

季刊

BEST DOCTORS IN JAPAN™

第49号 2020年 4月

今月の ベストドクター

国立がん研究センター東病院 消化管内科長
臨床研究支援部門 研究実施管理部長
国立がん研究センター 先端医療開発センター
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野(兼務)

吉野 孝之



「患者さんに世界で一番早く有効な薬を」 大腸がん薬物療法の発展に尽力

近年の遺伝子解析研究の進歩などにより、世界トップレベルとなった日本のがん薬物療法。
大腸がん薬物療法の第一人者、吉野孝之先生に治療の現在と将来の展望を伺った。



国立がん研究センター東病院 消化管内科長
臨床研究支援部門 研究実施管理部長
国立がん研究センター 先端医療開発センター
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野（兼務）

吉野 孝之 よしの・たかゆき

1995年防衛医科大学卒業、同病院研修医。97年国立がんセンター中央病院臨床検査部・病理部研修医、99年同東病院内視鏡部消化器内科研修医、2002年静岡県立静岡がんセンター消化器内科副医長、05年Mayo Clinic, college of medicine, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute留学、07年国立がんセンター東病院内視鏡部消化器内科医員、10年国立がん研究センター東病院 消化管内科外来・病棟医長を経て14年より現職。大腸がんの薬物療法の第一人者。個別化治療の実現に向けて、遺伝子解析やそれに基づく新薬の開発に尽力する。日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会、ASCO(American Society of Clinical Oncology)、ESMO(European Society for Medical Oncology)等に所属。

切除できない大腸がん 薬物療法で挑む

大腸がんは、2014年に胃がんに代わって罹患数がトップになった。その後も患者数は増え続け、新たに大腸がんと診断される人は年間15万人を超える。一方、悪性度は高くないことも多く、早期なら90%以上、リンパ節転移があっても70%以上が根治する。しかし、遠隔転移があるステージⅣや再発がんでは切除できず、治療は延命のための薬物療法が中心とならざるを得ないことが多い。

国立がん研究センター東病院（以下、国がん東病院）で消化管内科長を務める吉野孝之先生は「我々腫瘍内

科の出番は、ステージⅡの一部とⅢ期、Ⅳ期のがんですが、僕のところに来るのはステージⅣの患者さんが多いです」と語る。

近年の大腸がん薬物療法は、従来の殺細胞性抗がん薬と、がんに関連する遺伝子変異に有効な分子標的薬を組み合わせた投与が標準治療になっている。そのため、ステージに関わらず、がん関連遺伝子の検査を最初に行う。昨年新たに刊行された『大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版』でも、一次治療を決定する際にRAS、BRAFという2つの遺伝子についてコンパニオン診断を行い、それぞれの遺伝子変異の有無によって薬が選択される。残念ながらこれらの薬の効果がなくなり二次治療へ進む場合も、マイクロサテライト不



診療風景。「患者さんを励まして前向きにさせることが一番大事」と語る。

安定性（MSI-H）遺伝子について検査をし、陽性であればそれに有効な免疫チェックポイント阻害薬を使う。「遺伝子検査をすると、効果のある薬とない薬が分かります。採取した組織にも限りがあるから、本当は最初にこれら3つの遺伝子検査を一度でやるほうが良い。でも今のところ、免疫チェックポイント阻害薬の有効性は二次治療以降で証明されているのです」

ドラッグ・ラグ解消を目指して

吉野先生が抗がん薬治療を専門にするようになった2002～03年頃、日本はドラッグ・ラグの真っ只中で、大腸がんに使える抗がん薬はフルオロウラシルとイリノテカンの2剤のみの状況にあった。「日本は間違いなくがん治療の発展途上国でした」と語る先生は、自ら治験に取り組み始める。患者さんを救いたい一心で、当時務めていた病院の許可を得て、国内で未承認だった薬を個人輸入して投与することもあった。そんな中、2005年のアメリカ留学がその後の人生を大きく変えた。「日本の患者さんは苦しんで志半ばで亡くなっていくのに、薬がたくさんあるアメリカではがんになってもハッピーに暮らす人が大勢いる」。そんな現状を目の当たりにし、帰国するとさらに多くの研究を重ねた。厚生労働省にも

働きかけるなど、薬を承認させるために邁進。こうして2010年頃までにドラッグ・ラグは大幅に解消され、今や日本の大腸がん患者は、薬物療法において非常に恵まれた状況になったのである。

標準治療が終わってもできる限りチャンスを

先生のもとには一次、二次治療が効かずに三次治療以降まで進まざるを得ず、それでも1日でも長く生きたいと願う患者さんが全国からやって来る。「僕は全ての標準治療が終わってしまっても、可能性があるなら開発中の新薬で治療してあげたいと思います。標準治療の3つの遺伝子検査で変異が見つからず、有効な薬を提示できなくても、次世代シーケンサー（NGS）で数百の遺伝子を調べたら変異が見つかるかもしれない。そうなったらできる限り治験につないであげたいのです。当院は、他施設に比べて治験を多くやっているので治療のチャンスが多い。他施設では使える薬が4～5種類でも、ここなら6～7種類の薬で治療ができるという良さがあります」

遺伝子解析の大規模ネットワーク「SCRUM-Japan」を創設

2014年、吉野先生は大腸がん患者の遺伝子を包括的に解析するネットワーク「GI-SCREEN-Japan（現：MONSTAR-SCREEN）」を立ち上げた。さらに翌年、



早朝カンファレンスの様子。治療方針のプレゼンテーションを熱心に聴く。

既に国がん東病院で創設されていた希少肺がん患者の遺伝子スクリーニングネットワーク「LC-SCRUM-Japan（現：LC-SCRUM-Asia）」と統合し、肺がんと大腸がんだけでなく、消化器がんなど固形がんの患者さんを幅広く対象とした日本初の産学連携全国ゲノムスクリーニングプロジェクト「SCRUM-Japan」を創設した。

2019年6月、次世代シーケンサー（NGS）による遺伝子パネル検査が保険収載となった。NGSはSCRUM-Japanでは保険収載前から用いていた検査法で、一度に数百のがん関連遺伝子を調べることができる。「NGSで遺伝子変異が見つかった患者さんには、対応する薬の治験にトライアルしてもらう流れを作りました。ただし、その検査費用はSCRUM-Japanに参加する製薬企業からの共同研究資金で賄います。検査データを企業と共同利用し、患者さんの負担はゼロという仕組みです」。現在、SCRUM-Japanは国がん東病院を中心に参加施設270、参加企業17という大規模な組織となった。その成果は、検査数15,000、臨床試験参加人数400、臨床試験数50を超え、6つの新薬承認、6つのコンパニオン診断の承認を達成している。

血液による遺伝子パネル検査の保険収載を目指す

NGSによる遺伝子パネル検査が保険収載されたことで、がん個別化医療のさらなる進歩に期待が集まるようになった。しかし、がん組織の複数回の生検は患者さんの身体的負担が大きい。そこでSCRUM-Japanでは、2018年から新たに血液による遺伝子パネル（リキッドバイオプシー）を用いた研究「GOZILA Study」を進めている。「NGSはがん組織で検査します。過去の手術や生検で採取し保存している組織が使えば良いのですが、組織が古かったり量が少なかったりする場合は、新たに採取が必要です。でも、患者さんの状態が良くないと採取できません。その点、採血だけのリ



キッドバイオプシーは低侵襲で複数回検査でき、結果も最短で5週間かかるNGSより早く1週間で出ます」。吉野先生は、その保険収載も近いだろうと予告する。「ただし、低侵襲で何回もできると言っても、やはり費用がかかります。保険収載を目指すには、どんなタイミングで何回検査することが効果的かをデータで実証しなくてははいけません」。今や先生の役割は、単に研究の成果を追うだけでなく、患者さんにとって良いことが国や企業にとってもプラスであるような「がん治療全体の仕組み」を考えなければならないところにある。

脳外科医からスタート、挫折を経て抗がん薬の専門医へ

20年近く大腸がん薬物療法の発展に情熱を注ぐ先生だが、最初は脳外科医を目指していた。「でも僕は、研修医時代は毎日寝坊するほどダメ医者でした。患者さんの頭を開けて脳を見る以前に、バリカンで頭を刈



吉野先生が研究代表者を務める「MONSTAR-SCREEN」(GI-SCREEN-Japanの進化型プロジェクト)には、肺がんを除く固形がんの多くのスペシャリストが集まる。(写真提供：国立がん研究センター)

ることすらうまくできない(笑)。脳外科はすぐに諦めました」。その後、母校の防衛医大に所属したまま、国立がんセンターで病理医として内視鏡に専門を移し、がん細胞を一から勉強し始めた。その頃、自衛隊の任務としてPKO派遣の話が持ち上がる。「どうしようかと散々悩みました。でもやっぱり日本で医者仕事をしたい。そこで、当時声をかけてくださった静岡がんセンターに行きました」。静岡がんセンターでも初めは内視鏡を専門にしていたが、当時から通っていた国がん東病院で出会った大津敦先生(現、国がん東病院長)の影響もあり、次第に抗がん薬治療へと専門が変わっていった。

前向きな気持ちで 次の治療に臨めるように

吉野先生は、医師としてまず重要なのは患者さんをよく知ることと強調する。「新しい薬が次々と誕生して治療法が進歩しても、患者さんの診方は変わらない。

その根幹を勉強しろと若い医師にも言っています」。検査値から患者さんの状態をつかむことも重要だが、本当に大切なのは「見た目」と語る。「肉体的、精神的にどのくらい元気か、患者さんの見た目から感じ取るのです。例えば患者さんが『どうもだるい』と訴えた時に何かを感じて『それはいつもと違うだるさ?』と聞けるかどうか。それが心筋梗塞の初期症状だったりするのです」。その「何か」はあくまで勘だが、毎回の診察で患者さんをよく観ていると普段の様子が分かり、微かな違和感にも気づくのだという。

患者さんとの関係づくりにも心を配る。「医者はサービス業です。患者さんが診察室に入ってくる前に必ず誕生日をチェックして、誕生日を迎えたばかりだったら祝ってあげる。お子さんの結婚式があれば、その前に検査の予約を入れたり薬を変えたりしない。どこかのタイミングで辛いことも伝えないといけませんが、患者さんがハッピーに過ごしたい日には過ごせるように尽くすことです」



若い医師たちとのコミュニケーションも大切にしている。

やがて薬が効かなくなった時でも、それをいきなり告げたらショックが大きい。「なので、いつか効かなくなることを、効いているうちに話すのです。『がんが大きくなっていないから、このままで大丈夫』『まだ大丈夫だね』『薬は効いているけれど、もしかしたら変えないといけなくなるかもしれないね』……と続け、その後『そろそろ変えようか』とようやく切り出します」。それまでの治療を中止せざるを得なくなった患者さんが、前向きな気持ちで次の治療に臨めるよう、時間をかけて説明しながら薬を変えていくのだ。

「もうやめよう」と言うのも重要な仕事

しかし今の医療では、ステージⅣの患者さんの多くは、やがて全身状態が徐々に悪化し、体力だけでなく気力も奪われていく。そのことは、患者さん自身が一番分かっている。「患者さんはずっと頑張っています。でもどこかで限界が来てしまう。その時『このへんでやめよう。これ以上やらない方が、楽だと思うよ』と言ってあげるのも医師の重要な仕事です」と先生は語る。その言葉に泣いてしまう患者さんもいるが、それは先生の言葉を静かに受け入れながら流す涙だ。「もうやめようと言えるのは、それまでに築いた関係があるから。患者さんは、一次治療から5年以上も頑張っています。僕たちも負けないうくらい頑張っていて、そ

こには医者と患者を超えた、人と人の付き合いがある。患者さんの生き様は、ご家族の目にも焼き付いています。亡くなってもそのハートは残った人に引き継がれます」

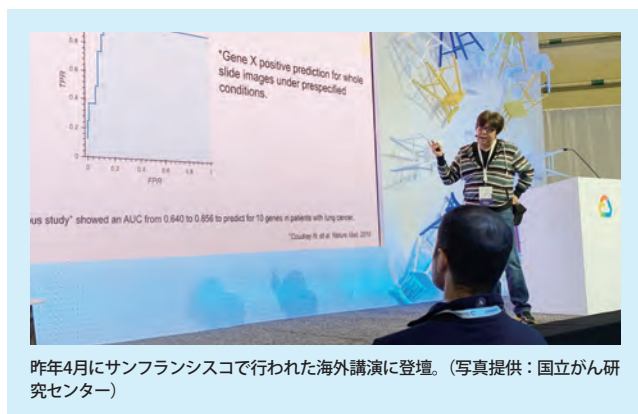
長く付き合う患者さんもいれば、早く終わった患者さんもいる。「15年ぐらい前、今よりも使える薬が少ない時代でした。一次治療がまったく効かず、2ヵ月も経たないうちに二次治療へ。それも効かず三次、四次もだめ。何をしても、どんどん容体が悪くなっていました」。その患者さんが亡くなる

前、「あなたに会えてよかった」と言った。何の力にもなれないと落ち込んでいたところと言われた、忘れられない言葉だ。「命を延ばしてあげることではできなかったけれど、心は支えていたんだなぁと思うことができました」

「発展途上国」から最先端へ。 プレジジョン・メディスンを見据え

かつて「がん薬物療法の発展途上国」だった日本。「今は先進国の中でもエッジにいてと言って良いでしょう。アメリカと同等レベルの治療が受けられ、しかも安い」と目を輝かせるが、現状に満足はしていない。現在、遺伝子パネル検査によって、がんに関連する遺伝子変異が見つかるのは4割程度。さらに治療につながるのは1割に過ぎない。「遺伝子変異が見つかったても、効果のある治療につなげられないと意味がありません。目標は、さらに多くの新薬を開発してプレジジョン・メディスン（細胞を遺伝子レベルで分析し、患者さんごとに最適な治療を行うこと）を進化させることです」

がん薬物療法は、臓器別から遺伝子変異別の治療へと大きく変わろうとしている。世界的に見ても最大規模の遺伝子スクリーニングプロジェクトとなったSCRUM-Japanは、固形がん治療の開発全体をリードするものとして、海外からの注目度も高い。



昨年4月にサンフランシスコで行われた海外講演に登壇。(写真提供：国立がん研究センター)

未開の地へ踏み込め

現在、吉野先生は早朝から深夜までさまざまな治験を見守り続けながら、世界共同の治療開発のための会議などへの出席も多く、休日はほとんどない。

防衛医大の頃のあだ名は「組長」。相手がどんな重鎮であっても思ったことをはっきりと言い、臆せずに振る舞っていたらいつの間にかそう呼ばれていた。そんな先生は、普段後進へ「自由にやれ。ただし、やり切れ」と個々に治験を任せている。「治験をやっていると、効果がなかったという結果に行きつくこともあります。でも、やり切った時に見えるものが重要です」。いくつもの失敗を乗り越えながら続けた研究の先に、成功にたどり着いた経験による言葉だ。

「国がん東病院には若い優秀な医師がたくさんいます。彼らには“Let's go on where no one has gone before.”——未開の地へ踏み込め——と言いたい。苦しみながらも、誰も行かない道を歩かないとブレイクスルーはない。ブレイクスルーすることが患者さんにとってハッピーなことでしょう?」。そう言って、明るく笑った。



消化管内科のスタッフ、病院長の大津敦先生（前列左から4人目）とともに。

お知らせ

日本におけるベストドクターズ・サービスはBest Doctors, Inc.ならびに同社の日本総代理店である株式会社法研により運営されています。

● ベストドクターズ社について

ベストドクターズ社（本社：米国マサチューセッツ州ボストン）はハーバード大学医学部の教授2名により、「病に苦しむ方々が最良の医療を享受できるように」との理念の下、1989年に創業しました。弊社は現在、本社のある北米をはじめ、中南米、ヨーロッパ、オセアニア各国で事業を展開。日本には2002年に進出し、重篤な疾患で苦しむ方々への「ベストな医師＝Best Doctors in Japan™」のご照会を柱に活動しています。



● 株式会社法研について

法研は1946年に設立され、社会保障の情報発信事業を起点にその領域を拡大し、健康・医療・社会保障をはじめ、年金・介護・福祉など幅広い分野で良質な情報・サービスを提供してまいりました。永年にわたり培われた信頼と実績をもとに、みなさまの「健康寿命」の延伸と「クオリティ・オブ・ライフ（生活の質）」の向上を積極的に支援しています。



ベストドクターズ記念楯

ご選出記念楯に関するお問い合わせが増え個別のご対応が難しくなりましたため、本誌にて概要をご案内させていただいております。

お問い合わせ、ご購入につきましては、お手数ですが、下記メールアドレス宛にご連絡ください。折り返しご案内をお送り申し上げます。なお、記念楯は過去のご選出年度（2016-2017、2014-2015、2012-2013、2010-2011、2008-2009、2006-2007）のものも別途お承り可能です。なお、過去の選出年度の楯も、デザインは最新のもの（右の画像に準じたデザイン）になります。

【仕様】木目調枠 縦約33cm×横約28cm 重さ約1kg

【価格】3万円*（送料込・税別） 【納期】お申し込み後8週間程度

氏名欄に記載する肩書き、学位は「Dr.」「M.D.」「Prof.」「M.D., Ph.D.」等からご選択いただけます。

e-mail : tate@bestdoctors.jp (bestdoctorsには末尾に「s」がつきます)

※原価高騰に伴い、令和元(2019)年10月1日受注分より3万円(送料込・税別)に価格改定しております。



本誌『BEST DOCTORS IN JAPAN』のバックナンバーがご覧いただけます。 <https://bestdoctors.com/japan/newsletters/>



本誌は著作権法上の保護を受けています。本誌の一部あるいは全部について、株式会社法研および Best Doctors, Inc. から文書による許諾を得ずに、いかなる方法においても無断で複製、複製、転載することは禁じられています。

ベストドクターズ社日本総代理店 株式会社 法研
〒104-8104 東京都中央区銀座1-10-1 Tel.03(3562)8404
<https://www.sociohealth.co.jp/>
<https://bestdoctors.com/japan/>