

2022年7月

宇医会報

—第600号—

令和4年7月1日発行

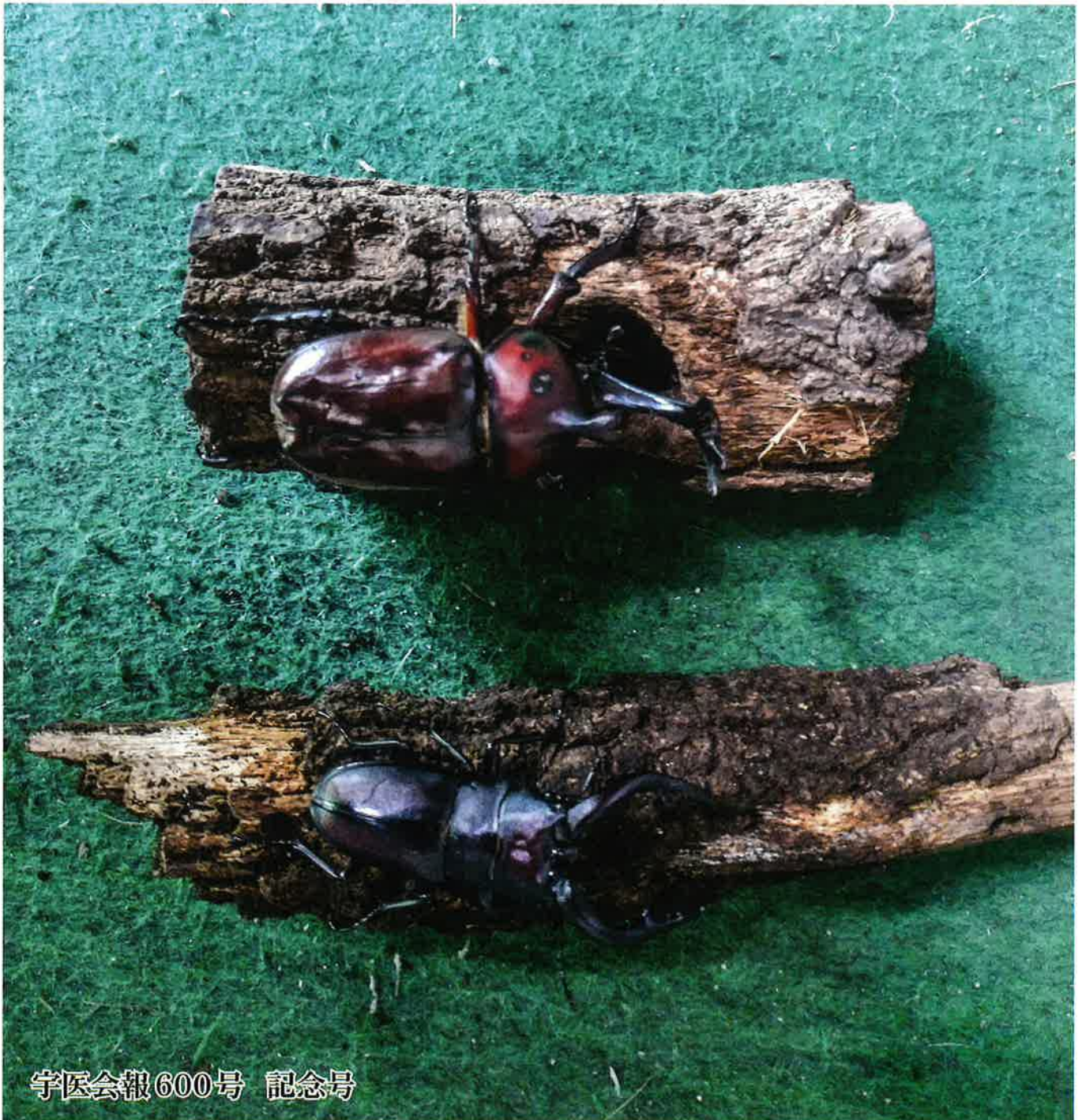
(毎月1日発行)

宇都宮市医師会

宇都宮市戸祭4丁目1番15号

TEL 622-5255

印刷:ヤマゼンコミュニケーションズ株式会社



宇医会報600号 記念号

免疫放射線治療に関して

佐藤俊彦

京都大学の本庶先生がノーベル賞を受賞した免疫チェックポイント阻害薬（オプジーボ）は、がんの日常診療の中で非常に画期的な薬です。それまでの免疫治療は、養子免疫で免疫機能を上げる方向や細胞の数を増やす手段をとっていましたが、免疫を抑制する仕組みを抑制することで、免疫機能を高めていくというユニークなアプローチでした。

2016年にワシントンD.C.で免疫学会があり、はじめて本庶先生のレクチャーをお聴きして感銘を受けたのですが、その時に放射線治療や温熱治療との併用により、さらに免疫機能を活性化できるばかりでなく、MDアンダーソンのウェールズ先生の発表では、アブスコパル効果により遠隔転移も直接転移巣に照射しなくても消失できることや、巨大腫瘍では全体を照射しなくても部分的な照射ですべての腫瘍が縮小するというアドスコパル効果が有効であることを学びました。このシンポジウムを聴いて、免疫放射線治療は、進行がんで“抗がん剤しかないよ”と言われて、免疫機能を犠牲にして亡くなっていく患者さんへの福音であると実感しました。

栃木県内には高度な放射線治療機器がなく、粒子線治療は群馬大学や筑波大学に通うしかありませんでした。そして、免疫放射線治療に適した放射線治療方法が、high dose hypofractionationの照射であることから、サイバーナイフやトモセラピーが適していることが分かりました。米国では、この2台の機械を組み合わせたコンビネーション治療を実施している施設があり、肺がんのステージⅢのように、抹消肺野は追尾照射のできるサイバーナイフで照射し、広い縦隔のリンパ節転移はトモセラピーで照

射すれば、健常肺へのダメージを最小限にした治療が可能で、免疫チェックポイント阻害薬による間質性肺炎にも対応可能です。この治療を実践するために、2018年2月より、高精度放射線治療センターにサイバーナイフとトモセラピーを導入し、現在までに約2,000症例の放射線照射を実施しました。放射線治療医は、東京大学・自治医科大学・獨協医大から医師を招聘し、それぞれの専門分野ごとに治療を実施しています。

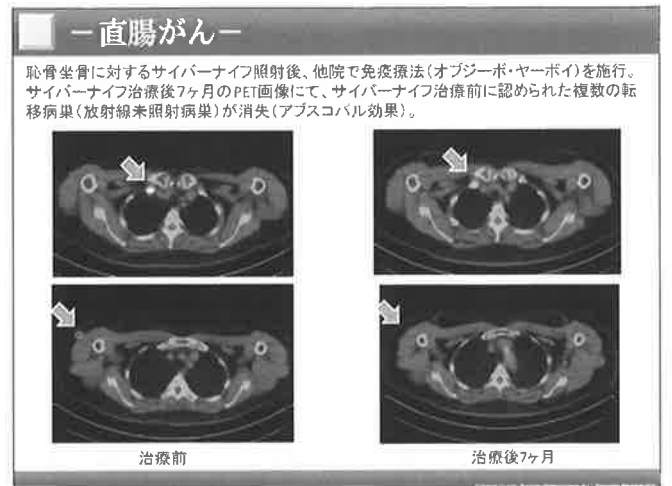
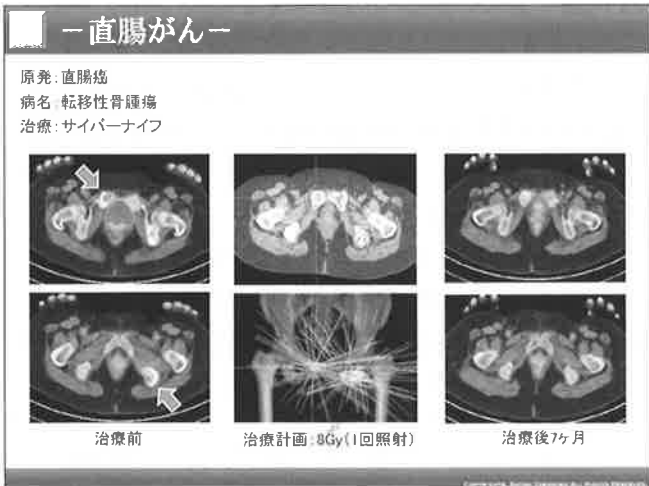
“もう抗がん剤しかないよ”と言われた全国の患者さんに私のセカンドオピニオン外来を受診していただいております。

免疫放射線治療の原則は、まず、放射線治療のターゲットのボリュームを小さくするために分子標的薬を選択することです。Guardant360という検査でCf-DNAを調べることにより、すべての転移巣を穿刺する手間が省けます。これによりAIが治療薬を提示してくれますし、免疫チェックポイント阻害剤が効きやすいかどうか、MSI-Highの有無を判定可能です。

次いで、SBRTでhigh dose hypofractionationの治療を実施します。サイバーナイフでは8~12Gy/1Fr、トモセラピーでは、20~60Gy/20Frで照射します。腫瘍に対するピンポイント照射なので副作用はほとんどありません。（放射線治療で免疫が下がるのか？とよく聞かれるのですが、これは腫瘍にピンポイントである治療では全く免疫低下の副反応は生じません。）

最後に免疫治療に移行するわけですが、自然免疫+特異的免疫応答を期待して、NKT細胞療法あるいは、樹状細胞+BAK療法、免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1・抗PD-L1・抗CTLA-4）を用います。

途中で経過観察のためのPET/CTを実施しますが、メチオニンPETを実施すれば Pseudoprogression と Trueprogressionの鑑別に有効です。免疫チェックポイ

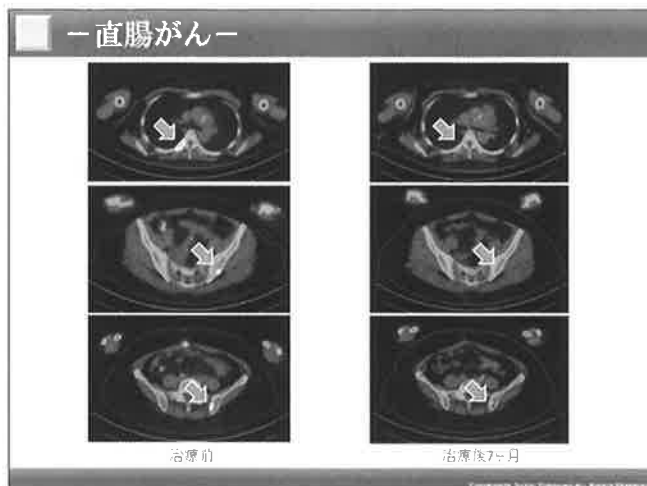


ント阻害剤の使用によりPseudoprogressionがみられ、無効と判定されることが多いので、判断に迷われた時はメチオニンPETを実施すると良いと思います。むしろ、Pseudoprogressionを伴うケースでは、激しい免疫反応が起きているので、効果も高いことが報告されています。

今回紹介する症例は直腸がんの患者さんで、術後に抗がん剤の治療を実施していましたが、全身骨転移・皮膚転移・右鎖骨窩リンパ節転移を認めました。有効な抗がん剤がないので免疫放射線治療を実施した例です。

右恥骨転移と左座骨転移に、8Gy/1Frを実施した後に、ヤーボイ+オブジーボの治療を開始しています。7ヶ月後のPETでは放射線治療を実施した2箇所の変位の消失を認め、放射線治療を実施していないすべての病変が消失しています。また、免疫治療で治った患者さんは再発しにくいのも特徴です。

放射線照射により腫瘍のDNAが障害され、ネオアンチゲンが生成されたり、TILの浸潤を促したり、PD-L1を腫瘍表面に増加させたりする効果が確認されています。



このような効果を抑えるのが抑制性T細胞 (T-reg) なので、これはサイバーナイフで1~3Gy/Frで照射すると抑制することが可能で、さらに強い免疫反応を惹起します。

“転移があるから抗がん剤しかないよ”と説明するのではなく、“転移があるから、免疫放射線治療がいいよ。”という、がん治療のパラダイムシフトが今後確実に起こると思われま