられるかもしれない」とよい方に転ぶことを願いながら待ちましたが、結果は変異なし。あまりにもショックで、その日は一人ではいられず、個室に移って妻に泊まってもらいました。

その後、生きる可能性を探してさまざまな医師

の話聞くうちに、当時まだ治験段階だったALK融合遺伝子検査の存在を知りました。変異があれば治療の可能性が広がる！ 保険外診療のため、セカンドオピニオン料を含めて8万円程かかりましたが、受けることに迷いはなく、今やれるすべての治療に取り組めることに満足していました。

遺伝子検査の結果はどちらも陰性でしたが、効かない治療をしなくて済んだこと、私のがんのタイプに合った一番よい治療に進めたことは良かったです。（肺がん、45歳男性・診断から7年目）

図表8 乳がんのサブタイプ分類と薬の効果予測に使われるバイオマーカー

サブタイプ	バイオマーカー		薬物療法の選択
	ERあるいはPgR	HER2	
ルミナルA	陽性	陰性（かつKi67低値）	ホルモン療法
ルミナルB（HER2陰性）	陽性	陰性（かつKi67高値）	ホルモン療法+抗がん剤治療
ルミナルB（HER2陽性）	陽性	陽性	ホルモン療法+抗HER2抗体薬+抗がん剤治療
HER2陽性	陰性	陽性	抗HER2抗体薬+抗がん剤治療
トリプルネガティブ	陰性	陰性	抗がん剤治療

PD-1抗体薬が使われることがあります。

免疫チェックポイント阻害薬を使う際には、必要に応じて、がん細胞の表面に存在し、免疫にブレーキをかけているたんぱくPD-L1の量を効果予測マーカーとして測定する検査を行います。

なお、非小細胞肺癌に対しては、ROS1融合遺伝子のあるがんに対する新たな治療薬が開発されています。

乳がん

がんが乳管内にとどまっている非浸潤がんを除き、ほとんどの人に効果予測マーカーを用いた薬物療法が行われます。主な効果予測マーカーは、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PgR）といったホルモン受容体やHER2たんぱくの過剰発現です。これらのマーカーの検査結果や細胞の増殖力を示すたんぱくであるKi67の値によっ

て、図表8のようなサブタイプ分類がなされ、最適な薬物療法が選択されます。

効果予測マーカーは、がんの確定診断の際に生検で採取した細胞や組織を用いて調べます。乳がん細胞の中に、ホルモンの取り入れ口であるホルモン受容体があると、女性ホルモンを取り入れてがん細胞が増殖します。ER陽性かPgR陽性である場合には、女性ホルモンの取り入れを阻止したり産出を抑えたりするホルモン療法を行います。閉経前の人は抗エストロゲン薬と卵巣機能を抑えるLH-RHアゴニスト製剤、閉経後の人はアロマターゼ阻害薬か抗エストロゲン薬を使います。ホルモン療法に抗がん剤を追加するかどうかは、Ki67の割合で判断します。Ki67が高い場合には、ホルモン療法と合わせて抗がん剤治療を行います。予後予測マーカーの遺伝子検査「オンコタイプDX」か「マンマプリント」

Patient's Voice 治療後の妊娠を望み、遺伝子検査をもとに治療選択

2

31歳で乳がんと診断されたとき、抗がん剤の治療に閉経のリスクがあることを知りました。治療後の妊娠を強く望んでいた私は、医師から抗がん剤の治療効果を予測する遺伝子検査を提案されました。保険外診療のため費用は47万円。聞きなれない遺伝子という言葉と高額な費用に戸惑いながら診察室を出たとき、看護師から「ご自身でもよく調べて考えてみて」と、「オンコタイプDX」と書かれたメモを手渡されました。家に帰ってインターネットで調べたところ、検査内容は魅力的でしたが費用負担があまりに大きく、一時はあきらめました。

術後の病理検査の結果、リンパ節転移なし、ホ

ルモン陽性、HER2たんぱく陰性とわかり、治療について再度医師と話し合いました。私の思いは、「生きるために必要な治療なら受ける、でも治療効果がないのなら受けたくない」というものでした。治療選択をするうえで確証がほしかったため、オンコタイプDXを受ける決心をしました。

1か月後、抗がん剤の治療を受けても上乗せ効果はないという検査結果が届き、妊娠の可能性を残すため、抗がん剤を使わない治療法を選択。高額な検査でしたが、結果を受けて納得のいく治療を選べたことに満足しています。

（乳がん、37歳女性・診断から7年目）

で再発リスクを調べ、抗がん剤治療の必要度を判断する方法もあります。ただし、どちらも自費診療で高額な費用がかかるのが難点です。

HER2は細胞の表面に存在するたんぱくです。過剰に発現していたり、HER2遺伝子の増幅（異常な増加）があったりする（HER2陽性）と、がん細胞が増殖し続けます。HER2陽性の場合には、抗HER2抗体薬と抗がん剤を組み合わせた薬物療法を行います。

進行・再発乳がんの場合も、ホルモン受容体の有無、HER2陽性かによって最適な薬物療法が選択されます。あらためて生検を行い、効果予測マーカーを調べることもあります。

胃がん

胃がんでも、乳がんと同じようにHER2たんぱくの過剰発現やHER2遺伝子の増幅が、がんの増殖の原因になっている場合があります。効果予測マーカーのHER2遺伝子増幅・たんぱく過剰発現検査が必要になるのは、手術ができないほど進行しているか再発・転移したときです。HER2遺伝子増幅・たんぱく過剰発現検査には、内視鏡か手術で切除したがんの組織を使います。

HER2陽性と診断された場合には、抗HER2抗体薬と抗がん剤を組み合わせた薬物療法が第1選択となります。HER2陰性、

あるいは、抗HER2抗体薬による治療が効かなくなったときには、従来通りの抗がん剤治療を行います。

大腸がん

大腸がんでは、手術ができないほどがんが進行している場合か、がんが再発したときには、効果予測マーカーのRAS遺伝子変異検査を行い、最適な薬物療法を選択します。内視鏡や手術で採取したがんの組織を調べ、KRAS遺伝子とNRAS遺伝子の変異の有無を確認する検査です。

KRAS遺伝子かNRAS遺伝子のどちらかに変異がみられると、大腸がんの治療薬の一種である抗EGFRモノクローナル抗体薬（抗EGFR抗体薬）を投与しても効果がないことがわかっています。KRAS遺伝子とNRAS遺伝子のどちらにも変異のない「野生型」と診断され、全身状態がよい場合には、抗EGFR抗体薬と複数の抗がん剤を組み合わせた多剤併用薬物療法を第1選択として検討します。

GIST（消化管間質腫瘍）

GISTは、胃、小腸、大腸などの消化管の筋肉の層から発生する悪性腫瘍です。80～90%は、細胞の中にあるc-kit遺伝子の変異によって異常なKITたんぱくが作られることで発生します。残りの多くはPDGFRA遺

臨床試験とは？

新しい薬や治療法は、臨床試験を通じて開発されます。これは、人間（患者）を対象に有効性と安全性を科学的に調べ、有効で安全な薬や治療法を選び出す手続きです。臨床試験には、主に安全性の確認を行う第1相試験、有効性を確認する第2相試験、標準治療との有効性や安全性を比較する第3相試験の3段階があります。

このような手続きを経て、有効性と安全性が確認された薬や治療法が厚生労働省の承認を受け、公的健康保険制度上で価格がついた段階で、保険診療として治療で使えるようになります。

その後はさまざまな条件の患者さんに使うこととなりますが、臨床試験では予測できなかった副作用が起こる可能性があるため、市販後の調査が行われます。

すでに標準治療となっている薬や治療法のほ

とんどは、このような臨床試験や市販後の調査を経ており、その有効性と安全性が確かめられ、製造から流通、使用までが厳しく管理されているものです。臨床試験に参加することは、自身の病気の治療になるだけではなく、同じ病気の未来の患者さんのための標準治療を作っていくことにも貢献しています。

なお、多くの病気の薬や治療法については、学会や厚生労働省科学研究の研究班などが薬の種類、使う順番や用量、組み合わせなどを整理して標準治療（ガイドライン）として発表しています。標準治療を決めるまでには時間がかかるため、新薬や新しい治療法がすぐに反映されるわけではありませんが、標準治療は現状で最も信頼できる治療法なので、治療を受ける際に参考にしたいものです。

伝子変異が原因です。

GISTの効果予測マーカーである c-kit遺伝子変異検査には、内視鏡などで採取した組織を用います。この遺伝子検査は、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬（BCR-ABL阻害薬）に対する効果の予測と、がんの悪性度をみるために重要です。c-kit陰性の場合には、PDGFRA遺伝子の変異の有無を調べます。

GISTの治療では、手術ができない場合、他の臓器に転移がある場合、手術後の再発リスクが高い場合に薬物療法が行われます。c-kit遺伝子変異陽性、あるいは、PDGFRA遺伝子変異陽性の方が薬物療法を受ける場合には、BCR-ABL阻害薬イマチニブの使用が検討されます。

BCR-ABL阻害薬は、がんの増殖を促すKITたんぱくの働きをブロックする薬です。イマチニブが効かなくなった場合には、マルチキナーゼ阻害薬スニチニブの使用を検討します。これらの薬で効果がみられなくなった場合には、KITたんぱくが出す増殖信号を抑えるマルチキナーゼ阻害薬レゴラフェニブを使います。

悪性黒色腫（メラノーマ）

効果予測マーカーBRAF遺伝子変異検査は、手術で取り除けない、あるいは、他の臓器に転移のある悪性黒色腫に対して最も効果の高い薬物療法を選択するために有用です。悪性黒色腫の組織を調べ、BRAF遺伝子に変異がみられる場合には、BRAFキナーゼ阻害薬が第1選択となります。

BRAF遺伝子変異検査で変異がなかった場

合は、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体薬か抗CTLA-4抗体薬の投与を検討します。

悪性リンパ腫

悪性リンパ腫では、特殊なたんぱくが細胞の表面に発現していることがあり、それを目印にリンパ腫を攻撃する抗体薬を使った薬物療法が行われます。悪性リンパ腫の診断では、確定診断の際に、腫れているリンパ節を手術で切除するリンパ節生検を行い、リンパ腫の性質を調べるとともに、必要に応じて、特殊なたんぱくの発現の有無を調べる免疫検査が行われます。

B細胞性非ホジキンリンパ腫に対しては、細胞の表面にCD20抗原と呼ばれるたんぱくが発現しているかどうかを調べます。CD20陽性の場合には、抗CD20抗体薬単独、あるいは抗CD20抗体薬と複数の抗がん剤とを組み合わせた薬物療法を行います。

CD20陽性の方が再発した場合や薬物療法だけでは効果が得られない場合には、放射線同位元素と組み合わせ、CD20を目印に放射線を照射してリンパ腫を攻撃するR1標識抗CD抗体薬の投与を検討します。

また、ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫が再発し、リンパ腫の細胞にCD30抗原というたんぱくが発現している場合には、抗CD30抗体薬を使います。抗がん剤を搭載し、CD30を目印にリンパ腫を攻撃する薬です。

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）

ATLで、CCR4というたんぱくが発現して

次世代シーケンサーとがん治療

次世代シーケンサーは、人の持つ膨大な遺伝子情報を網羅的に解読する機器です。先駆的な病院では、がんの患者さんから手術や生検で採取した組織を次世代シーケンサーで解析し、正常な組織と比較することで、がん組織の遺伝子やたんぱくの異常を網羅的に調べ、治療の選択に役立てる研究を進めています。

現時点では、例えば、肺がんならEGFR遺伝子変異の有無とALK融合遺伝子の有無をそれぞれ別のコンパニオン診断薬（p.7コラム参照）で検

査していますが、将来的にはがん組織の持つ遺伝子やたんぱくの異常を一度に網羅的に短時間で調べられるようになるといわれています。

ただし、遺伝子情報を網羅的に調べると、遺伝性乳がん卵巣がん症候群など遺伝性の疾患が判明する場合もあり、予期していない、あるいは知りたくない情報までがわかってしまう可能性があります。そのため、本人や家族に対する遺伝カウンセリングのようなサポート体制の充実も重要になっています。

いる場合には、抗CCR4抗体薬を使います。CCR4を目印にがん細胞を攻撃する薬です。CCR4はATLの約90%に発現しています。

末梢性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫が再発した場合などにも、CCR4が発現していれば、抗CCR4抗体薬を使うことがあります。

慢性骨髄性白血病（CML）

CMLかどうかを診断する際には、腸骨に針を刺し骨髄液を採取する検査を行います。CMLでは、GISTの治療にも使われているBCR-ABL阻害薬で、白血病細胞を増やす指令を出し続けている異常なBCR-ABLたんぱく質の働きを止めて白血病細胞を死滅させ、完全寛解を目指します。BCR-ABL遺伝子変異検査は、CMLの確定診断に必要な検査であると同時に、BCR-ABL阻害薬の効果を予測するマーカーです。

BCR-ABL阻害薬によって白血病細胞がゼロになった状態を維持できる人もいますが、長期間使い続けると効かなくなる場合があります。そのときには、別のBCR-ABL阻害薬を使いますが、再度骨髄液の検査を行い、腫瘍細胞のT3151という遺伝子に変異がみられた場合にはT3151変異に対応したBCR-ABL阻害薬ポナチニブの投与を検討します。

急性骨髄性白血病（AML）

AMLで、CD33抗原と呼ばれるたんぱく質が発現しているタイプで、再発したときなどに、抗CD33抗体薬を使います。

ほかにも、がんの原因遺伝子やたんぱく質をターゲットにした薬の開発が進んでいます。

—がんの原因遺伝子ごとに進む個別化治療—

このように、効果予測マーカーを調べてがんの原因遺伝子を特定して最適な薬を選ぶ個別化治療がさまざまながんで進んできています。がんの原因遺伝子は、乳がんと胃がんでHER2遺伝子増幅・たんぱく質過剰発現がみられるように、臓器に関係なく見つかります。また、免疫チェックポイント阻害薬は、さまざまながんに効果があることがわかってきています。これまではがんの発生した臓器別にがんの薬物療法が行われてきましたが、今後は臓器に関係なく、がんの原因遺伝子に

セカンドオピニオンとは？

担当医から説明された診断や治療方針に納得がいかないとき、さらに情報がほしいときに別の医師に意見を求めることを「セカンドオピニオン」といい、希望する場合は担当医に紹介状や検査記録、画像データなどを用意してもらいます。利用にあたっては担当医の意見をまずはしっかり聞くこと、セカンドオピニオンの内容を担当医に伝え、もう一度治療方針についてよく話し合うことが大切です。

セカンドオピニオン外来のある病院の情報は、近隣のがん診療連携拠点病院の相談支援センターで得られます。要予約、有料の病院が多いので、事前に受診方法と費用を確認しましょう。



よって最適な薬物療法が行われる時代が来る可能性があります。

—効果予測マーカーと副作用—

効果予測マーカーは、あくまで効果を予測する検査で、副作用の強さを予測するものではありません。効果予測マーカーによって選択された薬でも、強い副作用が出る場合があります。薬物療法については、その効果と出やすい副作用を確認し、担当医や医療スタッフと話し合い、納得して選ぶようにしましょう。どういう症状が出たときに、病院に連絡したほうがよいのか、夜間や休日の連絡先も含めて確認しておくことが大切です。

薬の副作用予測マーカーについて詳しく教えてください

A. 現在、保険適用になっているのは、トポイソメラーゼ阻害薬の一種に対して重篤な副作用が出やすいかどうかを予測するマーカーです。血液検査でDNAの配列を分析し、副作用が出やすい体質か否かを調べます。

がんの治療において現在使われている副作用予測マーカーは、トポイソメラーゼ阻害薬のイリノテカンに対するUGT1A1遺伝子診断検査です。イリノテカンは肺がん、胃がん、乳がん、大腸がん、子宮頸がん、卵巣がん、すい臓がん、悪性リンパ腫などの薬物療法に使われる抗がん剤で、骨髄抑制（白血球、血小板、好中球の減少）、下痢など、重篤な副作用が出る場合があります。

UGT1A1遺伝子診断検査は、イリノテカンの投与前に血液検査で遺伝子多型（DNAの配列の個人差）を分析し、好中球減少の副作用が出やすい体質かどうかをみるために行います。好中球は免疫や傷の修復に重要で、大幅に減少すると命に関わるからです。

この検査で「ハイリスク」と診断されるのは、イリノテカンを解毒する肝臓の酵素の働きが弱い体質を父方と母方の両方から受け継いだ人です。この酵素の働きに関係する遺伝子多型のタイプは2種類あり、父方か母方のどちらかからその2つの遺伝子多型を

受け継いだ場合にもハイリスクとなります。ハイリスクの患者は肝臓に同剤がとどまる時間が長いために重篤な好中球減少が起きやすいことがわかっています。日本人を対象とした研究ではハイリスク患者は約10%で、ハイリスク患者の好中球減少の出現率は80~100%です。そのため、ハイリスクの患者にはイリノテカンの投与量の減量を検討します。

ただし、この検査はイリノテカンの使用時に義務化されているわけではないので、実施するかどうかは病院によって異なります。また、この検査には限界があり、ハイリスクと診断されなかった患者にも重篤な好中球減少が起こることがあります。また、この検査でイリノテカンの副作用がハイリスクだったとしても、他の抗がん剤で重篤な副作用が出やすいとは限らないことも覚えておきましょう。

なお、現時点では、UGT1A1遺伝子診断検査以外に日本人に有効性が証明された副作用予測マーカーは見つかっていないのが実情です。

Patient's Voice 最適な薬を選択！ 余命を超えて生きています 3

43歳のときにS状結腸がんのステージIVと診断。「うちの病院ではできる治療がない。来月を迎えるのは難しいでしょう」と告知を受けました。すぐにSNSでがんを公表。必死に情報を集めて転院しました。入院手続きに付き添ってくれた看護師が、手続きを終えた後に「元気になって退院しましょうね」と声をかけてくれて、思わず号泣。心身ともに状態が落ちていく一方で、死ぬことしか考えられなかった私。「まだ闘える！」、その言葉は第2の産声とでも呼ぶべき転換点でした。

その後、がんのタイプが抗EGFR抗体薬を使えるKRAS野生型だとわかりました。最初の病院でも検査されていたこともよく知らなかった私は、

結果を聞いたときも「そうなんだ」と思ったくらいで重要性を認識していませんでした。

治療方針が決まり、抗EGFR抗体薬を組み合わせた治療がスタート。それが劇的に効き、2週間ほどでほんとうに元気に退院できました。3か月後には、8cmの腫瘍が1.3cmに縮小しました。

KRAS野生型だとわかり最適な薬を選べたおかげで、宣告された余命を超えて9か月目を生きています。治ることと元気であることは、別の概念だと気づきました。これからもQOL（生活の質）を保ちながら生きていきたいです。

（大腸がん、44歳男性・診断から1年目）

もっと

これまでに発行した 冊子 知ってほしいシリーズ

冊子は、全国のがん診療連携拠点病院の相談支援センターへ発送しています。
病院で見かけた方は、ぜひ手にとってご覧ください。



出版物のご紹介
QRコード



また冊子は、下記から無料でダウンロードできます。
<http://www.cancernet.jp/publish>

今後のよりよい冊子の制作のため、みなさまからのご感想・ご要望をお寄せください。 info@cancernet.jp

Cancer Channel

患者・家族・支援者・医療スタッフのための
新しいがん医療情報の
カタチ。

あなたにぴったりの方法で、
さまざまなかたちのがん医療情報が
受け取れます。

サイトの閲覧は
すべて

無料

Twitterで各団体の情報をリアルタイムにお届け、
Facebookからも更新情報やイベント案内をアップ。

がん医療セミナーやがん医療情報の映像を web (Ustream や Youtube、 mediasite) から 配信。
スマートフォンやタブレットからも閲覧できます。

※スマートフォンやタブレットからのUstream、Youtube閲覧には専用のアプリのインストールが必要です。

<http://www.cancerchannel.jp/>



NPO 法人 キャンサーネットジャパン <http://www.cancernet.jp/>

〒113-0034 東京都文京区湯島 1-10-2 御茶ノ水 K&K ビル 2F

電話：03-5840-6072 (平日10時～17時) ファックス：03-5840-6073 メールアドレス：info@cancernet.jp

メディアサポーター



●JUMP OVER CANCER
<http://www.mbs.jp/joc/>



●ナース専科
<https://nursepress.jp/>

制作：NPO法人キャンサーネットジャパン



※本冊子の無断転載・複写は禁じられています。
内容を引用する際には出典を明記してください。

2016年12月作成