

## がん治療における放射線治療の役割 その2：放射線治療は局所治療だけか？

伊藤 善之

### 1. はじめに

昨年健康文化50号では『がん治療における放射線治療の役割』と題して、今後のがん診療の中で放射線治療に求められるものについて以下のように述べた。

『放射線治療は手術と同様、局所治療であり、基本的には局所制御を目指す治療である。したがって、高い局所制御が得られる治療法であることが求められる。定位放射線治療、強度変調放射線治療、あるいは化学療法等の併用による集学的治療が現時点での局所制御率を向上させる治療法である。重粒子線治療はX線治療に抵抗性のがん種には有効と言えるし、短期治療で良好な局所制御が得られる治療法でもある』。つまり、局所制御は放射線治療の重要な役割であり、遠隔転移については抗がん剤や分子標的による薬物療法、あるいは免疫治療がその役割であると。

しかし、がんは全身病である。局所に留まらないところが、「がん」の「がん」たる所以であり、放射線も照射野外に対して、何某かの寄与はしたいと考える。

“Abscopal effect”という言葉は放射線治療医であればよくご存知のことと思う。“bystander effect”とも呼ばれ、局所に放射線照射がされた場合、照射部位とは離れた場所で抗腫瘍効果をもたらす現象である。最近、この現象が今後の放射線治療の展開を変えていく可能性を示唆する報告が増えてきている。興味ある症例報告と基礎研究を紹介し、現在の新しい免疫治療にも言及し、放射線治療と免疫治療について述べてみたい。

### 2. 興味ある症例報告

“Abscopal effect”はよく聞く用語ではあるが、実際にはなかなかお目にかかれない現象である。症例報告は時々見かける。最近、“Abscopal effect”に関する興味ある症例報告がされているので、ここに紹介する。71歳、男性、呼吸困難を主症状として救急外来を受診。時系列で経過を追うと、2009年12月はじめ、呼吸困難、右側胸壁と上腹部の痛みを訴え救急外来受診、肺塞栓と診断され抗

凝固療法が開始、画像診断では肝右葉に多数の融合した腫瘤を認め、最大で6cm×9cm×9cmの大きさであった。肺にもアスベストの暴露による両側胸膜プラークを認め、肺野には多数の結節病変が指摘された。AFP (Alpha-fetoprotein) は11,460 $\mu$ g/L と高値、12月の終わりには肝臓の生検が行われ、病理診断は原発性肝癌、臨床病期は Stage IV (T3N0M1) と診断された。既往歴は高血圧と2型糖尿病、元喫煙者で1968年に止めている。職業はアスベスト暴露のボイラー製造者。2010年1月後半、肝臓外科医の診察、2月初めに再度胸・腹部CT施行。肝臓・肺病変ともに増大、肝臓の主病変は最大で14cmを超えていた。ダブリングタイムが短い急速に増大する病変のため、がんボードによる結論ではソラフェニブによる分子標的治療となったが、ソラフェニブ投与中の出血リスクの上昇、コントロール困難な高血圧となる可能性が高いことから、放射線単独治療となった。

肝臓内の腫瘍には70Gy/15回の放射線治療が施行され、2010年4月に終了した。2010年6月の経過CTでは、14cmから3cmに腫瘍は縮小し、肝腫瘍は著効、AFPも196.8 $\mu$ g/Lに低下した。2010年8月の胸・腹部CTでは、薬物療法が施行されていないにもかかわらず、両側肺野に認められた多数の結節病変は消失した。その後、2012年3月まで肝臓はstableでAFPも3.1と正常で再発所見は認めなかったが、肝右葉に小さな再発病変が指摘され、2012年5月にdoxorubicinとcisplatinによる肝動脈塞栓術が施行された。局所は制御と報告されている。

報告者らは、肝臓癌に対する全身治療が全くされていない症例で原発性肝臓癌に対する局所照射のみの治療にて、遠隔転移病変が“Abscopal effect”により退縮した初めての報告であると述べている。ここでも強調されているがこの現象は以前から時々、報告されており認められる現象ではあるが、「まれ」な現象である。では、“Abscopal effect”が生ずる機序はどうか？ その機序は、まだ明確には説明はされていないがp53遺伝子、サイトカインなどの炎症性メディエーターの関与、また、最近では放射線により活性化された免疫反応がその本態だと予測されている。

### 3. 興味ある動物実験

動物実験ではあるが“Abscopal effect”が今後の放射線治療の新たな展開として期待される報告があるので紹介する。がん治療のターゲットとして、最近「免疫チェックポイント」という仕組みが注目されている。この仕組みに関わっているのが免疫細胞表面の「PD-1」「PD-L1」という対になるタンパク質

である。がんの免疫療法に対して、多くの医師は懐疑的な見方であるが、免疫系を抑えるリンパ球レセプター（PD-1）に対する抗体を用いることで、この抑制が改善され、免疫が賦活化される新しい免疫治療法である。

この研究グループは、1つのがん組織に「定位放射線治療（SABR：stereotactic ablative radiotherapy）」にて照射する際、免疫細胞表面のPD-1をPD-1阻害薬でブロックすることで、がんに対する効果と“Abscopal effect”の増強効果について、ネズミによる実験で調べた。実験内容の一部を紹介する。ネズミの右後肢（hindlimb）に腫瘍細胞を注射、左脇腹（flank）にも腫瘍細胞を注射し、腫瘍を増殖させ、前者を一次病変（primary tumor）、後者を二次病変（secondary tumor）とし、一次病変に対して①「定位放射線治療（SABR）」+PD-1阻害薬の投与群、②「定位放射線治療（SABR）」のみの群、③PD-1阻害薬のみの投与群、そして④コントロール群にかけて治療効果を評価した。その結果、①群が照射した一次病変に対する腫瘍効果が最も顕著であり、その次は②群で、③群のPD-1阻害薬のみの投与群も④のコントロール群と比べ、抗腫瘍効果が示された。つまり、照射された一次病変は、「定位放射線治療（SABR）」+PD-1阻害薬の投与という2つの治療を組み合わせたことにより相乗効果が得られたと考えられる。ここまでは想定範囲内であるが、問題は二次病変（secondary tumor）に対する効果である。②「定位放射線治療（SABR）」のみの群は、④のコントロール群とほとんど同様に時間経過とともに増殖、③のPD-1阻害薬のみの投与群は、これら2の群よりも増殖程度は少なかった。一方、①「定位放射線治療（SABR）」+PD-1阻害薬の投与群は照射がされていないにもかかわらず、これら3群と比べ腫瘍の増殖は有意に緩徐であった。「定位放射線治療（SABR）」+PD-1阻害薬の投与群で、“Abscopal effect”が確認されたことになる。臨床的には「まれ」とされる効果が、実験では顕著に増強されたことが証明された。

#### 4. 免疫療法（PD-1阻害剤）について

PD-1阻害剤は、製品名オプジーボ（一般名：ニボルマブ）と呼ばれ、ヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体で、PD-1とPD-1リガンド（PD-L1およびPD-L2）との結合を阻害することで、がん細胞による免疫寛容状態を解除して抗原特異的T細胞を回復・活性化させ、抗腫瘍効果を示す新しい免疫治療薬である。

免疫系は、常にアクセルとブレーキのバランスによって適切な水準に保たれているとし、がんワクチンなどの抗原を投与しても、ブレーキが強く入った免

疫寛容の状態では免疫系は反応しない。これまでのワクチン治療が明確な有効性を示すことができなかった理由がここにあるという。オプジーボは、難治性がんの1つ悪性黒色腫（メラノーマ）の治療薬として開発された新薬である。京都大学の本庶佑らの研究チームが免疫系を抑えるリンパ球レセプター「PD-1」という分子を発見したのは1992年で、「PD-1」が免疫抑制に関わっている仕組みが解明されたのは1999年、米国で抗PD-1抗体の治療が始まったのは2006年である。このころより免疫療法に対する風向きが変わり始めたといわれている。

PD-1は、抗体産生を調節するヘルパー T 細胞に発現しており、免疫系を抑える機能をもつとされ、マウスやヒトのPD-1機能不全では多発性硬化症、I型糖尿病、リウマチ、全身性エリテマトーデスといった難治性自己免疫疾患の病態を悪化させる遺伝的危険因子とも言われている。

悪性黒色腫（メラノーマ）だけでなく、抗PD-1抗体薬、抗PD-L1抗体薬の臨床試験が肺癌領域でも複数実施され、従来の免疫療法では見られなかったような治療効果が証明された。現在では、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎癌に保険診療の適用が認められている。

## 5. アブスコパル効果 (abscopal effect) をもっと高い確率で

“Abscopal effect”（アブスコパル効果）とは、“bystander effect”とも呼ばれ、局所病変に対する放射線が、離れた場所の病変に対して抗腫瘍効果をもたらす現象であることはすでに述べた。“放射線のアブスコパル効果”はがん細胞に対する免疫反応によるもので、放射線照射で破壊されたがん組織から漏れ出たがん抗原によって活性化された細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が、放射線の照射野外にあるがん細胞を傷害することで生ずる効果である考えられているが、「まれ」な現象である。その理由として、放射線治療には免疫機能を抑制する働きがあると報告されている。しかし、一方で抗腫瘍免疫の効果を増強させるという報告もある。1回の線量が多い定位照射 (SABR) では抗腫瘍免疫効果を強く引き出す効果があるとされるが、通常の分割照射よりその効果が本当に強いかどうかはまだ明確にはなっていない。先ほどの動物実験から、免疫チェックポイント阻害剤と放射線を併用することでアブスコパル効果が増強されることから、最近では多くの癌腫に対する SABR と免疫治療とを併用した臨床試験が行われている。1回線量の至適量もまだ不明であるが、遠隔病変に対する有望な治療法であり、今後の展開が期待される。もし、遠隔病変に対してアブスコパル効果が高い確率で生ずるのであれば、最初に紹介した症例報告の

ような遠隔転移病変の消失が期待でき、定位照射 (SABR) は免疫チェックポイント阻害剤を併用することで、すでに遠隔転移のある病変でも主病変を治療することで、遠隔病変も制御できることになる。

すでに遠隔転移を伴っている場合、現状では姑息的な治療の対象と考えるのが通常ではあるが、このような現象が高い確率で起こるとすれば、放射線治療の適応に対する考え方が大きく変わる新たな放射線治療体系の到来が期待される可能性が出てきた。

## 6. おわりに

がん治療における放射線治療の役割について、最近の興味ある症例報告と基礎研究の一部を紹介し、放射線治療は局所治療だけではないことを提示した。また、新しい免疫療法との併用により放射線治療の新たな展開が期待できることについても述べた。

## 参考文献

1. 伊藤善之：がん治療における放射線治療の役割。健康文化振興財団要。2015. 50 : 124-133.
2. Lock M, et al : Abscopal effects : case report and emerging opportunities. *Cureus*. 2015. 7 : e344. doi : 10.7759/cureus.344.
3. Park SS, et al : PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res*. 2015. 3 : 610-619.
4. Pilonis KA, et al : Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Semin Radiat Oncol* 2015. 25 : 28-33.
5. 本庶 佑：ゲノムが語る生命像。2013。講談社
6. Popp I, et al : Immune modulation by hypofractionated stereotactic radiation therapy : therapeutic implications. *Radiother Oncol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.013>
7. Wasserman J, et al : Immunosuppression in irradiated breast cancer patients : in vitro effect of cyclooxygenase inhibitors. *Bull N Y Acad Med* 1989. 65 : 36-44.
8. Garnett CT, et al : Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res* 2004. 64 : 7985-7894.
9. Schaefer D, et al : Maximizing tumor immunity with fractionated radiation.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012. 83 : 1306-1310.

10. Postow MA, et al : Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. N Engl J Med 2012. 366 : 925-931.
11. Popp I, et al : Immune modulation by hypofractionated stereotactic radiation therapy : therapeutic implications. Radiother Oncol 2016. supplement.

(名古屋大学大学院医学系研究科放射線治療学分野特任教授)

