

「肝臓内科レター第84号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

明けましておめでとうございます。先生方の益々のご健勝をお祈りしますとともに、今年も何卒よろしく願い申し上げます。今回はチェックポイント阻害剤が有効な「マイクロサテライト不安定性を示す固形癌」について述べたいと思います。

＜マイクロサテライト不安定性を示す固形癌＞

2021年9月の時点で免疫チェックポイント阻害剤が保険適応となっている病名リストの一覧表を作ってみました。この中に、「肝細胞癌」以外に肝細胞癌が含まれ得る病名として「MSI-H 固形癌」というものがあります。このMSI-Hについて解説しておきたいと思います。

2021年9月の時点での保険適用の免疫チェックポイント阻害剤と対象の悪性腫瘍

種類	一般名	製品名	保険適応の悪性腫瘍名(併用療法を含む)
抗CTLA-4抗体	イピリムマブ	ヤーボイ	悪性黒色腫、腎細胞癌、MSI-H結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫
抗PD-1抗体	ニボルマブ	オプジーボ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、食道癌、MSI-H結腸・直腸癌
	ペンブロリズマブ	キイトルーダ	悪性黒色腫、非小細胞肺癌、尿路上皮癌、腎細胞癌、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、食道扁平上皮癌、PD-L1陽性トリプルネガティブ乳癌、MSI-H固形癌・結腸・直腸癌
抗PD-L1抗体	アベルマブ	バベンチオ	メルケル細胞癌、腎細胞癌、尿路上皮癌
	アテゾリズマブ	テセントリク	非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳癌、肝細胞癌
	デュルバルマブ	イミフィンジ	非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌

各製品の添付文書を参考に作成

主として進化した動植物のゲノムのDNA配列の中に、同じ配列が反復しているものがあり反復配列と呼ばれます(Wikipedia「反復配列」)。反復配列の中にも種類があり、5塩基以下の短い塩基配列がCACACACACA・・・のように繰り返すものは「マイクロサテライト」と呼ばれ、DNA複製の際に複製装置のDNAポリメラーゼが反復回数を間違えやすいことが知られています。このような複製時のエラーは「ミスマッチ修復機構(MMR)」によって修復されますが、MMRが欠損するとマイクロサテライトの反復回数が正常と異なってきます。これをマイクロサテライト不安定性と言います。

遺伝性大腸癌であるリンチ症候群(別名:遺伝性非ポリポーシス性大腸癌、Hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC)は、第3番染色体上のMLH1、第2番染色体上のMSH2、MSH6、第7番染色体上のPMS2などのミスマッチ修復遺伝子のいずれかの生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患であり、家系内に大腸癌のほかに、子宮内膜癌、卵巣癌、腎盂・尿管癌、胃癌、小腸癌、膵・胆道癌、脳腫瘍(glioblastoma)、皮脂腺腫瘍などの関連腫瘍が発生します(日本外科系連合学会誌37;149-150:2012)。リンチ症候群を含む大腸癌の10-15%や一部の固形癌は「マイクロサテライト不安定性を示す(MSI-H)固形癌」であり、「ミスマッチ修復

機構欠損 (dMMR)」のため遺伝子の傷を修復できなくなっているため、遺伝子変異が桁外れに多くなります。その大部分でアミノ酸が置換された異常なタンパクが作られ、一部が抗原提示されて非自己として認識されるため免疫原性が高く、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性も高くなると考えられています (Science 357; 409-413:2017 Nat Rev Cancer 17;209-222:2017)。

＜マイクロサテライト不安定性の検査法＞

今では、全遺伝子をシーケンスして遺伝子変異を調べるコストが6万円台まで下がってきていますが、そこまでしなくても、数カ所の適切なマイクロサテライト領域を選んで調べることで「ミスマッチ修復機構が欠損した症例＝チェックポイント阻害剤が効く症例」を効率よく抽出できる検査がマイクロサテライト不安定性 MSI 検査です。検査の方法は、古典的には正常組織および腫瘍組織より得られた DNA から特定のマイクロサテライトを含む領域を PCR 法で増幅し、マイクロサテライトの反復回数の違いを PCR 産物の長さの差として電気泳動で比較する、というものです。

この PCR 検査用のプライマーや酵素などがキット化され、日本では2018年9月に「MSI 検査キット (FALCO)」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬 (特定の医薬品の対象患者に該当するかどうかを検査する目的で使用される診断薬) として薬事承認されました。「MSI 検査キット (FALCO)」では、5種類の1塩基繰り返し (A アデニンが AAAA・・・と20数回繰り返している) マイクロサテライトを含む領域を PCR で増幅してマーカーとして用いています。増幅する遺伝子断片は100-150bp くらいですが、異常があると正常から10bp 弱くらい短くなります。5種類のうち2つ以上のマーカーが異常だと陽性 (MSI-H)、1つ以下であれば陰性と判定されます (<http://www.falco-dx.com/msi/>)。これらのマーカーの領域は人種によらず一定の範囲の繰り返し回数なので、正常組織なしで MSI-H を判定できます (日本癌治療学会「がん診療ガイドライン」)。病院でがん組織を採取してホルマリン固定パラフィン包埋後の検体から未染スライドを5-10枚作成して外注検査会社に提出すると10日後で結果が帰ってきます。

MSI-H かどうかは、ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) かどうか、ということなので、これを判定する方法として、腫瘍組織での MMR タンパク質 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) の発現を免疫染色検査によって調べることも評価できます。4種類のタンパク質すべてが発現している場合は pMMR、1つ以上のタンパク質発現が消失している場合を dMMR と判定する、というものです (日本癌治療学会「がん診療ガイドライン」)。MSI 検査との一致率は高く、がんの種類によっては MSI 検査よりも感度が高いこともあるそうです (日本大腸肛門病会誌 71:406-416:2018)。免疫染色は各病院の病理部で施行可能なことが多く、コストも MSI 検査より安くなるはずですが、次に述べるペムブロリズマブの投与の可否はコンパニオン診断薬である「MSI 検査キット (FALCO)」を使用して診断するきまりであるため、残念ながら保険診療では利用できません。

＜マイクロサテライト不安定性を示す固形癌に対するペムブロリズマブ＞

免疫チェックポイント阻害剤 (抗 PD-1 抗体) ペムブロリズマブの第 I 相試験では、皮膚の悪性黒色腫、腎細胞癌、非小細胞性肺癌では18-28% くらいの奏効率が得られたのに、結腸直腸癌19例では1例も奏効しませんでした (NEJM 366: 2443-2454, 2012)。同じ抗 PD-1 抗体ニボルマブの第 I 相試験では、結腸直腸癌14例のうち1例だけが治療に反応していました (J Clin Oncol 28:3167-3175:2010)。解析の結果、この1例が MSI-H だったのです (Ann Oncol 25:1032-1038:2014)。

そこで第 II 相試験としてペムブロリズマブが MSI-H の結腸・直腸癌11例、MSI-H ではない結腸・直腸癌21例、MSI-H の固形癌9例、に対して投与されたところ、奏効率は MSI-H 結腸・直腸癌40%、MSI-H ではない結腸・直腸癌0%、MSI-H 固形癌71%で、生存率も MSI-H で良好でした (NEJM 372:2509-2520:2015)。症例数は少ないですが MSI-H か否かでの奏功の違いが明らかなので研究が拡大され、全例ミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) がある12種のがん計86症例での効果が評価され、奏効率53% (うち CR 21%) という良好な結果が得られました

(Science. 357;409-413:2017)。これらの結果から第 III 相試験は不要とされ、米国 FDA には 2017 年に認可され、日本でも 2018 年末から MSI-H であれば癌の種類を問わずにペンプロリズマブの投与が認められました。肝細胞癌でも検査結果で MSI-H とわかればペンプロリズマブ単独療法が可能となっています。

これらの第 II 相試験には肝細胞癌症例は含まれていなかったため、肝細胞癌での MSI-H の比率を確かめた研究を探してみました。海外の報告では 122 例中ゼロ (Cancer genome proteome. 14;329-339:2017)、542 例中 1 例 (Oncotarget 10;4018-25:2019) という 2 つの論文があり、国内では 82 例中 2 例という報告が広島大から出ていました (Heptol Res. 50;885-888:2020)。日本癌治療学会「がん診療ガイドライン」では 1-3% と記載されており、かなり稀のようです。しかしながら、一般的な肝細胞癌に対する抗 PD-1 抗体治療では奏効率は 15-18% にすぎませんから、患者さんの肝細胞癌が仮に MSI-H であればとても良い治療効果が期待できます。

<飯塚病院肝臓内科からの MSI 検査提出症例>

MSI検査を提出したがんの種類と件数 (飯塚病院肝臓内科2019.2月-2021.10月)

がんの種類	件数	MSI-H
肝内胆管癌	10	0
胆のう癌	3	0
膵癌	2	0
肝細胞癌	2	0
その他	2	0

飯塚病院肝臓内科で現在までに MSI 検査を提出したのは左の表の 19 例で、この中では MSI-H の症例はありませんでした。他に有効な治療の選択肢がない状況で提出されることが多いので、肝細胞癌だと、この期間中に化学療法を施行されていた症例が 50 例以上はあったはずですが、2 例だけが MSI-H 検査に提出されたのみでした。臨床の現場では肝細胞癌よりも手強い肝内胆管癌や胆・膵の悪性腫瘍からの検査提出が多くなっています。このように、MSI-H 陽性であればペンプロリズマブは非常に有効な治療になるはずなのですが、実例はかなり稀、ということではなかなか恩恵に預かることができないのが実情です。

さて次回はいよいよ、肝細胞癌の最新の全身化学療法であるアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法について述べたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳		○/●		●	●
田中 紘介		●	●	○/●	
栗野 哲史	○/●		●		●
森田 祐輔	●				○/●
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00