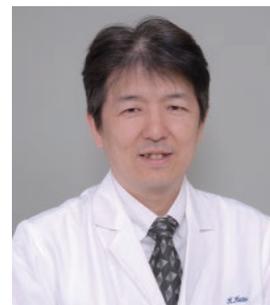


明治安田総合研究所設立 30 周年記念セミナー  
Kizuna 講演会 講演録 (2022 年 1 月 17 日開催より)

## がん医療領域における近年の動向 ～“がんを早期診断する” キット狂騒曲～

加藤 健

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院  
頭頸部・食道内科 科長 / 消化管内科 科長 (併任)  
臨床研究支援部門バイオバンク・トランスレーショナルリサーチ支援室 室長  
遺伝子診療部門 副部門長



### 【研究活動】

- (AMED 2019 年度～2021 年度) <代表> 血中マイクロ RNA がんマーカーの検診コホートにおける性能検証研究

### 【社外委員会活動】

- JCOG 食道がんグループ事務局
- 日本食道学会「食道癌診療ガイドライン 2017 年版」「食道癌診療ガイドライン 2022 年版」作成委員

### 【一般向け書籍等】

- (YouTube) ～笠井信輔のこんなの聞いてもいいですか？ 2021 ～がん治療ってどうやって選んだらいいんですか？ など、業績多数

本日は、がん医療の最近の動向について講演させていただくが、国立がん研究センターの公式見解ではなく、個人の見解に基づいた内容であることにご留意願いたい。

## 1. がん治療の動向

### (1) 個別化医療の進展

分子標的薬を利用した個別化医療は、特に肺がんで進む一方で、食道がんや頭頸部の扁平上皮がんは遺伝子に依存した増殖経路がないと言われており、非常に難しい状況にある。遺伝子検査には約 2 ヶ月程度の期間とコストがかかる割に、適合する薬剤がない、抗がん剤を投与する時間がないケースもある。

また、これまで病変組織を体内から採取し、がん細胞の遺伝子を把握していたが、患者さんの苦痛を伴うケースも多く、体の奥の組織採取は技術的に困難なので、血液中の微細ながんの遺伝子変化を見ようというリキッドバイオプシーが進んできている。

リキッドバイオプシーには、ctDNA (血液循環腫瘍由来 DNA: 血液中のがんの遺伝子を直接見る方法)、CTC (末梢血循環腫瘍細胞: 腫瘍細胞を調べる方法)、末梢血液中マイクロ RNA (血液中の微細な RNA からがんの状況を予測する方法) などがある。

### (2) 課題と展望

こういった遺伝子治療を行なうための遺伝子パネル検査は、標準治療が効かなくなった固形がんについてのみ保険適用となっているため、間に合わないという声が多数出ている。

現在、がんセンター中心に Upfront Oncopanel といって、標準治療開始時にパネル検査をし、その情報を持ちながら通常の診療を進めどこかで遺伝子治療を行なう治療法の予後を検討する臨床試験を、先進医療として実施している。また、政府主導で「がん全ゲノム解析プロジェクト」も進めており、将来的には治療に役立つ可能性があるが、より早く遺伝子検査を行なうことや、新たな標的を見つけることは、今後解決されるべき課題である。

### (3) がん免疫療法、その他の化学療法への期待

最近では、がん免疫療法が、いろいろながん種で標準的な治療の一つになっている。初回治療や術後補助化学療法、周術期、再発でも取り入れられている。現在は、免疫療法を進めている最中に効かなくなった治療の研究が行なわれている。単剤で効果のあるがん種は出きってしまった印象で、これからは併用の効果を確認するフェーズになってきている。

また、ADC（抗体薬物複合体：薬剤を付けた抗体ががん細胞内で活性化する機能）が有効性を示していることが報告されている。さらに、人の体の中に入っている T 細胞を取り出して、そこにがん細胞を感知する受容体を遺伝子的に入れ込んで、増殖させ、体に戻すという CAR-T 療法が開発されており、今後期待される領域である。

## 2. がんを早期診断する

### (1) 早期診断とは何か

キット狂騒曲とあえて書かせていただいた。さまざまなキットが最近あるが、そもそも早期診断することができているか、から始めたい。

法定のがん検診はすでに生存期間を延長するという効果が臨床試験の結果で示されている（図表 1）。例えば、胃の X 線は、胃 X 線をした集団としなかった集団、それぞれ何千例もの集団を比べ、胃 X 線をした集団のほうがより胃がんを早期に見つけ最終的に長生きしたというエビデンスが示されている。子宮頸がんは子宮頸部ぬぐい液の細胞診、乳腺がんはマンモグラフィとなる。

胃や肺は X 線と比較的侵襲は少ないが、多くのものはやはりしんどい。マンモグラフィも痛いし、子宮頸部のぬぐい液も女性にとってはあまり気の進むものではないが、生存率の改善効果があると証明されたものがこれぐらいしかないということになる。

なお、日本では検診車などでも検査を行っており非常に予後が良く、胃がん検診などは、海外から評価されている一方で、乳がん、婦人科がんについては OECD の国の中ではがん検診受診率が低いと言われている。

図表 1 指針で定める科学的根拠に基づくがん検診の内容

種類	検査項目	受診を特に推奨する者	受診間隔
胃がん	問診、胃部 X 線検査または胃内視鏡検査のいずれか	50 歳～69 歳 <sup>(注 1)</sup>	2 年に 1 回 <sup>(注 1)</sup>
肺がん	問診、胸部 X 線検査および喀痰細胞診 <sup>(注 2)</sup>	40 歳～69 歳	年に 1 回
大腸がん	問診および便潜血検査	40 歳～69 歳	年に 1 回
乳がん	問診および乳房 X 線検査（マンモグラフィ）	40 歳～69 歳の女性	2 年に 1 回
子宮頸がん	問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診必要に応じ、コルポスコープ	20 歳～69 歳の女性	2 年に 1 回

注 1：当分の間、40 歳以上を対象としても可、胃部 X 線検査に関して年 1 回の実施も可

注 2：喀痰細胞診は、原則 50 歳以上で喫煙指数が 600 以上の者。過去の喫煙者も含む

出所：がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針（令和 3 年 10 月 1 日一部改正）を参考に、筆者作成

### (2) 早期診断のマーカーの推奨グレード

推奨グレードとは科学的な根拠がどこまであるかを示したものである。最終的に死亡を減少させる効果が確実に上回るものは、A である。D や I は、科学的な根拠が少なく推奨されないとなっている（図表 2）。

図表 2 早期診断マーカーの推奨グレード

推奨グレード	内容	対策型検診	任意型検診	有効性(利益)
A	検診による利益が不利益を明らかに上回る	推奨	推奨	あり
C	検診の利益が小さい（医療資源の不足、身体的・社会的負担や費用負担あるいは容認できない不利益がある）	課題解消の場合に限り、実施可	課題解消の場合に限り、実施可	あり
I	検診による利益があると判断できる証拠が不十分	実施しないことを推奨	利益と不利益の適切な情報を提供し、個人レベルで受診判断	不明
D	検診による不利益が利益を明らかに上回り、検診の有効性がないことを示す科学的な証拠がある	実施しないことを推奨	実施しないことを推奨	あり/なし

出所：国立がん研究センターがん対策研究所ホームページ「がん検診の有効性評価がん検診の考え方」[推奨グレード] より、筆者作成

ただし、臨床医としては侵襲が少なく、かつ、化学的な根拠があり、精度が高く、再現性の高い診断法が望まれる。また、最近、新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、三密にならない診断法も視点として追加された。

というのも、日本人間ドック学会の調査では、COVID-19 体制で健康診断について、半分ぐらいの病院で「縮小した」あるいは「やめた」と答えている。内視鏡検査、呼吸機能検査も中止されている。

### (3) マイクロ RNA による早期診断

今は東京医大に移られた落谷孝広先生が進められているプロジェクトに、わたしは臨床側の取りまとめとして取り組んでいた。血液中のマイクロ RNA を測定し、健常者の血清と比較し、13 種類のがんが早期診断できないかという試験である。国立がん研究センター中央病院の 1,400 人の大腸がんの患者の血清と、2,000 人の健常者を比べたところ、がんと非がんで分けることができるのではないかと、直角になる ROC カーブ、つまり非常に感度の高い検査であることが示された。

現在の大腸がんの健診は便潜血の確認であるが、当然、肛門に近いところにがんがあったほうが陽性率は高く、奥の上行結腸や盲腸に近いところは診断がしづらくなると言われている。その状況を大きく変える期待は大きく、マスコミでも取り上げられているところである。

### (4) 導入に向けた課題

#### ア. ワラの中の1本の針を見つける

前述の精度であっても実際のがん検診での有効性は分からないという結論が出ている。このプロジェクトや他の研究でも、がん患者と非がん患者を数百人、あるいは非がん患者を 2 倍ぐらいの集団で比較をしているが、実際の検診は非がん患者の中から見分けないといけない。

そのため、2019 年から AMED の公的な研究費にて、一般の乳がん検診であるマンモグラフィを受診した人から採血し、比較する研究を始めている。マンモグラフィが陽性になる人は 5-10%、その中からエコー検査をして乳がんと診断される人は 10%と言われているので、何千人という規模で検証する取組みである。しかしながら、現在、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で乳がん検診が非常に少なくなり、進んでいない状況である。

#### イ. 検査コスト

大腸がんの早期診断に便中の DNA テストが万人規模で試験され、便潜血の免疫反応との比較で、精度が優れた報告があった。ただし、偽陰性も多く、陽性反応的中率が少し低く、検査自体の失敗も比較的多かった。加えて、DNA の検査コストが 100 倍以上となる。

つまり、感度は高かったが便潜血にはかなわない。生存年数をアウトカムとしてランダム化比較試験をするのが望ましいが、そこまで行なったものは少ないというのが現状である。

#### ウ. 検査の乱立

今までも PET 検診がもてはやされた時代もあったが、その後、検証が進み、PET 検診の精度は 15% であることが分かった。特定のアミノ酸を見ることでがんのリスクが分かる検査は、数十名の検査で有用性が示されたということで、特に検証的な試験はされておらず根拠はほとんどないに等しい。

最近、事業化された線虫ががんを嗅ぎ分けるというのも数十症例程度で結果が良かったというもの。先ほどのマイクロ RNA のプロジェクトは 2,000 例でもまだ分からないと言っているが、もう売り物にしている。うがった言い方をすればそういうことになる。

## 3. おわりに

理想を言えば、1回の検査で何がんか分かるのがいい。先ほどのマイクロ RNA の検査をディープラーニングで強化学習する取組みを進めているが、もう少し工夫の余地はある。個人差、採血をした時の条件などを標準化するなどだが、なかなかそう簡単ではないというのが個人的な印象である。

やはり、きちんと科学的な根拠を示すことが大事である。何千人規模のがん検診と比較し、しっかりとがんを見分けることができるかという視点と、その結果としての最終的にはアウトカム、つまり生存に寄与するかどうかを見るのが本来あるべき姿であろう。

また、がんに限らず、いろいろな医療情報が SNS や動画サイトにあふれているが、玉石混合である。医師はその辺りのオンラインリソースをうまく活用し、患者の満足度を上げるのが今後の課題であろう。

今後は、患者に直接正しい情報を提供するようなスキームも重要になってくると考える。