


 最新のトピックス

TOPICS

EGFR 遺伝子変異に続く, 新たな非小細胞肺癌の バイオマーカーとその治療薬

信州大学医学部内科学第一講座

福嶋 敏郎

I はじめに

近年, 肺癌領域では分子遺伝学的検索により分子標的治療薬が開発され, 多くの臨床試験により本邦でも有用性が示され, 臨床的意義が確立されてきている。上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) の遺伝子変異を有する非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer; NSCLC) の場合には, その EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ (またはエルロチニブ) が70-80%と高い奏効率が得られることが示され¹⁾, 既に一般診療上で浸透した感がある。さらに EGFR 遺伝子変異の他に, 2007年自治医大の間野らのグループは肺腺癌の細胞から新たな肺癌の原因遺伝子 EML4-ALK 融合遺伝子を発見した²⁾。EML4遺伝子と ALK 遺伝子は, 正常細胞においてどちらもヒト2番染色体上のごく近い位置に互いに反対向きに存在するが, 両遺伝子を挟む領域が逆位となることで EML4-ALK 融合遺伝子が生じる。同遺伝子は強い癌化能を有し, 吉澤らがその分子学的な特徴点を本誌に既に紹介している³⁾。本稿では, その分子標的治療薬であるクリゾチニブ (ザーコリ[®]) が約4年間という異例の短期間の治療期間で, 市場開発され一般診療でも使用可能となったため, その効果や注意点を述べる。

II EML4-ALK 融合遺伝子とその分子標的治療薬 クリゾチニブ

EML4-ALK 融合遺伝子を有する患者に対する有効性は60-70%の患者に腫瘍縮小効果を有すると報告されている。NSCLCの初期治療後の再発例を対象に, 日本人を含めた世界的規模で行われた殺細胞性化学療法剤との無作為化比較試験で, クリゾチニブは有意に高い奏効率および無再発生存期間の延長を示した。その結果本邦でも2012年5月29日に薬価基準収載となった薬剤である。250 mg カプセルを1日2回, 1回1

カプセル経口投与する薬剤である。代表的な毒性を列挙する。

(1) 嘔気嘔吐, 食欲不振などの消化器症状

2週間程度で落ち着いてくることが多いとされ, 状況に応じてプリンペラン[®] やノバミン[®] などの制吐剤併用を検討する。

(2) 視覚症状

本薬剤の特徴的な毒性と言われる。例として「薄暗いところで視野の端に光が伸びる」, 「残像が見える」, 「物が2重に見える」などと訴えることがある。内服直後から認められるが増悪はしないといわれる。患者の日常生活のADLを低下させるほどではないとされるが, 対向車ライト直視で, 事故の誘発になりかねないため, 夜間の車の運転を控えるように指導する。

(3) 骨髄抑制

従来の殺細胞性抗がん剤で認められるような急速な低下でなく, 緩徐に低下する傾向である。経過によっては, クリゾチニブの休薬も検討する。

(4) 薬剤性間質性肺炎

内服して1-2カ月以内に多いとされ, その発症も急激であるため内服開始後は呼吸状態の観察は重要である。

他に下痢, 肝障害, 徐脈やQT延長などの不整脈などがあるとされる。

III ROS1 遺伝子について

さらに肺癌の治療標的となりうる ROS1 という遺伝子が最近注目を浴びている。ROS1受容体チロシンキナーゼ遺伝子の染色体転座 (ROS1再構成) に対しても, クリゾチニブは阻害効果を有し, ROS1陽性の NSCLC においても高い抗腫瘍効果をもたらすことが報告されている⁴⁾。

IV 頻 度

EML4-ALK 融合遺伝子および ROS1 遺伝子ともに,

腺癌，若年者，非または軽喫煙者，未分化癌タイプに多いとされる。その頻度は NSCLC 患者の 3-5%，1%程度とそれぞれ報告され，さらに EGFR 遺伝子変異とは排他的に検出されるといわれている。このようにこれらの遺伝子変異は頻度的には低いが，EGFR 遺伝子変異陰性患者の場合には，積極的に検索する必要があり，それらの遺伝子変異を有する患者にとって有用な治療をうける機会を逸してはいけないと考えて

診療にあたる必要がある。

V おわりに

分子標的治療薬の研究・開発は日進月歩で進んでいる。今後，さらに新たな標的分子およびその阻害剤が開発され，癌患者の予後や QOL がさらに改善されることが期待される。

文 献

- 1) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 361 : 947, 2009
 - 2) Mano H: Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. Cancer Sci 99 : 2349-2355, 2008
 - 3) 吉澤明彦: ALK 癒合遺伝子肺癌. 信州医誌 59 : 381-382, 2011
 - 4) Yasuda H: Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1-translocated lung cancer. J Thorac Oncol : 7 : 1086-1090, 2012
-