

● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

ヒトはなぜ「がん」になるのか -進化が生んだ怪物-
キャット・アーニー 著 矢野真千子 訳
河出書房新社 2021年8月初版



はじめに

まず、本書の「はじめに」より抄出する。

『がんとは、それぞれ少しずつ中身の違うがん細胞の集団が、いくつもいくつもパッチワークのように寄せ集まってできた総体だ。がんを構成している細胞集団はそれぞれ違う遺伝子変異を抱えており、そこには治療薬に抵抗する変異を抱える集団がいるかもしれない。がんがある程度の大きさに育ち、細胞集団の種類が多様化したら、まず再発は避けられない。』

科学者達はがんの進行を、自然界の生物進化の縮図として見るようになってきた。生物が突然変異で新しい形質を得たあと、その形質が自然選択で選ばれば生き延び拡散するのと同じように、がん細胞も新しい変異を拾ったあと、自然選択で選ばれば拡散する。ダーウィンが描いた進化系統樹のように、がん細胞も枝分かれしながら進化する。ここで私達は、がんについてのもう1つの不都合な真実、治療自体ががんの悪性化に手を貸すという真実を知ることになる。

薬は、その薬の効く(薬に反応する)細胞を死滅させ、薬の効かない(薬に耐性のある)細胞を栄えさせる。つまり、薬はがんを弱体化させるどころか増強させる。そうやって強力になったがんは再発という形で現れるが、そのときにはもう、何をどうしても止められなくなっている。進行したがんに行現の治療法が無力なのは不思議でも何でもない。』

がんは進化が生んだ怪物であるのだ。では、そのようにがんを捉えている科学者、医師達は、どのような治療戦略を描いているのであろうか。希望の光はある。今回は、その光を紹介する。

著者の紹介；キャット・アーニー

サイエンス・ライター。ケンブリッジ大学で発生遺伝学の博士号を取得。イギリスのがん研究基金「キャンサー・リサーチ・UK」の科学コミュニケーション・チームで12年間勤務した経験をもつ。ワイアード、BBC オンライン、デイリー・メール、ネイチャー、ニュー・サイエンティスト等のメディアに寄稿。著書は「ビジュアルで見る遺伝子・DNAのすべて」(原書房)等。



本書の内容・感想

「がんを手なずける」より抄出する。全部を殺さず、少し残すことが肝要だ。

『手術で完全に治るがんがあるが、これは病んだ枝を木から切り落とすといった方法に等しい。遺伝学に均一ながんなら、シュッと化学療法のスプレーを吹きかけるだけで根絶できる。だが、進行転移がんはそうではない。フロリダ州タンパにあるモフィットがんセンターのロバート(ボブ)・ゲイトンビーらは、腫瘍内にいつも耐性細胞がいる、という前提からスタートすることにした。ゲイトンビーが現行のがん治療で何より疑問に思うのは、薬が「最大耐容量」処方されることだ。その耐性細胞は、増殖スピードが遅いので増えすぎることはなく目立たない。しかし、薬に反応するがん細胞が全滅すればそのあとを埋めるように勢力を広げるだろう。この場合、薬を最大耐容量にするのではなく逆に低用量にして、薬に反応するがん細胞をある程度に保ち、そのがん細胞に耐性細胞を抑制させた方がいい。もし、薬に反応するがん細胞が増え過ぎたら、薬を増やして以前と同じバランスに戻す。ゲイトンビーはこの方法を「適応療法」と呼ぶ。』

ゲイトンビーは、モフィットがんセンターの前立腺がん専門医のジンソン・チャンとチームを組んだ。被検者は、前立腺の進行性転移がん患者のうち、新薬ザイティガ(ホルモン療法薬・抗アンドロゲン薬、一般名

アビラテロン)以外のあらゆる治療薬を試したという狭い条件の中から少数を選んだ。アイデアそのものはシンプルだった。試験の開始時に腫瘍マーカーPSA値を測定する。それからアビラテロンを1日規定用量でスタートし、4週間毎にPSA値を測定し、3か月毎にCTと骨をスキャンする。

PSA値が開始時の半分に落ちたら薬を中止する。そして待つ。数週間後になるか数か月後になるかは患者次第で、腫瘍が育ち始めるとPSA値が上昇する。開始時と同じサイズまで戻ったら、アビラテロンを再開し、そのサイクルを繰り返す。少なくともアイデアだけ見ればエレガントだ。

最初に3人の患者で試し、そこで想定されている腫瘍の縮小と成長のサイクルが見られなければ、この試験を迷わずに中止することを決めていた。数学モデルの計算によれば、1回のサイクルは3か月から1年半とされていた。実際、そのサイクル期間は患者毎に大きな開きが出た。最初の3人のうち1人は、投薬を再開するレベルまで腫瘍サイズが戻るまでほぼ1年かかった。

薬を中止して、ただ待つ、というのは試験に参加する患者の理解が得にくい部分だった。薬が効いて腫瘍が小さくなってきたときに、なぜ薬を中止するのか？そして、がんが戻ってくるのを何もせずに待つのか？被験者のうち2人はこのことがどうしても納得できなかった。PSA値が半分に落ちたとき、その2人はこのまま薬を続けたいと強く希望した。その通りにすると、2人ともすぐ悪化し、結局、亡くなった。

逆に、適応療法の考え方を完璧すぎるほど理解してくれた患者もいた。石油業界で技師をしていたイギリス人のロバート・バトラーは、リタイア後、フロリダ州タンパで悠々自適の暮らしをしていたが、2007年に前立腺がんを診断された。ホルモン療法と放射線療法ではがんを抑えることはできず、最後の望みをかけて適応療法の臨床試験にやってきた。私がモフィットがんセンターを訪問した2018年5月、バトラーは10期目のアビラテロン治療中で、この臨床試験における余命延長の最長記録を保持していた。

腹をくくってアビラテロンの適応療法に参加することを決めた患者達にとって、結果はかなり満足のいくものだった。2017年末に発表された予備報告では、11名のうち10名の患者が完全に安定していることが示された。彼らのがんは平均27か月のサイクルで拡大と縮小を繰り返しながらうまくコントロールされていた。残りの1名は、計算通りの反応が得られず悪化した。もう1つの朗報は、患者達に投与されたアビラテロンの量が、一般的な治療を受けた場合の全投与量の半分で済んでいることだ。中には1年のうち1か月しか薬を飲まなくてもいい患者もいる。副作用はごくわずかで、重篤なものは1つも無い。

適応療法は、薬剤耐性細胞の集団を患者の体内でコントロールして(適応させて)がんを安定させるのが目的だ。だから耐性細胞はいつも存在し増殖している(かなりゆっくりであるが)。その耐性細胞の集団がいつなるとき優勢になってもおかしくない状態だが、ゲイントビーの数学モデルによれば、治療回数20期ほどまではバランスを保持できそうだという。

2019年2月、私はフランスのパリで、ゲイントビーの同僚であるジョエル・ブラウンが最新の結果を発表するのを聞いた。この臨床試験には、計16名の男性患者が参加した。平均すると、被験者は転移性前立腺がんを進行させない期間を2倍に延ばせた。うち1名は4年間も乗り切った。残念ながら、最終的には全員が、薬剤耐性細胞の勢いが増した。それでもほとんどの被験者はまだ生きており、ほかに残された数少ない治療選択肢に挑んでいる。いずれにせよ、この試験に参加した患者は全員、規定通りアビラテロンを服用している患者群より成績がよかった。次々と生まれる分子標的薬が数か月しか生存期間を延ばせていないのに比べると、効果はあまりに明白だ。どの角度から見てもこの試験は成功だった。

ゲイントビーらのチームは現在、新たな前立腺がんの研究に乗り出している。適応療法を、ほかの選択肢がなくなってから試すのではなく、第1選択肢としたらどうなるかという研究だ。年単位、あるいは数10年単位で病勢を維持できるとわかったら、進行がんはいずれ、長期慢性病と同じ位置づけになるだろう。』

ゲイントビーらの報告を受け、アメリカのほかの病院でも「適応療法」の臨床試験が始まっている。さらに、がんの種類を広げた適応療法の試験が計画されている。

繰り返しもなるが、ゲイントビーらの前立腺がんの試験の被検者全員に耐性が現れたように、ほかの種類のがんでも耐性はいつかは現れるだろうが、その時は、次の薬、その次の薬でも「適応療法」を行えば、これも現状のようなモグラ叩きには違いないが、かなりゆっくりした副作用の少ないモグラ叩きになるのであろう。

幾らかは、適応療法を分かってもらえたでしょうか。詳しいことは本

書に譲ることにして、適応療法を頭の片隅に入れて、再度、前回の「市民のためのがん講座」の、和田洋巳先生の寄稿を読んで頂ければ幸いである。

理事 井上 林太郎