特集

―化学放射線療法最前線―

今から約10年前の夏、南山堂の窪田雅彦編集長（当時）が若い編集員2名と共に私の研究室を訪れました。その数か月前私がコーディネートしたJASTROニュースレターの「他科から放射線腫瘍医へ転身された先生に訊く」という特集記事を見て「今まで化学放射線療法に関して言及した書物が殆ど無かったので、是非出版したい。」との事でした。

熟考後、オファーを受ける事にしました。腫瘍内科には卒後10年弱在籍したのみでup to dateな知識に自信が無かったのと、放射線科医としても中途半端な存在である自分を自覚していたので「私で良いのかな。」という意識が働いていたのです。結局、化学療法に関しては癌研病院で一緒に仕事をしていた慈恵医大の相羽教授に、放射線治療に関しては学会でお付き合いのある友人達に支援して貰おう、という事で出版社の依頼を受諾しました。

幾多の障壁を乗り越えて拙編著「化学放射線療法プラクティカル・ガイド」が世に出たのは翌年秋の事でした。当時としては良く出来た本ではないか、という印象を個人的に持っていましたが、分子標的薬に関する記載が殆ど無かったのと装丁の地味さが災いしてか、案に相違して全く売れませんでした。購買層のターゲットを絞り切れなかったのも1つの原因かも知れません。以来ずっと「内容を刷新して改訂版を出版させて欲しい。」と依頼し続けていますが、初版本がまだ売り切れていない、との理由で希望は叶っておりません。

それから10年弱が経過し、化学放射線療法は大きな変化を遂げました。放射線療法ではIMRT, SRS/SRT、粒子線 が日常的となり、化学療法の分野では新たな分子標的薬が続々世に出ています。分子標的薬は従来の抗がん剤と比較して作用ポイントがはっきりしている為、放射線との相互作用が判り易いという利点はありますが、それにしても化学放射線療法のメカニズムに関してはまだ殆ど判っておらず、予期せぬ有害事象も出現しているのが実情かと思われます。

今回ニュースレターの特集で「化学放射線療法・最前線」を担当させて頂くことになりました。各分野の第一線で現在活躍している先生達に執筆をお願いしました。ご多忙中にも拘わらず、締め切りを守ってご投稿頂いた事を深く感謝致します。極めて高レベルかつ有用な内容に仕上がった、と自負しております。

今回の特集が化学放射線療法に携わる全ての放射線腫瘍医に最新の知見を提供し、日常診療の指針となる事を願ってやみません。重ねて、ご執筆頂いた諸先生、JASTRO事務局及びJASTRO NEWSLETTER担当者の皆様に心から感謝申し上げます。

東海大学八王子病院　放射線治療科学　**北原　規**

化学放射線療法　総論

●国立がん研究センター東病院　先端医療開発センター　粒子線医学開発分野　秋元哲夫

化学放射線療法（chemoradiation therapy: CRT）は，局所進行頭頸部癌、肺癌、食道癌など、多くの疾患で標準治療として確立している。化学療法の併用時期には、1）放射線治療前、2）放射線治療中、3）放射線治療後、などがあり、それぞれを組み合わせた方法が疾患や病状から選択されている。化学放射線療法の目的は、1）化学療法による放射線治療の効果増強（放射線感受性増感作用）、2）微

小転移巣の抑制（遠隔転移の抑制）、などがあり、対象とする疾患により、その比重は異なる。前者は、より強い局所効果を介して局所制御を向上することを目指したものであり、この効果を十分発揮するには同時化学放射線療法が特に有効である。後者には、小細胞肺癌や両側または下頸部までのリンパ節転移を有する頭頸部癌など、遠隔転移の可能性が高い疾患が含まれ、放射線治療前の化学療法（導入化学療法）が行われることもある。

化学放射線療法による治療効果や成績向上の代償として、急性期有害事象が強くなる。これは、周知のように併用する抗癌剤などが癌特異的な作用ではなく、また放射線治療に照射範囲に正常組織が含まれることによる両者の正常組織に対するダメージ増強に起因する。急性期有害事象の増強と遷延は治療休止などで治療のコンプライアンス低下に繋がるため、近年では栄養維持のための胃瘻造設、粘膜炎や皮膚炎の処置や疼痛管理などの支持療法が進歩して、積極的に行われるようになった。そのため、化学放射線療法は比較的安全にかつ休止が長期化することもなく完遂できるようになってきている。

化学放射線療法が標準治療になっている代表的な疾患には、本特集でも取り上げられる進行頭頸部癌、局所進行肺癌（非小細胞肺癌および小細胞肺癌）、食道癌、直腸癌、子宮頸癌などがある。表1に主な疾患における化学放射線療法の有効性を示したメタアナリシスを中心とする報告をまとめた[1,2,3,4,5]。頭頸部癌や肺癌では特に同時化学放射線療法でその治療成績向上への寄与が大きい。しかし、疾患を問わず同時化学放射線療法では、急性期有害事象による治療休止で治療期間が延長すると治療期間にマイナスの影響があることが分かっている。そのため、上記のように治療休止を回避することを目的とした支持療法や副作用対策を、適切な時期に遅滞なく実施することの重要性が認知されている。

加えて、最近ではセツキシマブなどの分子標的薬併用の化学放射線療法の結果も報告されているが、有害事象の性質やその出現時期も異なる可能性が示唆されている。これらの新規薬剤は治療成績向上の可能性を秘めているが、放射線治療の領域にも薬剤選択の観点からの個別化治療としての対応やその研究の必要性や重要性を提起している。その概要や現況は、本特集の各疾患の項を参照されたい。

参考文献

1. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 16; (6) : CD002140.
2. Rowell NP, O'rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 18; (4) : CD002140.
3. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J, et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol. 2004; 22 (22) : 4604-12.
4. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12; 12: CD008368.

報告者	報告年	対象疾患	結果
Rowell NP	2004	肺癌（I–III期）	同時併用化学療法で2年時に異時化学療法併用に比較して14%の死亡率低下が認められ、放射線治療単独に比較した場合には7%の死亡率低下が観察された。
Langendijk JA	2004	頭頸部癌	化学療法併用で5年時で4％の生存率向上が得られ、特に同時併用化学放射線療法では5年時で20%の生存率向上が認められた。
McCarthy K	2012	直腸癌	術前の化学放射線療法は放射線治療単独に比較して局所再発を有意に低下させた。手術関連死亡および括約筋温存率には、両群に有意な差はなかった。
Green J	2005	子宮頸癌	化学放射線療法は放射線治療単独に比較して、生存率および無増悪生存率をそれぞれ最大で10%および13%向上した。

表1：代表的な疾患における化学放射線療法の有効性を示すメタアナリシス

5. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 20; (3) : CD002225

化学放射線療法・現在の考え方

●国立がん研究センター東病院　放射線治療科　全田貞幹

今回は、化学放射線療法の現在の考え方ということで現在行われている化学放射線療法の最新の考え方とこの強力な治療を行うための工夫についてお話ししたいと思います。

化学放射線療法は、現在頭頸部、食道、肺、子宮、下部消化管（大腸術前、肛門管）などに幅広く用いられています。

化学放射線療法のもとになっているのは放射線治療単独療法なのですが化学放射線療法が用いられているからには、放射線治療単独療法よりも何らかの優越性を示して今があると思ってよいでしょう。

例えば頭頸部癌であれば喉頭がんにおいては単なる生存ではなく喉頭を温存して生存する可能性についても化学放射線療法が放射線治療単独療法に優越したことが知られております。

また、食道がんでは放射線治療単独療法と化学放射線療法（5-FU＋CDDP+RT）との比較試験で化学放射線療法のほうがはるかに良い成績であったため途中で放射線治療単独療法のアームは中断され化学放射線療法 だけの単アームで行われたこともあります。

放射線治療に化学療法を上乗せすることでそのような効果が期待されるのでしょうか。

上乗せ効果には大きく2つの性格があり「synergy（相乗効果）」と「sensitizer（増感効果）」と呼ばれています。

以前は強力な化学療法と放射線治療の相乗効果を期待した超強力な治療法が試されたこともありますが強すぎると上手くいったレジメンはあまりありません。

厳密に本態究明が行われたわけではないものの近年では放射線治療と相性の良いkey drugが増感効果を示しているという考えが実臨床では主流になっています。

頭頸部癌では化学放射線療法を用いても放射線治療単独療法に比して遠隔転移が抑えられるということはない、ということが判明しています。

この考えから行くと化学放射線療法中に患者さんの調子が悪くなった場合、どのような治療を継続すべきか、という問いには「ベースになっているRT aloneを継続する」かまたは「治療自体を中止する」ということになり化学療法のみを継続したりすることはありません。

Key drugに関しては癌腫によって違うためこれに関してもしっかりとした知識が必要です。

頭頸部癌や子宮頸癌ではkey drugはシスプラチン（CDDP）を含むプラチナ製剤とされておりCDDP単剤がメインですがそれ以外の治療法を考える場合もプラチナ製剤が含まれたレジメンを組むのが基本です。一方、食道癌、肛門管癌ではフルオロウラシル系の薬剤がkey drugであることがわかってきており、これらの癌腫で使用されるレジメンはFU based regimenといった呼ばれ方をします。同じ組織型であるにもかかわらず考え方が違うことについては留意することが必要です。

次に効果での上乗せがあるのなら有害事象についても同様の事象を想定する必要があります。

有害事象には「synergy（相乗効果）」と「sensitizer（増感効果）」の双方を考えなければいけません。

1. 有害事象の相乗効果

相乗効果というよりは相加効果といったほうが適切かもしれませんが、単純に放射線治療そのものの有害事象も出現するし化学療法そのものの有害事象も出現するということです。

CDDP+RTの場合、RT aloneではほとんど出現しない腎機能障害、血液毒性、悪心などを考える必要があります。

2. 有害事象の増感効果

放射線治療に化学療法を上乗せすることで本来の有害事象が増強されるかどうかという観点から見ると放射線皮膚炎や粘膜炎などに関しては増感効果が示されているといえるでしょう。

抗がん剤の有害事象を放射線治療が増感するか、ということに関しては照射野が広い場合には本来化学療法で起こる血液毒性よりも高いグレードのものが出現することは想定されます。一般的には放射線治療

のほうが局所で強い有害事象を引き起こすうえ、放射線治療は全身症状には影響しづらい為、基本的には放射線治療に対して化学療法の増感効果を考えることが一般的です。

いろいろお話してきましたがこれは開発や臨床試験だけの話ではなく実臨床でも重要な考え方です。

化学放射線療法の有用性を考えるうえではベネフィットとして放射線治療に対する化学療法の増感効果を評価し、リスクとして放射線治療に対する化学療法の相乗効果および増感効果を評価して双方を天秤にかけてベネフィットが上回ると考えた場合には化学放射線療法を、リスクに比べてベネフィットが薄いと考えた場合には放射線治療を選択するというのが実臨床で求められる医師のスキルだと思います。

実例を挙げると78歳の男性（下咽頭癌T3N2bM0、PS 1、合併症なし）に対して効果の点で言えば化学放射線療法が選択されるところだが、治療完遂や晩期有害事象の観点からはリスクが大きく結果的にはリスクを重く見て放射線治療単独、もしくは喉頭温存治療自体をあきらめ咽喉頭摘出術を受けてもらうこともある、などの選択を行うということです。

放射線治療医は多職種で総合的に判断するために放射線治療のリスク、ベネフィットに関する必要な情報を内科、外科のパートナーに正確に伝えることが求められます。依頼されて照射する、だけではなく積極的に治療決定に参画することが必要です

新しい技術や機器などはたくさん出てきますが放射線治療の大事な基本は変わりません。

実臨床でもバランス感覚を持って臨むことでこれからの新しいモダリティーにも柔軟に対処していくことが求められます。

非小細胞肺癌の放射線化学療法

●島根大学医学部　内科学講座　呼吸器・臨床腫瘍学　礒部　威

非小細胞肺癌は早期肺癌、局所進行肺癌、転移性癌に分類される（図1）。早期肺癌（病期I, II期）の治療は外科切除、進行肺癌（病期IV期）は化学療法が治療の主体となる。病期III期は局所進行肺癌と呼ばれ、切除不能、PS（performance status）良好な症例に対する治療は放射線化学療法である。治療の主役は放射線療法であり、化学療法剤は放射線増感剤としての作用を期待する。一方で、III期の肺癌では画像診断には捉えられない微小転移が生じている可能性が高く、全身療法としての化学療法も重要となる。放射線治療医と呼吸器、腫瘍内科医が共同で“治癒を目指した治療”にあたり、治療の完遂が鍵となる。日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインにおいては、切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する放射線単独療法と化学放射線療法の臨床比較試験をまとめたメタアナリシスの結果、シスプラチンを含む化学療法と放射線療法の併用群の生存率が放射線単独群の生存率に比して有意に良好であったことから、局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法であるとして広く認知されており推奨レベルはグレードA（強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる）なっている。化学療法と放射線療法の併用の治療対象はPS 0-1であり、70歳以上の高齢者では、放射線治療に化学療法を併用することの利益を示した報告は少ない。本邦における71歳以上の高齢者を対象としたJCOG0301のランダム化比較試験の結果、化学放射線療法群（低用量カルボプラチン30mg/m²/日、週5回、計20日間投与＋同時胸部放射線照射60Gy）は放射線単独療法群（胸部放射線照射60Gy）に比べて、主要評価項目である全生存期間を有意に延長することが示された（生存期間中央値22.4カ月 vs. 16.9カ月）。本治療は治療選択肢の1つになり得る（推奨グレードB：科学的根拠があり、行うよう勧められる）。化学療法と放射線療法の併用時期は、最近の同時併用と逐次併用の臨床比較試験

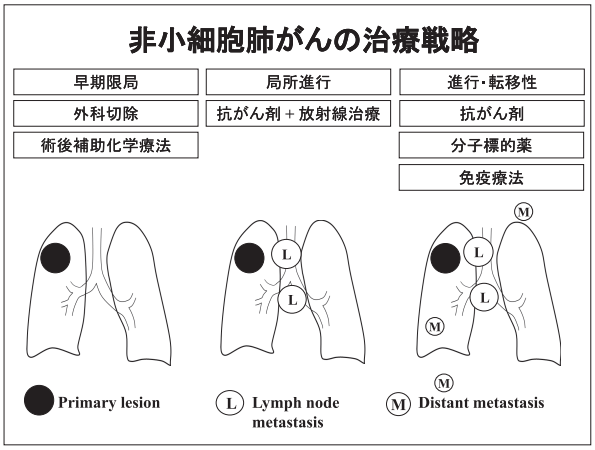


図1

をまとめたメタアナリシスの結果、同時併用群の生存率が逐次併用群の生存率に比して有意に良好であった。放射線治療と同時併用するシスプラチンを含む化学療法レジメンで、逐次療法より優れていると報告された薬剤はビンデシン、マイトマイシンCおよびビンブラスチンなどで、いわゆる一世代前の薬剤のみである。しかし、プラチナ製剤と第3世代の薬剤との併用療法も従来のシスプラチンとの2剤または3剤併用療法と同等の治療成績を示している。現在までに本邦においてMVP（マイトマイシンC、ビンデシン、シスプラチン）療法に対するカルボプラチン＋塩酸イリノテカン併用療法、カルボプラチン＋パクリタキセル併用（CP）療法、シスプラチン＋ドセタキセル併用療法（CD療法）が比較検討され、全生存期間（OS）ではMVP療法に対するCP療法の非劣性やCD療法の優越性は証明されなかった。しかし、CP療法の生存曲線は密に重なっており、有害事象が軽微であることからCP併用療法が標準治療の1つと結論された。CD療法は主要評価項目である2年生存率でMVP療法に対する優越性は証明された（CD療法60.3%、MVP療法48.1%）。したがって、放射線治療に同時併用する第3世代抗癌剤を含む化学療法のレジメンの1つとしてCP療法あるいはCD療法が勧められる。2015年のASCO（米国臨床腫瘍学会）で非扁平上皮非小細胞肺癌の切除不能局所進行肺癌に対する、シスプラチン＋ペメトレキセド＋胸部放射線同時併用に引き続きペメトレキセドの維持療法を行った場合と、シスプラチン＋エトポシド＋放射線を行い維持療法をしない場合の全生存期間の比較試験（PROCLAIM）の結果が報告された。シスプラチン＋ペメトレキセドの非扁平上皮非小細胞肺癌における優位性から、本試験の結果が非常に注目されていたが、主要評価項目の全生存期間において欧米における標準的治療であるシスプラチン＋エトポシド群を上回ることができず、ハザード比0.98[0.79-1.2]、生存期間中央値26.8ヶ月 vs.25.0ヶ月（P=0.831）であった。ネガティブスタディではあるが、既存治療と同等の有効性と毒性の軽減を認めており、治療選択肢の一つとはなる。化学療法に放射線療法を併用する場合の放射線の推奨照射線量は、化学療法と放射線を併用するタイミングを検討する試験、化学放射線同時併用療法における化学療法の比較や地固め療法を比較した試験に用いられた放射線療法の分割照射法・投与線量がすべて1回1.8～2Gyで週5回、計59.4～66Gyであったことを元としている。RTOG9410でCDDP＋VBL同時併用放射線療法、遂時放射線照射、CDDP＋ETPと同時過分割照射（計69.6Gy）を比較した試験でも、過分割照射の有用性は証明されていない。また、本邦で行われた化学放射線療法に関する比較第Ⅲ相試験は1回2Gy週5回、計28～30回、56～60Gyである）。化学療法に放射線照射を併用する場合においても、放射線単独療法と同じ最低推奨照射線量は安全性の観点から同時に照射が可能であり、60Gy/30回/6週を推奨線量として妥当である。

以上、プラトーに達した感がある局所進行肺癌に対する放射線化学療法であるが、肺癌治療医にとっては治癒を指向した治療であり、breakthroughが期待される。ベバシズマブについては喀血の有害事象が危惧され併用しづらい。EGFR阻害薬やEML4-ALK阻害薬などのドライバー変異に対する治療、免疫チェックポイント阻害薬はその候補となるが、いずれも間質性肺炎の毒性のために放射線治療との併用が難しい。一方で間質性肺炎に対し、ピルフェニドンやニンテダニブなどの抗線維化薬が使用可能となっており、今後の新たな展開が期待される。

参考文献

1) 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. 1995; 311: 899-909.
2) Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol. 2012; 13: 671-8.
3) Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 2181-90.
4) Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. J Clin Oncol. 2010; 28: 3739-45.)
5) Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. J Clin Oncol. 2010; 28: 3299-306.

6) Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2016 34:953-62.

膵癌の術前化学放射線療法

●関西医科大学病院　放射線治療科　中村聡明

はじめに

膵癌治療における化学放射線療法の主な役割として、1. 切除不能局所進行膵癌に対する根治的化学放射線療法、2. 切除企図膵癌（切除可能膵癌・切除境界膵癌）に対する術前化学放射線療法がある。本稿では化学放射線療法・最前線として、膵癌治療成績向上への寄与が期待される術前化学放射線療法について概説する。

1. 術前化学放射線療法の意義

現時点での、切除可能膵癌に対する標準治療は「速やかな外科的切除と術後補助化学療法」である。しかし外科的切除術は侵襲が大きく、合併症や全身状態不良などの理由で、術後早期に充分な術後補助化学療法を行えない事態が起こりうる。術前化学（放射線）療法は、高い施行率で充分な補助療法を施行できるという面もあり、術後補助療法と異なる効果が期待できる。

術前化学放射線療法の臨床的意義としては、以下の3点が考えられる。1. 局所制御：原発巣および周囲浸潤組織の腫瘍細胞量を減少させることで、切除断端の癌細胞陰性化（R0切除）を得られやすくなる。切除不能/切除境界症例を、切除可能とできる可能性がある。また術中操作による腫瘍散布を防止し、遠隔転移を制御する効果も期待できる。2. 症例選択：術前治療を行っても潜在的遠隔転移の顕在化を抑えることができない抗癌剤治療抵抗性の症例を手術の対象から外すことができる。結果、切除術後の短期遠隔再発症例の減少が期待できる。3. 転移抑制：術前に充分な抗癌剤治療を施行することで、潜在的転移を有する症例における遠隔再発を抑制することができる。

2. 術前化学放射線療法の治療成績

術前補助療法として放射線化学療法と化学療法のどちらを選択すべきか、あるいは化学療法を先行して遠隔転移が出てこない症例に限って放射線化学療法を加えるべきかさまざまな意見がある。放射線化学療法の場合は、放射線療法の併用抗癌剤としてフルオロウラシル（以下、5-FUと略す）が長らく用いられてきたが、塩酸ゲムシタビン（以下、GEMと略す）併用化学放射線療法やテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤（以下、S-1と略す）併用化学放射線療法も多く報告されるようになった。

これまでの切除可能膵癌に対する術前化学放射線療法に関する主な報告[1-6]を表1にまとめる。多くで中央生存期間（MST）は20～30ヵ月以上であり、良好な治療成績はR0切除率の上昇とリンパ節転移陰性率の向上に示されている。

米国では膵癌に対して術前化学放射線療法が積極的に行われてきた歴史がある。MD Anderson Cancer Centerからは切除可能膵癌に対するGEM

表1　主な術前化学放射線療法の報告

報告者	報告年	併用抗癌剤	放射線線量	R0 (%)	pN0 (%)	切除例のMST (mo)
White[2]	2005	5-FU	50.4 Gy/28 fr	73	70	39
Talamonti[3]	2006	GEM	36 Gy/15 fr	94	65	26
Evans[1]	2008	GEM	30 Gy/10 fr	89	63	34
Varadhachary[4]	2008	GEM+CDDP	30 Gy/10 fr	96	58	31
Le Scodan[5]	2009	5-FU+CDDP	50 Gy/25 fr	81	46	12
Takahashi[6]	2012	GEM	50 Gy/25 fr	98	83	56% at 5y

略語: MST = median survival time; GEM = ゲムシタビン; CDDP = シスプラチン

併用術前化学放射線療法において、切除率85%、切除例のMST 34ヵ月という成績が報告されている[1]。

大阪府立成人病センターからは切除可能膵癌に対するGEM併用術前化学放射線療法において、切除率87%、切除例の5年生存率57%という成績が報告されている[6]。さらにリンパ節転移陽性が遠隔転移、神経周囲浸潤陽性が腹腔内再発の独立した予後不良因子であったとし、これらの因子を有する症例は術後補助化学療法を積極的に考慮すべきとしている[6]。

また術前補助療法（化学療法または化学放射線療法）の有用性を検討したメタアナリシスによると、治療前に切除不能とされた腫瘍でも術前治療により33.2%（95%CI: 25.8-41.1%）は切除が完遂でき、MST 20.5ヵ月（95%CI: 9-62ヵ月）と良好な成績であった[7]。

3. 術前化学放射線療法における照射範囲

術前化学放射線療法における照射範囲について、現在のところコンセンサスはない。

R0切除率の向上を術前化学放射線療法の主な目的とすると、照射範囲は膵原発巣を中心に周囲10-20mm程度に広げた限局した照射野が用いられうる。切除不能局所進行膵癌に対する化学放射線療法でも、同様の限局照射を用いることが一般的であり、消化管への照射範囲が最小限となることで、消化管毒性を減らす効果があることが分かっている[8]。

R0切除率の向上に加え、リンパ節転移陰性率や神経周囲浸陰性率の向上も目的とする場合、照射範囲は所属リンパ節、膵外神経叢など原発巣周囲の領域を含んだものとなる。限局照射と比較して照射範囲は広くなり、GEMやS-1併用化学放射線療法を成立させるためには、消化管の照射体積を小さくし、腹側の照射体積を最小限とするなどの照射範囲設定に工夫が必要となる。照射方向は両側腎臓、肝臓、脊髄などとの位置関係に留意し、5門以上の多門照射が基本となる。どの程度まで照射範囲を絞り込むかについては、予定術式を考慮の上で、放射線腫瘍医と外科医とで充分に協議を行う必要がある。

おわりに

膵癌の術前化学放射線療法について概説した。本邦でも、膵癌補助化学療法研究グループ（JASPAC）や膵癌術前治療研究会（PREP）などにて術前化学放射線療法の意義を探る多施設臨床試験が施行中である。今後は、これら前向き臨床試験の蓄積により術前化学放射線療法の有効性の科学的根拠を作り上げていく必要がある。

引用文献

1. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 26:3496-3502, 2008
2. White RR, Xie HB, Gottfried MR, et al: Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. Ann Surg Oncol 12:214-221, 2005
3. Talamonti MS, Small W, Jr., Mulcahy MF, et al: A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. Ann Surg Oncol 13:150-158, 2006
4. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al: Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 26:3487-3495, 2008
5. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al: Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. Ann Oncol 20:1387-1396, 2009
6. Takahashi H, Ohigashi H, Ishikawa O, et al: Perineural invasion and lymph node involvement as indicators of surgical outcome and pattern of recurrence in the setting of preoperative gemcitabine-based chemoradiation therapy for resectable pancreatic cancer. Annals of Surgery 255:95-102, 2012
7. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al: Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 7:e1000267, 2010
8. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al: Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:801-808, 2007

局所進行膵がんに対する化学放射線療法の意義と治療開発

●杏林大学医学部　腫瘍内科学　古瀬純司

はじめに

がん治療の進歩が進む中、膵がんの５年生存割合は依然5-10%と極めて予後不良である。膵がんの進行度別治療戦略として、遠隔転移例は化学療法、切除可能例は切除手術と術後補助化学慮法が標準治療として確立している。一方、その中間に当たる切除不能局所進行例では化学療法単独と化学放射線療法が同じレベルで推奨されているが[1]、どちらをどのように用いるかコンセンサスは得られていない。最近の化学療法の進歩は著しく、また、化学放射線療法も照射方法や併用薬剤などにより治療成績は向上している。膵がんの予後改善を目指して、化学放射線療法の位置づけを明らかにし、新たな開発を進めていく必要がある。

局所進行膵がんに対する化学放射線療法ーゲムシタビン前の治療成績

1980年代、欧米を中心に局所進行膵がんに対する放射線療法、化学放射線療法、化学療法によるランダム化比較試験がいくつか行われた（表1）[2-4]。中でも1981年、Gastrointestinal Tumor Study Group（GITSG）によるランダム化比較試験により、フルオロウラシル（5-FU）による化学放射線療法が放射線療法単独より優れていることが示されている[2]。一方、化学療法単独と化学放射線療法との比較試験では5-FU併用化学放射線療法の上乗せ効果が示されており[4]、これらの結果から化学放射線療法が局所進行膵がんに対する標準治療として位置づけられてきた。しかし全生存期間（OS）中央値は10-12ヶ月程度であり、その後新しい抗がん剤の併用、術中照射や体外照射の工夫などが行われてきたものの、十分な成績は得られていなかった。

ゲムシタビン登場後の化学放射線療法

ゲムシタビン（GEM）が局所進行例を含む切除不能膵がんに対する標準治療として確立して以降、局所進行例もGEMによる化学療法が日常診療で汎用されてきた。フランスで行われたGEMと従来型の5-FU+シスプラチン併用化学放射線療法との比較試験では、化学放射線療法に比べGEMで有意に良好な結果が得られている（表2）[5]。またわが国もJCOGで実施した局所進行膵がんに対するGEMの第Ⅱ相試験（JCOG0506）においてOS中央値15ヵ月が得られ、比較試験ではなかったが従来の化学放射線療法に勝る成績が報告されている[5]。
これらの臨床試験の結果から、有効性と安全性、さらに簡便性を考えると、従来型の5-FU併用化学放射線療法よりGEM化学療法の方が使いやすく、日常診療で汎用される「みなし標準治療」として用いられてきたことも妥当と考えられる。

化学放射線療法の意義と期待

一方、米国で行われたGEM化学療法とGEM併用化学放射線療法との比較試験では、化学放射線療法で良好な治療成績が得られている（表2）[7]。この試験では、1年以降徐々に生存曲線の差が開き、長期生存割合はGEM併用化学放射線療法で良好な傾向があった。GEM単独治療は安定した有効性と安全性が得られるとはいえ長期生存には限界があり、化学放射線療法は依然長期予後の改善に期待が大きい。

一般に化学放射線療法は化学療法より毒性が強く、悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状や消化管出血などの有害事象に難渋する場合も少なくない。

表１　局所進行膵がんを対象とした主な臨床試験ーゲムシタビン登場前

Regimen	n	Median OS (mo)	1-year%	p-value	Author (year)
RT (60Gy)	25	5.3	13%	<0.01	Moertel CG, et al. (1981) [2]
RT/fluorouracil (40Gy)	83	8.5	38%	0.19	
RT/fluorouracil (60Gy)	86	11.5	50%		
5FU alone	44	8.2	25%	NS	Klaassen DJ, et al. (1985) [3]
RT (40Gy) /fluorouracil	47	8.3	32%		
SMF*	22	7.5	19%	<0.02	GITSG (1988) [4]
RT (54Gy) /fluorouracil +SMF*	21	9.8	41%		

*SMF: Streptozotosin+mitomycin C+fluorouracil

また連日の治療という負担もある。したがって、患者への負担を超えた有効性の証明が必要となる。また膵がんは急速に病状が進行する例も多い。早期に病勢増悪や全身状態の悪化を認める患者への適応を避け、化学放射線療法のベネフィットを確実に引き出すため、予め化学療法を先行した後、化学放射線療法を実施する治療戦略も広がってきている。

化学放射線療法の最近の動向

放射線治療に併用する薬剤は5-FUからGEM、さらに最近ではS-1やカペシタビン（Cape）の経口フッ化ピリミジン薬に変わってきている。英国で行われたGEMあるいはCape併用の化学放射線療法のランダム化第Ⅱ相試験（SCALOP）では、Cape併用で有害事象が少なく、生存期間も良好な成績が報告されている（表2）[8]。わが国ではS-1併用化学放射線療法を用いた臨床試験がいくつか行われ、OS中央値が16ヵ月を超える良好な成績が得られており[9]、化学放射線療法の主流となっている。

最近、導入化学療法を用いた臨床試験が行われてきている。先に述べたSCALOP試験もGEM+Capeを12週実施した後化学放射線療法を行う試験であり、Cape併用化学放射線療法では15.2カ月のOS中央値が得られている[8]。フランスではGEM+エルロチニブ併用療法（GE療法）あるいはGEM単独の導入化学療法を4ヵ月行った後、そのまま化学療法を継続する群とCape併用化学放射線療法とを比較する大規模な第Ⅲ相試験（LAP-07）が行われたが、GE療法も化学放射線療法も有効性は得られなかったとされている[10]。日本では、S-1併用化学放射線療法を初めから行う群とGEM化学療法3ヵ月後にS-1併用化学放射線療法を行う導入化学療法群のランダム化第Ⅱ相比較試験（JCOG1106）が行われた。この試験では、1年以内の比較的早期は導入化学療法群で生存曲線は上にきていたものの、1年以降は化学放射線療法先行群で良好な成績が報告されている[11]。これらの臨床試験ではGEMやGEM+CapeあるいはGE療法などの従来のGEMベースの導入化学療法は限界があり、FOLFIRINOXやGEM+ナブパクリタキセル併用療法（GnP療法）など抗腫瘍効果の高い新しい化学療法の導入も検討する必要があるものと考えられる。

一方、これらの新しい化学放射線療法のOS中央値は15カ月を超えており、特にS-1併用化学放射線療法では19ヵ月の良好な成績が得られている[11]。化学放射線療法のベネフィットを最大限に引き出すにはどのような患者選択が適当か、など今後の検討が必要と考えられる。

おわりに

局所進行膵がんにおいて化学放射線療法、GEMやS-1の化学療法に加え、FOLFIRINOXやGnP療法など治療の選択肢が増えてきている。これらをどう使っ

表2　局所進行膵がんを対象とした主な臨床試験ーゲムシタビン登場以降

Regimen	n	Median OS (mo)	1-year%	Hazard ratio (95% CI) p-value	Author (year)
GEM alone	60	13.0	53%	0.54 (0.31–0.96)	Chauffert B, et al. (2008) [5]
Fluorouracil, cisplatin+RT (60Gy)	59	8.6	32%	0.030	
GEM alone	50	15.0	64.%	-	Ishii H, et al. (2010) [6]
GEM alone	37	9.2	~32%	-	Loehrer PJ Sr, et al. (2012) [7]
GEM+RT (50.4Gy)	34	11.1	~50%	0.017	
GEM/Cape→GEM+RT (50.4Gy)	38	13.4	64.2%	0.50 (0.27-0.93)	Mukherjee S, et al (2013) [8]
GEM/Cape→Cape+RT (50.4Gy)	36	15.2	79.2%	0.025	
S-1+RT (50.4Gy) /S-1	60	16.2	72.0%	-	IkedaM, et al. (2012) [9]
GEM or GEM+erlotinib →Cape+RT (50.4Gy)	133	16.4	~65%	1.03 (0.79-1.34) %	Hammel P, et al. (2013) [10]
GEM or GEM+erlotinob	136	15.2	~70%	0.8295	
S-1+RT (50.4Gy) →GEM	51	19.1	66.7%	1.16 (0.71-1.89)	Fukutomi A, et al. (2015) [11]
GEM→S-1+RT (50.4Gy) →GEM	49	17.2	69.3%	0.56	

ていくか、あるいは組み合わせていくか、有効性と安全性を含め、放射線腫瘍グループと腫瘍内科グループの協力による質の高い臨床試験の実施が期待される。

文献

1. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2013年版．金原出版
2. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48: 1705-1710, 1981
3 Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al: Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil-An Eastern Cooperative OncologyGroup Study. J Clin Oncol 3: 373-378, 1985
4. Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Natl Cancer Inst 80:751-755, 1988
5. Ishii H, Furuse J, Boku N, et al: Phase II study of gemcitabine chemotherapy alone for locally advanced pancreatic carcinoma: JCOG0506. Jpn J Clin Oncol 40:573-579, 2010
6. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al: Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol 19:1592-1599, 2008
7. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, et al: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 29:4105-4112, 2011
8. Ikeda M, Ioka T, Ito Y, et al: A multicenter phase II trial of S-1 with concurrent radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 85:163-169, 2013
9. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al: Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 14:317-326, 2013
10. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al: Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. JAMA 315:1844-1853, 2016
11. Fukutomi A, Mizusawa J, Katayama H, et al: Randomized phase II study of S-1 and concurrent radiotherapy with versus without induction chemotherapy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1106). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4116)

化学放射線療法の最前線
直腸癌・肛門管癌

●がん・感染症センター都立駒込病院　唐澤克之

直腸癌

直腸癌は化学放射線療法に対して感受性が際立って良好とは言えず、そのため直腸癌の主たる治療法は外科的切除である。そこで化学放射線療法の役割はアジュバントもしくはネオアジュバントの補助療法として、治癒率の向上を目指す事にある。

直腸癌に対しての治療のアプローチは欧米諸国と日本では大きく異なっており、II期、III期の切除可能直腸癌に対しては欧米諸国では術前の化学放射線療法後に手術（直腸間膜切除術）を行なうのが標準治療[1]であるが、日本では直腸間膜切除術＋側方リンパ節廓清術が標準とされ、数多くの施設でその方法で行なわれている。

最近のトピックスとして、日本で行なわれている側方廓清の意義について、最近JCOG0212という臨床試験の結果が米国臨床腫瘍学会において発表された[2]。切除可能、II期、III期の下部直腸癌において、側方リンパ節肥大が認められない症例を、直腸間膜切除術＋側方リンパ節廓清群と直腸間膜切除術単独群に分けてランダムに割り付け、直腸間膜切除術単独群の非劣性（すなわち側方廓清を省略できるか）を示す試験で、主要評価項目の5年無再発生存割合は前者が73.4%、後者が73.3%であったが、ハザード比（1.07）の95%信頼区間（0.84-1.36）上限値（1.36）が予め規定していた非劣性基準（1.34）を上回っており、直腸間膜切除術単独群の非劣性は検証出来ないという結果であった。すなわち直腸間膜切除術＋側方リンパ節廓清が標準治療であることが示された。

しかしながら、上記の結果が即ち、日本でも術前化学放射線療法を行なってはいけないということにはならず、手術時間、出血量ともに側方廓清を行なったほうが有意に劣っており[3]、術前化学放射線療法＋直腸間膜切除術という方法のメリットも少なくない。

放射線と併用する抗癌剤としては、主に5-FU製剤であり、45～50Gy/25～28分割の放射線治療に点滴静注の5–FUかカペシタビン等の内服薬か、ボーラス投与の5-FU＋ロイコボリンが候補に挙っている。またオキサリプラチンを使用するレジメンは、放射線治療と併用すると一般に有害事象が強く出現することもあり、ステージが進行している場合等に、標準的には化学放射線療法の前に腫瘍の縮小を期待して用いられる。

また切除不能な局所進行直腸癌及び局所再発直腸癌に関しても5-FU系の抗癌剤を併用した化学放射線療法が行なわれる。この場合も可能であれば、治癒切除をめざすことを主眼に治療が行なわれるが、その達成率は高くない。放射線の線量は、有害事象に注意して54～60Gyを目標に治療が行なわれる。手術が行なわれた時には、癌が切除断端に近接しているか、断端陽性で残存があるもしくは疑われる場合には手術中に術中照射を加えることにより治療成績の改善が見られたという報告もある[4]。

放射線治療計画としては、放射線治療計画ガイドライン[5]に詳しいが、腸管への線量を可及的に低下させる事が肝要である。IMRTの有用性に関しては、未だ高いエビデンスは存在していない。

直腸癌に関して化学放射線療法の今後目指すべき点は、治療の結果組織学的完全消失の割合を高めて行く事である。そのためには線量の集中性を高めて、線量増加を図る事と、より効果のある化学療法のレジメンの開発していく事で、後者に関してはオキサリプラチンやイリノテカン等の効果の認められた薬剤といかに併用していくかも重要と考えられている。

肛門管癌（肛門扁平上皮癌）

肛門管癌の中でも扁平上皮癌は抗癌剤及び放射線に対する感受性が高く、肛門扁平上皮癌の化学放射線療法は肛門管を切除してしまう手術に代わる治療法として、欧米では1980年代から認識されて来ており[6]、その後現在に至るまで、両者の併用方法、至適な薬剤、至適な放射線治療法等につき、研究開発が行なわれて来た。我が国でも一部の施設では1990年あたりから、化学放射線療法が用いられてはいたものの、数多くの施設で手術の代わりに化学放射線療法が行なわれだしたのは、ここ数年のことである。

丁度その時期を併せて、我が国では放射線治療の方もIMRTが普及しだして来ており、肛門管癌の根治的放射線治療に用いられる照射範囲が広範であることから、これまでの3DCRTでは小腸を始めとする消化管や、膀胱、大腿骨頭、会陰部の皮膚等の線量を十分に退化させられず、有害事象の多い治療とされていた。IMRTの登場でそれら有害事象の低減が得られており[7]、今後さらにIMRTを使用した化学放射線療法が普及していくと考えられる。

放射線治療のターゲットとしては両側の鼠蹊リンパ節領域を含むことが必要とされ、そのため3DCRTでは直腸癌よりも照射体積も大きくなり、含まれる正常

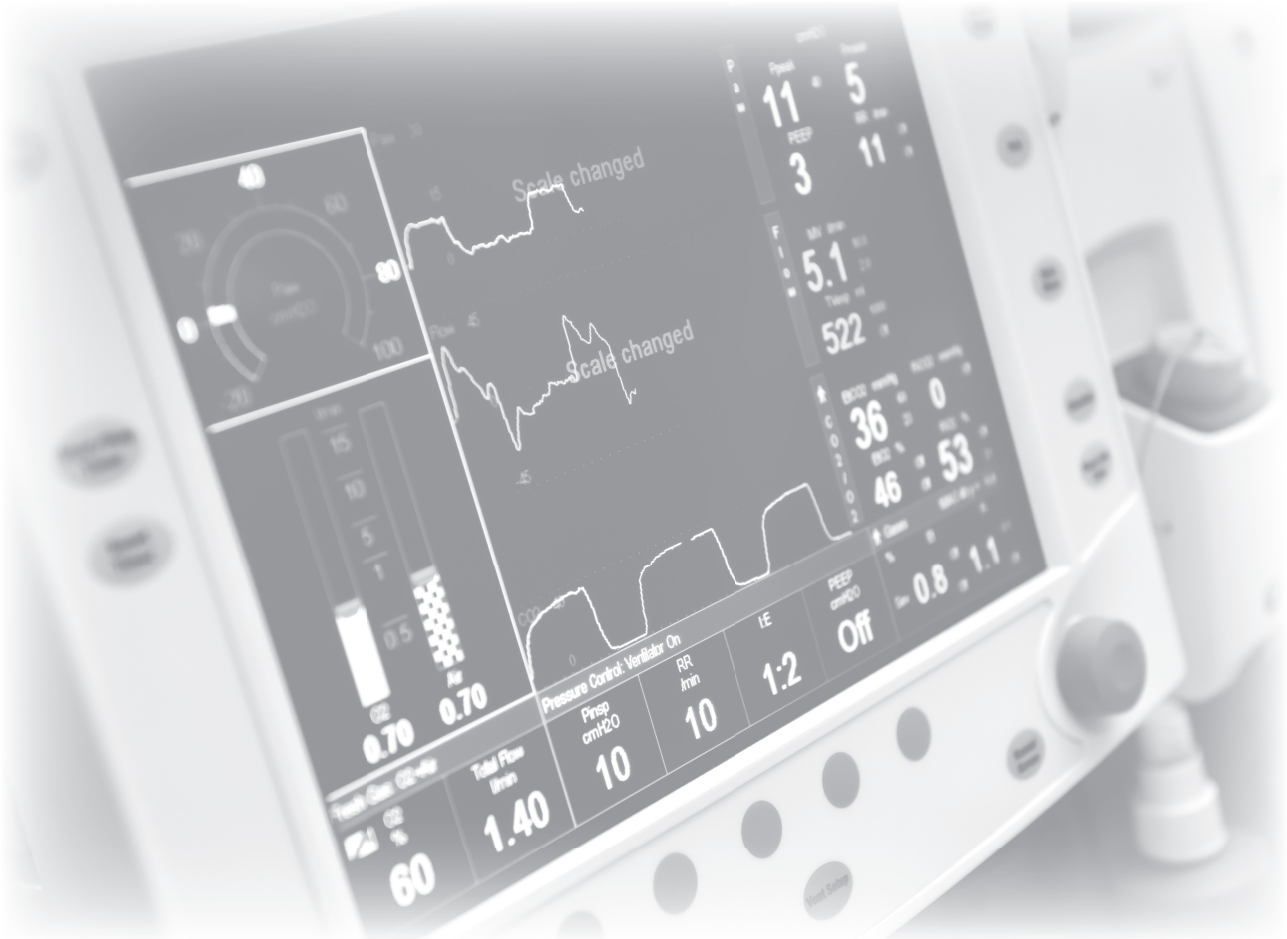
組織も広くなり、よりIMRT使用のメリットが得られる。

化学療法に用いる薬剤としては長年MMCと5-FU（持続投与）が標準治療であったが、欧米では外来治療の利便性を考えて、カペシタビンが5-FUの代替として用いられる様になった[8]。同様に我が国でもS-1が今後用いられるようになるかもしれない。

すでに肛門扁平上皮癌の化学放射線療法の治療成績は十分高いものが期待されているが、今後の目指すべき点はIMRT化させることと、外来通院で可能になるように、経口の5-FU製剤を用いることである。またIMRTは辺縁再発のリスクを取る治療法であるので、十分経験とスタッフの揃った環境で行なって行く事が望ましい。

文献

1) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
2) Fijita S., et al., J Clin Oncol 34（Suppl; abstr 3508）2016
3) Fujita S., et al., Lancet Oncol, 2012 ; 13(6) : 616-621
4) Alberda WJ, et al. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Apr 1;88 (5) :1032-40.
5) 日本放射線腫瘍学会編、がん放射線治療計画ガイドライン2012年版、直腸癌、金原出版、2012
6) Nigro ND, et a;. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer. 1983 May 15;51 (10) :1826-9.
7) Kachnic LA, et al. , RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 May 1;86 (1) :27-33.
8) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdff/anal.pdf



新たな化学放射線療法の確立に向けた放射線腫瘍学研究の展望
－本邦で承認されている分子標的薬を中心に－

●京都大学放射線生物研究センター　ゲノム動態研究部門　がん細胞生物学　原田　浩

はじめに

放射線治療と化学療法（抗がん剤）を併用する化学放射線療法によって、幾つかのがん種において外科手術と同等の治療成績が得られるようになった。本邦で現在45の分子標的抗がん剤が承認されている状況下（2016年8月時点）、より放射線との相性が良い薬剤を選択し、放射線治療効果の増感と副作用の軽減を両立しようとする「新たな化学放射線療法」が模索されている。本稿では、放射線増感効果が報告されていない最新の分子標的薬も含めて本邦で承認済みの45剤の可能性を標的分子や作用機序の情報を基に考察する。放射線腫瘍生物学の視点から、新たな化学放射線療法の確立につながる研究を展望したい。

化学放射線療法の変遷；従来の抗がん剤（conventional chemotharapy）の利用から分子標的薬の合理的な活用へ

化学放射線療法が奏功する理由として、「抗がん剤が放射線の殺細胞効果を増強できるから」という考え方と、「原発腫瘍への局所治療を得意とする放射線治療の弱点、すなわち画像で捉え切れない小さな腫瘍（遠隔転移巣なども含む）を全身的な化学療法（抗がん剤）で治療できるから」と考え方が挙げられる。化学放射線療法で現在最も汎用されている薬剤はシスプラチンと5-FUであり、それぞれのDNA架橋作用と核酸代謝拮抗作用が、放射線によるDNA損傷の修復を阻害して放射線増感効果を生むと考えられている。化学放射線療法が有効ながん種として、肺がん、頭頚部がん、食道がん、子宮頸がんが挙げられるが、一般的に放射線単独療法と比較して副作用（放射線による粘膜障害、骨髄抑制、消化管障害）が強くみられることが問題となる。この様な状況下、がん特異的遺伝子の機能を阻害する分子標的薬を活用し、放射線増感効果の向上と副作用の軽減を両立する試みが為されている。

分子標的抗がん剤の開発・承認状況と新しい化学放射線療法確立への展望

B細胞性非ホジキンリンパ腫やマントル細胞リンパ腫（MCL）に対する治療薬Rituximab（抗CD20モノクローナル抗体薬）が本邦初の分子標的薬として2001年に承認されて以降（米国承認は1997年）、現在までに本邦では45剤（表1）、米国と欧州では71剤の分子標的抗がん剤が承認されている。本邦で承認を受けた45剤を文献検索すると、基礎研究と臨床研究を問わず放射線治療との併用効果が報告されている薬剤が28剤、報告されていない薬剤（ほとんど報告されていない薬剤を含む）は17剤であった。

放射線との併用効果が報告されている28剤を詳細に見てみると、19剤（表中でaと表記）がキナーゼ（ALK、Bcr-Abl、c-Kit、Srcファミリーキナーゼ、BRAF V600E、EGFR、Her2、MEK、mTOR、Multi-kinases）を標的としている点が目立つが、いずれの標的もDNA損傷応答時に活性化するシグナル伝達因子であることから理に適っていると言えよう。その他の3剤（表中のb）はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）やDNAメチル基転移酵素（DNMT）を標的とするエピゲノム薬であるが、放射線増感効果を生む機序には不明な点が多く、さらなる研究が必要である。PD-1やCTLA-4を標的とする免疫チェックポイント阻害薬（表中のc）は新しいタイプの分子標的薬であり、放射線との併用効果は認められているものの、その作用機序は完全には解明されていない。

放射線との併用効果が報告されていない17剤のうち表中でdと表記する11剤は、DNA損傷応答との関わりが報告されているキナーゼ（ALK、Bcr-Abl、Src、EGFR、Her2、Multi-kinases）を標的にしていることから、放射線治療との併用効果が期待できる。例えば、Alectinibの放射線増感効果に関する報告はないが、その標的分子ALKがMEK-ERKやPI3K-Aktといった放射線抵抗性関連経路を活性化することから、Alectinibの放射線増感効果を検証する意義は大きいかも知れない。また、承認されてから間もないRamucirumabについても放射線増感作用に関する報告は無いが、既に放射線増感効果が証明されている抗VEGF抗体薬Avastinと同じ血管新生誘導経路を標的とすることもあり、放射線増感効果が期待できる。血液がんの一種である骨髄繊維症の治療薬として承認されているRuxolitinibに関しては、海外で膵がんに対する臨床試験が実施されているが、JAK1、JAK2を標的分子とするため、新たなタイプの化学放射線療法の確立に向けて放射線増感効果を検証するのは面白いかも知れない。

おわりに

本邦で最初の分子標的薬が承認されてから僅か15年の間に45剤の新規薬剤が承認されている状況

下、化学放射線療法は新たな局面を迎えている。まずは既に放射線増感効果が認められている分子標的薬と放射線との併用法を最適化する研究が必要である。次に、本稿で例示した薬剤の放射線増感効果を検証することにより、有効な組み合わせを見い出すことも意義深い。一方、米国で承認されていながらも本邦では未承認（臨床試験中や承認申請中）の薬剤が27剤もあり、その中にはソニックヘッジホッグ経路、プロテアソーム、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）等を標的とする阻害剤（Sonidegib、Vismodegib、Ixazomib、Carfilzomib、Olaparib）が含まれている。これらの薬剤を対象に放射線腫瘍生物学研究を展開することで、化学放射線療法にブレイクスルーが起こるかもしれない。

一般名	放射線増効果の報告	分類	商品名	標的分子	適応がん種	米国(欧州)での承認年	本邦での承認年
Rituximab	有	抗体医薬品	Rituxan	CD20	B細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)	1997	2001
Trastuzumab(a)	有	抗体医薬品	Herceptin	Her2(e)	乳がん、胃がん	1998	2001
Imatinib(a)	有	低分子医薬品	Gleevec	Bcr-Abl/Kit(e)	慢性骨髄性白血病(CML)、消化管間質腫瘍(GIST)、Ph+急性リンパ性白血病(Ph+ALL)	2001	2001
Gefitinib(a)	有	低分子医薬品	Iressa	EGFR(e)	非小細胞肺がん(EGFR 遺伝子変異陽性)	2003	2002
Gemtuzumab ozogamicin	無	抗体医薬品	Mylotarg	CD33	再発・難治性急性骨髄性白血病(AML)	2000 (2010年承認取り下げ)	2005
Bortezomib	有	低分子医薬品	Velcade	Proteasome	多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)	2003	2006
Bevacizumab	有	抗体医薬品	Avastin	VEGF	大腸がん、非小細胞肺がん、乳がん、グリオブラストーマ、腎細胞がん、卵巣がん、悪性神経膠腫、子宮頸がん	2004	2007
Erlotinib(a)	有	低分子医薬品	Tarceva	EGFR(e)	非小細胞肺がん(EGFR/exon19del、L858R)、膵がん	2004	2007
Ibritumomab tiuxetan	無	抗体医薬品	Zevalin	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(MCL)	2002	2008
Cetuximab(a)	有	抗体医薬品	Erbitux	EGFR(e)	大腸がん、頭頸部がん	2004	2008
Sorafenib(a)	有	低分子医薬品	Nexavar	Multi-kinases(e)	腎細胞がん、肝細胞がん、甲状腺がん	2005	2008
Sunitinib (a)	有	低分子医薬品	Sutent	Multi-kinases (e)	消化管間質腫瘍 (GIST)、腎細胞がん、神経内分泌腫瘍 (NET)	2006	2008
Dasatinib (a)	有	低分子医薬品	Sprycel	Bcr-Abl (e)、Src ファミリーキナーゼ (e)	慢性骨髄性白血病(CML)、Ph+ 急性リンパ性白血病(Ph+ALL)	2006	2009
Lapatinib (d)	ほとんど無	低分子医薬品	Tykerb	EGFR (e)、Her2 (e)	乳がん	2007	2009
Nilotinib (d)	ほとんど無	低分子医薬品	Tasigna	Bcr-Abl (e)	慢性骨髄性白血病 (CML)	2007	2009
Panitumumab (d)	ほとんど無	抗体医薬品	Vectibix	EGFR (e)	大腸がん	2006	2010
Temsirolimus (a)	有	低分子医薬品	Torisel	mTOR (e)	腎細胞がん	2007	2010
Everolimus (a)	有	低分子医薬品	Afinitor	mTOR (e)	腎細胞がん、上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA)、神経内分泌腫瘍 (NET)、乳がん、腎血管筋脂肪腫	2009	2010
Azacitidine (b)	有	低分子医薬品	Vidaza	DNAメチル基転移酵素 (DNMT)	骨髄異形成症候群	2004	2011
Vorinostat (b)	有	低分子医薬品	Zolinza	HDAC	皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL)	2006	2011
Pazopanib (a)	有	低分子医薬品	Votrient	Multi-kinases (e)	腎細胞がん、悪性軟部腫瘍	2009	2012
Denosumab	無	抗体医薬品	Ranmark	RANKL	多発性骨髄腫による骨病変及び固形がん骨転移による骨病変、骨関連事象予防、骨巨細胞腫	2010	2012
Crizotinib (a)	有	低分子医薬品	Xalkori	ALK (e)	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん	2011	2012
Axitinib (a)	有	低分子医薬品	Inlyta	Multi-kinases (e)	腎細胞がん	2012	2012
Mogamulizumab	無	抗体医薬品	Poteligeo	CCR4	成人T細胞白血病 (ATL)、末梢T細胞リンパ腫 (PTCL)、皮膚T細胞性リンパ腫 (CTCL)	Phase 3	2012
Ofatumumab	無	抗体医薬品	Arzerra	CD20	慢性リンパ性白血病 (CLL)	2009	2013
Pertuzumab (d)	無	抗体医薬品	Perjeta	Her2 (e)	乳がん	2012	2013
Regorafenib (d)	無	低分子医薬品	Stivarga	Multi-kinases (e)	大腸がん、消化管間質腫瘍 (GIST)	2012	2013
Trastuzumab emtansine (a)	有	抗体医薬品	Kadcyla	Her2 (e)	乳がん	2013	2013
Alemtuzumab	ほとんど無	抗体医薬品	Campath	CD52	慢性リンパ性白血病 (CLL)	2001	2014
Vemurafenib (a)	有	低分子医薬品	Zelboraf	BRAF (V600E) (e)	メラノーマ (BRAF/V600E)	2011	2014
Brentuximab vedotin	有	抗体医薬品	Adcetris	CD30	再発・難治性ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫	2011	2014
Ruxolitinib (d)	無	低分子医薬品	Jakafi	JAK1 (e)、JAK2 (e)	骨髄線維症	2011	2014
Bosutinib (d)	無	低分子医薬品	Bosulif	Bcr-Abl (e)、Src (e)	慢性骨髄性白血病 (CML)	2012	2014
Afatinib (a)	有	低分子医薬品	Gilotrif	EGFR (e)、Her2 (e)	非小細胞肺がん (EGFR /exon19del、L858R)	2013	2014
Nivolumab (c)	有	抗体医薬品	Opdivo	PD-1	メラノーマ、非小細胞肺がん、腎がん	2014	2014
Alectinib (d)	無	低分子医薬品	Alecensa	ALK (e)	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん	2015	2014
Ipilimumab (c)	有	抗体医薬品	Yervoy	CTLA-4	メラノーマ	2011	2015
Vandetanib (a)	有	低分子医薬品	Caprelsa	Multi-kinases (e)	甲状腺髄様がん	2011	2015
Ramucirumab (d)	無	抗体医薬品	Cyramza	VEGFR2 (e)	胃腺がん及び胃食道接合部腺がん、非小細胞肺がん、大腸がん	2014	2015
Nintedanib (d)	無	低分子医薬品	Vargatef	Multi-kinases (e)	非小細胞肺がん	2014 (欧州)	2015
Lenvatinib (d)	無	低分子医薬品	Lenvima	Multi-kinases (e)	甲状腺がん	2015	2015
Panobinostat (b)	有	低分子医薬品	Farydak	HDAC	多発性骨髄腫	2015	2015
Dabrafenib (a)	有	低分子医薬品	Tafinlar	BRAF (V600E) (e)	メラノーマ (BRAF/V600E)	2013	2016
Trametinib (a)	有	低分子医薬品	Mekinist	MEK (e)	メラノーマ (BRAF/V600E/K)	2013	2016

表1　2016年8月までに本邦で承認された分子標的抗がん剤一覧（本邦での承認年度順）

(a)放射線との併用効果が報告されているキナーゼ阻害剤、(b)エピゲノム薬、(c)免疫チェックポイント阻害剤、(d)放射線増感効果は未知だが、DNA損傷応答で機能するキナーゼを標的としている薬剤、(e)キナーゼ