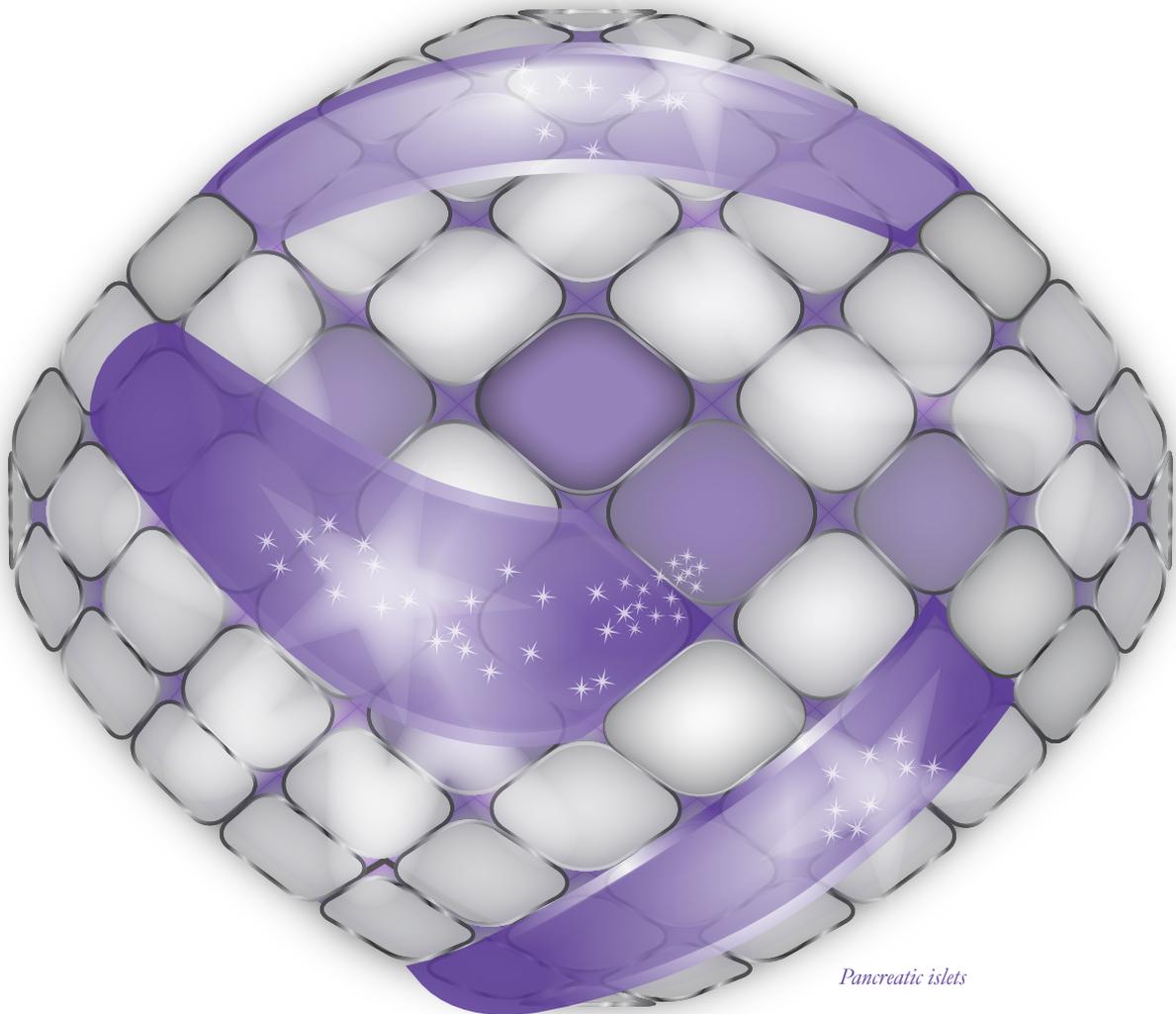


ビオス bios

VOL.26-IV

2021

NOV.



Pancreatic islets

Contents

- 1 Interview
間野博行先生に聴く
「がんゲノム医療の課題と展望」
- 3 Perspective
「糖尿病と動脈硬化」
岡本芳久、寺内康夫
- 7 Key Word
「AI画像診断の現状と展望」
木戸尚治
- 9 EBM Update
「切除不能または転移を有する肝臓癌に対する
Donafenib対Sorafenibの第一選択治療比較試験：
無作為割り付けオープンラベル第Ⅱ-Ⅲ相試験」
「BRCA1, BRCA2またはPALB2変異を有する白金
を含む抗がん剤治療感受性のある進行膵臓癌例での
Rucaparib維持療法の第Ⅱ相試験」
畠 清彦
- 11 B's View
「厚生労働省が医薬品産業ビジョン2021を策定」

間野博行先生に聴く

国立がん研究センター理事・研究所長・がんゲノム情報管理センター長



間野博行 (まの ひろゆき)

2018年6月、国立がん研究センターにがんゲノム情報管理センター(以下、C-CAT : Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)が設立され、「がんゲノム情報レポジトリ」および「がんゲノム知識データベース(CKDB :Cancer Knowledge DataBase)」の構築が推進されている。またC-CATでは、患者さんごとのゲノム解析結果に臨床的意義付けを行った「C-CAT調査結果」を作成し、各医療機関へ提供している。C-CATに集約されたデータは、診療に役立てられるだけでなく、学術研究や医薬品開発などに活用される予定である。そして2019年6月、保険診療としてのがんゲノム医療がスタートした。ここでは、日本のがんゲノム医療をけん引し続けるC-CATセンター長の間野博行先生に現状の課題と展望をお伺いした。(インタビュー実施日は2021年8月10日)

1959年岡山県生まれ。1984年に東京大学医学部医学科を卒業後、同学部第三内科入局。米国セントジュード小児研究病院留学の後、東京大学医学部第三内科助手、自治医科大学分子生物学講座講師、同大学ゲノム機能研究部教授、東京大学大学院医学系研究科細胞情報学分野教授等を経て、2016年より現職。EML4-ALKがん遺伝子等の発見で紫綬褒章、日本学士院賞、慶應医学賞、Léopold Griffuel Award(仏国)等を受賞。

がんゲノム医療の進展を振り返って

固形腫瘍においては、21世紀になって様々な原因遺伝子が発見され、それぞれに対する分子標的薬、および原因遺伝子を見つけるコンパニオン診断薬が実用化されるようになりました。研究が進むにつれ分かってきたのは、「1つの遺伝子が異なったがんの原因になること」です。例えば、私たちが2007年に発見したEML4-ALK融合遺伝子は、チロシンキナーゼの一種であるALKがEML4と融合して肺腺がんの原因になりますが、その後の研究でALKは他にも様々なパートナー遺伝子と融合して多くのがん種の原因になることが分かりました。そこで私は、ALKが原因となるがんを総称して‘ALKoma (アルコーマ)’と呼ぶことを米国がん学会に提唱しました。

また「これまで一つのがん種とされていたものが、異なったがん遺伝子を持つ集合体であること」も分かってきました。例えば肺がんは病理診断で肺腺がん、肺扁平上皮がん等々に分類されますが、肺腺がんの原因は、半数以上がEGFR遺伝子変異、約5%がEML4-ALK融合遺伝子、約2%がROSI融合遺伝子であることが分かり、それぞれに対する阻害薬も承認されています。すなわち、従来のようにがん種ごとに治療を考えるのではなく、がん患者さん一人一人の原因遺伝子が、少なくとも保険適用薬および臨床試験中の薬に対応するか否かを調べた上で、最適な治療を考える時代になってきたのです。

本格的ながんゲノム医療の幕開け

各分子標的薬とセットで行われるコンパニオン診断の開

発に続き、10年ほど前から複数のがんの原因遺伝子を一度に調べることができるがん遺伝子パネル検査が登場し、日本でも自由診療で使われはじめました。これを受け、国はより安全かつ公益性の高いがんゲノム医療体制を構築するために、がん遺伝子パネル検査の保険収載を目指して「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」をスタートさせました。

懇談会では、次の重要な2点が議論され、方針が決められました。一つは、がんゲノム医療を安全に行うために、最初は実施する医療機関を絞り、体制を整備した後に漸次、数を増やしていくこととしました。その結果、2021年8月1日現在で全国12カ所のがんゲノム医療中核拠点病院、33カ所のがんゲノム医療拠点病院、それらと協力してがんゲノム医療を行う181カ所の連携病院が指定されています。

もう一つは得られたゲノム情報、臨床情報を国が集約し、利活用できるシステムをつくることであり、それがC-CATの構想につながりました。C-CATは、ゲノム情報と臨床情報のデータベース「がんゲノム情報レポジトリ」および、マーカーエビデンス情報と薬剤や臨床試験の情報を収集した「がんゲノム知識データベース」を構築するため、2018年6月に設立されました。

公的医療保険適用のがんゲノム医療体制と患者メリット

2019年6月、2種類のがん遺伝子パネル検査が保険収載され、標準治療がない、または終了したなど一定の条件を満たした患者さんを対象に新しいがんゲノム医療がスタートしました。がんゲノム医療を提供する中核拠点病院と拠点病院には、臨床医だけでなく、病理医、研究者、遺伝子カウンセラーなど多様な専門家で構成された委員会(エキ

がんゲノム医療の課題と展望

サポートパネル)が整備されており、がん遺伝子パネル検査を受けた患者さん一人一人の解析結果が検討されます。そして患者さんの主治医は、エキスパートパネルからの回答を参考に、治療方針を検討する仕組みになっています。

一方、C-CATは、患者さんの同意が得られた場合、その方のゲノム解析元データおよび臨床情報を「がんゲノム情報レポジトリ」に保管・集約します。また「がんゲノム知識データベース」を用いて、患者さんごとのゲノム解析結果に臨床的意義づけを行った「C-CAT調査結果」を作成し、エキスパートパネルの検討会に提供します。

このがんゲノム医療体制によって、患者さんは様々な治療薬に対し、より迅速なアクセスが可能になりました。「C-CAT調査結果」には、保険適用の薬だけでなく、患者さんの原因遺伝子に対応した臨床試験や適応外薬が記載されますので、患者さんにとっての最適な治療の選択肢が広がります。既承認薬の適応外使用に関しては、患者申出療養制度の下での臨床研究(受け皿試験)として、サポートが受けられる体制も構築されています。

日本のがんゲノム医療を前進させる C-CATの役割と課題

「がんゲノム情報レポジトリ」には、すでに19,000例を超えるゲノム情報・臨床情報が集まっています。2021年8月には、保険収載のがん遺伝子パネル検査に、血液採取で検査ができる「リキッドバイオプシー」が追加され、データの集積はさらに加速していくと予測できます。国民皆保険制度の下で、日本が10万例を超える世界最大のがんゲノム情報を有する国になるのも遠い未来のことではありません。そうなれば、欧米の製薬企業はアジア地域での臨床試験には日本を第一に選ぶことにもつながるでしょう。すなわち国内の患者さんは、より早く最新の治療を受けられる可能性が高くなります。

さらにこれらのデータは一定のルールに従って、大学、企業等の研究機関における新しい治療標的、バイオマーカー、治療薬の開発に役立てられる予定です。これが「がんゲノム情報レポジトリ」の最大の目標であり、利活用の安全なシステムを構築して、できるだけ早く公開したいと考えています。

「がんゲノム知識データベース」の更新・維持には、第一線で活躍する腫瘍内科医や各診療科の専門医等、数十名か

ら成るキュレーターチームが関わり、定期的に臨床試験情報、薬剤情報、マーカーエビデンス情報の更新を行っています。これを用いて作成される「C-CAT調査結果」の提供は、がんゲノム医療の質の向上と効率化に貢献しています。

目下のC-CATにおける課題は、いかに安全かつ正確に多くの情報を集めるかです。そのためには臨床情報を入力する病院側の負荷および人的ミスを極力減らすことができるシステムの構築が必要であると考えています。

がんゲノム医療の将来展望

厚生労働省の調査では、がんゲノム医療体制によって治療薬に辿り着いた患者さんは約1割でした。米国と比べても大差はなく、これが今のがんゲノム医療の限界と言えます。有効な治療薬があるがん種は、全体の2-3割という現状の中で、2021年6月より、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)で大規模ながんの全ゲノム解析事業がスタートしています。こうしたがん研究の推進は、治療薬の開発につながり、その結果、保険診療におけるがんゲノム医療の対象者も広がっていくでしょう。またがん遺伝子パネル検査も進化し、全ゲノム解析が標準になる可能性も考えられます。C-CATでは、そうした新しい時代に対応する技術開発も行っていく予定です。

国民皆保険の下でのがんゲノム医療体制は理想的であり、他分野でも同様のシステムが構築される可能性があると思います。一方で、より多くのがん患者さんを救うには、研究の推進しか道はありません。幸いなことにがんゲノム医療では、昨日研究室で見つけた成果が1-2年以内に臨床試験となって、患者さんの利益になることもあり得ます。研究と医療がダイレクトに結びつく非常にやりがいのある分野ですので、ぜひ若い方々に挑戦していただきたいと思います。ただ、研究では大量のデータを扱いますので、バイオインフォマテックスの領域に親しんでおくことが大切です。

そして日本におけるこの新しいがんゲノム医療の流れを滞らせることのないよう、研究に携わる方々にも、臨床現場で患者さんと向き合う先生方にも、積極的に推進していただけることを願っています。

糖尿病と動脈硬化

岡本芳久

独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO)
横浜保土ヶ谷中央病院 副院長 (糖尿病・代謝内分泌科)



おかもと よしひさ/1994年山形大学医学部卒業。2003年大阪大学大学院医学系研究科修了(医学博士)。同年Harvard大学Brigham & Women's Hospital (Dzau, Libby研究室)に留学。2009年日本医科大学武蔵小杉病院、2014年横浜市立大学附属市民総合医療センターを経て、2016年JCHO横浜保土ヶ谷中央病院、2019年より現職。

寺内康夫(てらうち やすお)
横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学教室 教授

はじめに

糖尿病は血管合併症を引き起こす代謝異常である。我が国には可能性を否定できない者まで含めると約2,000万人の糖尿病患者が存在すると推計されている。血管合併症は、三大合併症である網膜症・腎症・神経障害の微小血管障害と冠動脈疾患・脳血管疾患・末梢動脈疾患(PAD)の大血管障害に分類される。このうち大血管障害の病態の主座は、動脈壁局所における粥状動脈硬化である。本稿では、糖尿病が引き起こす動脈硬化とその進展予防について概説する。

糖尿病による粥状動脈硬化

糖尿病ではインスリン作用不足(インスリン分泌低下、インスリン抵抗性=高インスリン血症)により高血糖状態を呈する。特に、肥満を合併する2型糖尿病の場合、内臓脂肪過剰蓄積を基盤にインスリン抵抗性を合併する頻度が高く、さらに高血圧や脂質異常のリスクファクター

が個体に集積すると動脈硬化易発症状態となる。この病態は、メタボリックシンドロームとして一般に広く認知されている¹⁾。

糖尿病の動脈硬化性病変はびまん性の多枝病変で石灰化を伴うことが多く、無症候性に進行しやすい。血管壁での動脈硬化性病変は、慢性的な高血糖状態以前の食後高血糖のみを呈する耐糖能異常(境界型糖尿病)の段階から始まっている。初期病態である血管内皮機能障害は、酸化ストレス、AGE(Advanced Glycation End product)産生亢進、ミトコンドリア機能異常などを介して始まる。内皮機能障害はVCAM-1などの接着分子の発現亢進を起こし、続く単球の内皮への接着を惹起する。内皮下への侵入した単球はマクロファージに変化してスカベンジャー受容体を介して脂質を取り込んで泡沫化する。また、内皮下への血管平滑筋細胞の遊走と増殖も相まって、血管壁での粥状動脈硬化性プラークが増大する。プラークが増大すると血管内腔の狭小化を来し、それより遠位側での虚血を助長する。一方、急性心筋梗塞のような致死性心血管イベントの多くは、プラークの破裂と血栓形成による急性の内腔閉塞が主要病態であるとされる。糖尿病患者に

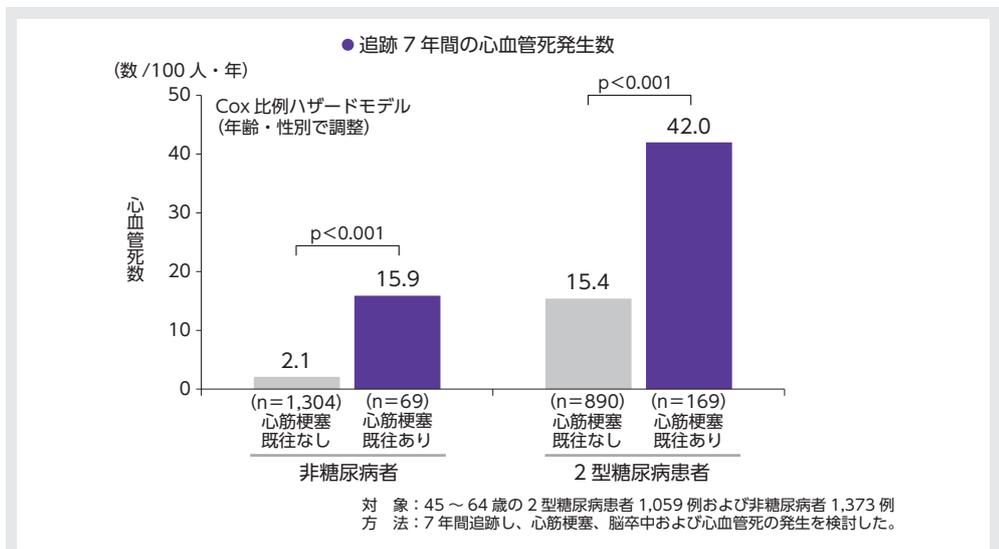


図1 2型糖尿病患者の心血管死リスク (Finnish study, 海外データ)

(文献3)より作図

見られるプラークは、脂質を多く含むが被膜が少ないため破裂しやすい不安定プラークが多い。従って、糖尿病患者の大血管障害には、プラークの量と質の2つの要素を治療戦略に考える必要がある。アディポネクチンはこれらの動脈硬化進展過程での防御作用を持つアディポサイトカイン(脂肪細胞由来生理活性因子)で、肥満や糖尿病患者において血中濃度が低下している。アディポネクチンの作用不足が糖尿病の血管壁での粥状動脈硬化性の進展防御の低下に繋がっていることが多くの研究で明らかになっている²⁾。

糖尿病の動脈硬化と血糖コントロール

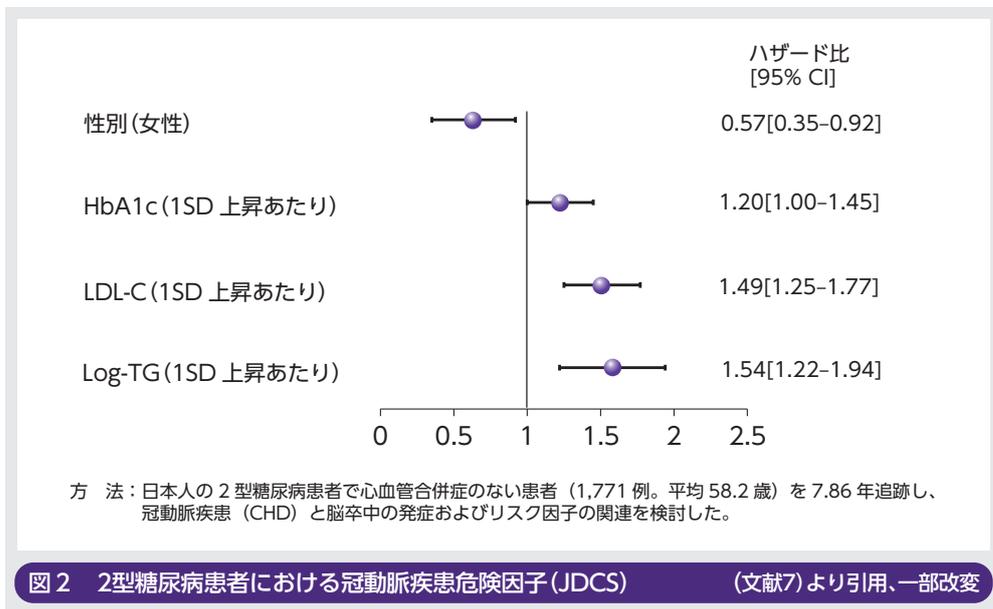
糖尿病は臨床的にも動脈硬化性疾患のリスクを上げる。フィンランド人を対象としたFinnish研究では、糖尿病患者の動脈硬化症性疾患は非糖尿病患者の2~3倍多く、また心血管死は非糖尿病の虚血性心疾患既往者と同頻度であった³⁾(図1)。日本人を対象とした久山町研究でも、耐糖能異常(IGT)の段階から非耐糖能異常に比べて冠動脈疾患や脳血管障害のリスクが2~3倍に上昇していた⁴⁾。

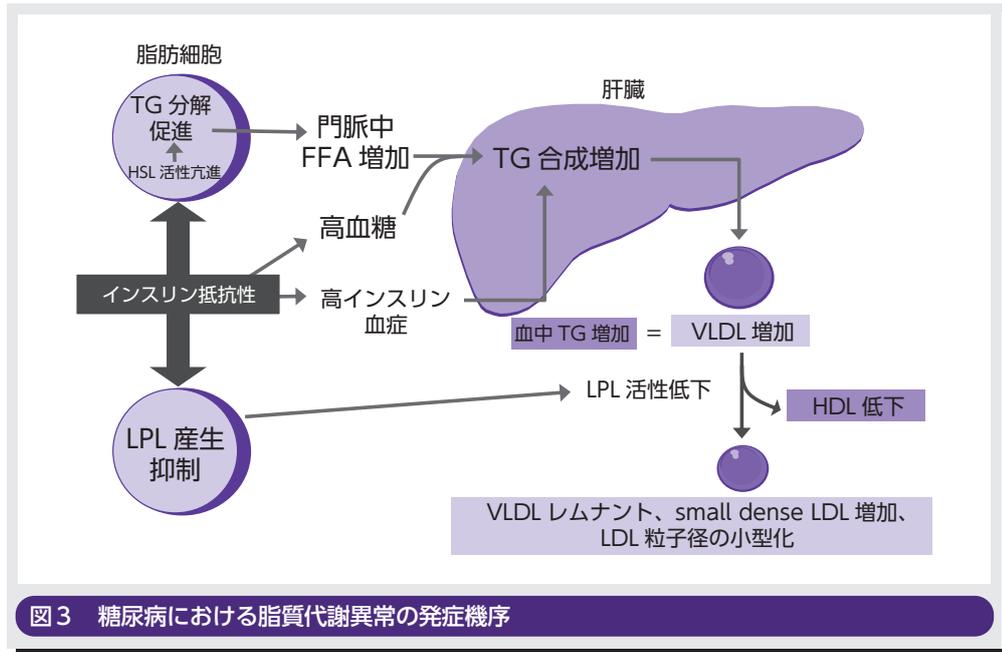
糖尿病患者における厳格な血糖コントロールは、細小血管障害の発症や進展を抑制する。目標範囲内で血糖変動している時間の1日に占める割合を示すTIR(Time In Range)が高値であることは、同じHbA1cでも血糖変動幅が小さいことを表し、細小血管障害リスクを軽減することが明らかになっている。一方、大血管障害については、ACCORD、VADT、ADVANCEといった過去の大規模試験では厳格な血糖コントロールの抑止効果が証明されなかった。これら的大規模試験ではSU薬やインスリンを使用した例が多く含まれており、厳格な血糖コントロールによる低血糖や体重増加が助長されたことが結果に影響した可能性が指摘されている。近年登場してきたSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬は、単剤使用では低血糖リスクが低く、減量効果も持ち合わせた糖尿病治療薬である。一部のSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬

が、糖尿病患者の3-point MACE(心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中)の発生率を抑制する事が海外の大規模試験で次々と示されるようになった⁵⁾。これを受けADA(米国糖尿病学会)とEASD(欧州糖尿病学会)は、動脈硬化性心血管疾患を有する糖尿病患者への両薬剤の積極的使用を推奨している⁶⁾。両薬剤の抗動脈硬化作用は、低血糖や体重増加の回避、また報告のある血管内皮機能の改善効果を介した可能性があるものの、その機序はまだ不明な点も多い。

糖尿病の脂質代謝異常

脂質異常は糖尿病に高頻度に合併するが、日本人2型糖尿病を対象としたJDSCのサブ解析からLDL-C及びTGが有意な冠動脈疾患の危険因子であることが示されている(図2)⁷⁾。我が国の糖尿病の大多数を占める2型糖尿病では、高LDL-C血症、高TG血症、低HDL-C血症といった脂質の量的異常に、レムナントの増加、small-dense LDLの増加といった質的異常も合併する事が多い(図3)。また、食後高脂血症が多く見られるのも特徴である。2型糖尿病(特に肥満例)では、インスリン抵抗性により脂肪組織でのホルモン感受性リパーゼ(HSL)の活性が亢進し、血中の遊離脂肪酸が増加する。増加した遊離脂肪酸は肝臓に流入し、VLDLの合成が亢進する。インスリン抵抗性はリポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase : LPL)の活性を低下させVLDLの代謝障害を引き起こし、さらなるVLDLの増加をもたらす。VLDLの代謝障害はHDLの低下も引き起こす。また、LDL受容体活性の低下や食事中的コレステロール吸収に関わる小腸コレステロールトランスポーター(Niemann-Pick C1 Like 1 : NPC1L1)増加によるLDL-Cの増加もみられる。一方、1型糖尿病では、インスリンの絶対的不足によりリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が低下して小腸由来のカイロミクロン(CM)が増加するI型高脂血症、またはCMに肝臓由来のVLDLも増加するIV型高脂血症を発症する例がある。特に、糖尿病性ケトアシドーシスを発症すると血清トリグリセライド(TG)が





1,000mg/dL 以上となって急性膵炎を来すことがある。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で糖尿病患者への脂質管理は、LDL-Cは一次予防120mg/dL 未満、冠動脈疾患の既往のある例の二次予防100mg/dL 未満、TGは150mg/dL未満、HDL-Cは40mg/dL以上を目標とすることが推奨されている⁸⁾。血糖管理と同時に実施される食事療法と運動療法が優先されるが、改善が目標に到達しない場合は薬物療法を併用する。糖尿病患者へのスタチンによるLDL-C低下療法は、非糖尿病患者と同程度まで冠動脈疾患死亡、心血管疾患発症、脳梗塞発症の各リスクを大きく減少させた⁹⁾。また、NPC1L1阻害薬エゼチミブをスタチンに併用したIMPROVE-ITでは、エゼチミブの併用でLDL-Cを94mg/dLから54mg/dLまで低下させ、急性冠症候群発症の間もない糖尿病患者の動脈硬化複合エンドポイントの発症を14.4%低下させた¹⁰⁾。しかし、スタチンの最大用量を投与してLDL-Cを低下させても冠動脈疾患の発症予防は完全には抑えられない残余リスク(residual risk)のある群が存在し、TG高値を伴う糖尿病患者に多く見られる。これに介在すると考えられるsmall-dense LDL、酸化LDL、レムナントといった動脈硬化惹起性リポ蛋白を捕捉する指標としてnon-HDLコレステロールやアポBなどのパラメーターは有用である。フィブラート系薬剤はTG低下とともにレムナントなどを減らす効果があるが、FIELDやACCORDのサブ解析で心血管イベント発症リスクが有意に抑制される可能性が示されている^{11), 12)}。さらに、新しいタイプのフィブラートでPPAR α の選択的モジュレーターであるペマフィブラートは肝機能や血清クレアチニンへの影響が少ないとされ、2型糖尿病にも見られるレムナント様粒子コレステロールの上昇を伴う食後高脂血症の改善にも有効である。現在糖尿病患者でのLDL-C低下後の残余リスクに対する効果を見るPROMINENT試験が進行中である¹³⁾。また、スタチン投与中の高コレステロール血症を合併する日本人糖尿病患者へのEPAの併用によって(JELIS)、冠動脈イベント発症が有意に抑制された¹⁴⁾。従って、糖尿病

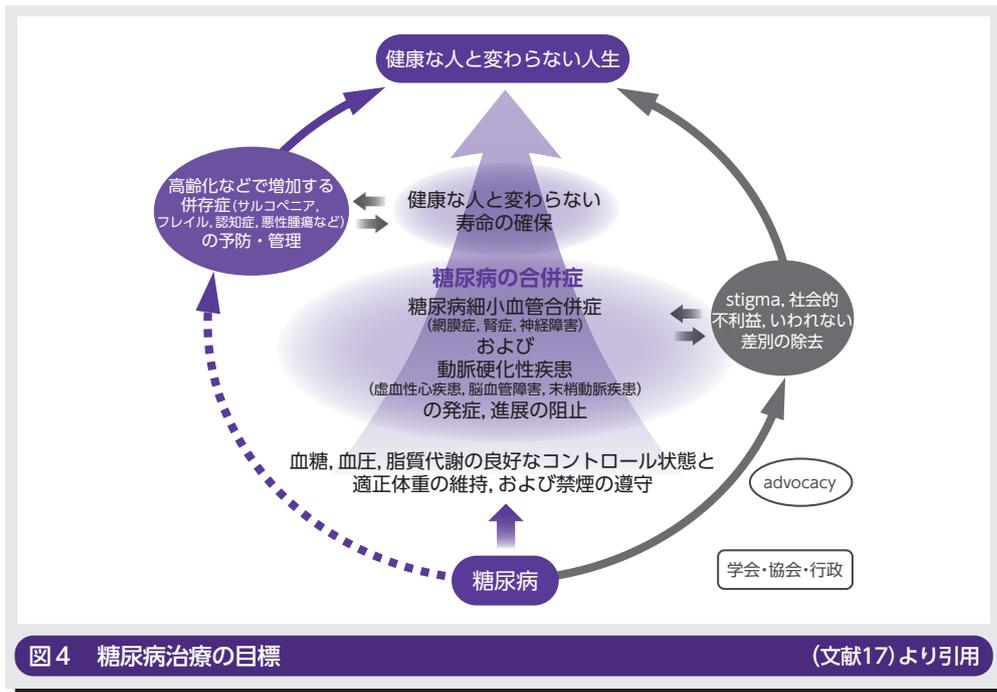
患者の脂質異常では、LDL-Cのみならずそれ以外の動脈硬化惹起性リポ蛋白の管理も重要である。

糖尿病の動脈硬化性疾患予防における包括的管理

糖尿病患者での動脈硬化性疾患の予防には、血糖や脂質のコントロールのみならず他のリスク(高血圧や喫煙など)を包括的に管理することが有効であることがSteno-2試験や我が国のJ-DOIT3試験で明らかになっている^{15), 16)}。特に、内臓脂肪が蓄積したメタボリックシンドローム型の2型糖尿病に対しては、減量を考慮したアプローチが欠かせない。また、動脈硬化性疾患の早期発見のためには、症状などの問診や頸動脈エコーや脈波伝播速度(PWV)などの画像・生理機能検査の活用も有効である。これら生活習慣病指導を含む動脈硬化性疾患の包括的管理・指導の推進のためには、医師とパラメディカルスタッフが連携して診療にあたる必要がある。糖尿病療養指導にあたるパラメディカルである日本糖尿病療養指導士(CDEJ)の他、動脈硬化性循環器疾患の療養にあたるエキスパートとしての高血圧・循環器予防療養指導士の認定制度が日本動脈硬化学会、日本高血圧学会、日本心臓病学会、日本循環器病予防学会の4学会の共催で2015年より始められている。

おわりに

糖尿病の治療の目標は、健康な人と変わらない寿命の確保、さらに健康な人と変わらない人生を送ることである(図4)¹⁷⁾。そのためにも糖尿病合併症、特に本稿でも述べた動脈硬化性疾患の発症、進展を阻止することが重要である。個々の患者の身体活動量、年齢と特徴・健康状態(認知機能・ADL)は様々である。食事、運動療法を基本としつつ、薬物療法については近年の新規糖尿病・脂質異常症治療薬を含めた薬剤の特徴を十分理解し、大血管障害防止を見据えた適切な薬物療法を選択することが求めら



れる。

参考文献

- 1) Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al : Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9):715-725.
- 2) Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al : Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110(3):267-278.
- 3) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339(4):229-234.
- 4) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al : Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation.* 2013;128(11):1198-1205.
- 5) Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, et al : SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet.* 2021;398(10296):262-276.
- 6) Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S1-S232.
- 7) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al : Japan Diabetes Complications Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3448-3456.
- 8) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版
- 9) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364 (9435):685-696.
- 10) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al : Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397.
- 11) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861.
- 12) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al : Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-1574.
- 13) Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR α Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(1):5.
- 14) Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H, et al : Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: Sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis.* 2009;206(2):535-539.
- 15) Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-393.
- 16) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al : Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):951-964.
- 17) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2020-2021. 東京: 文光堂. 2020:31.

1. はじめに

人工知能(Artificial Intelligence: AI)とは人間の持つ知的な能力(知能)を機械的に作り出そうとする研究分野とされる。AIの歴史では、現在に至るまで3回のブームを繰り返しているが、2013年頃から現在に至るまで続いている第3次AIブームは機械学習の時代と言われ、その核心的な技術は深層学習である(図1)。機械学習はAIの一分野であり、機械学習の父といわれるSamuellによれば、「明示的にプログラムをしなくても学習する能力をコンピュータに与える研究分野」とされている。深層学習は機械学習の一手法であるが、深層学習が従来の機械学習と決定的に異なるのは、深層学習以前の機械学習においては対象を認識するための画像特徴量の設計を人間の側でおこなう必要があるのに対して、深層学習ではコンピュータ側で自動的に画像特徴抽出がおこなわれる点である。このような特徴量の設計は開発者にとりAIの性能を決定する重要な作業であるが、同

時にAI開発における最大のボトルネックであり、深層学習によりこれが解消されたことは画期的なブレイクスルーであった(図2)。

2. AI画像診断の現状

コンピュータを用いた放射線科医に対する画像診断の支援に関して、コンピュータ支援診断(Computer-aided Diagnosis: CAD)の研究開発がおこなわれてきた。CADは胸部単純X線写真やCTなどの画像診断において病変を定量的に評価した結果を医師にセカンド・オピニオンとして提示する役割を果たすものとして提案された。最近のCADでは、深層学習を用いることが一般的であり、従来手法ではCADの開発が困難な疾患に対しても、短期間で開発が可能となってきている。深層学習などのAIを用いたCADをAI-CADと称しているが、最近最も注目されたAI-CADとしては、世界中でパンデミックを引き起こして大問題となっている新型コロナウイルス(COVID-19)肺炎の画像診断に対するCADがある。現在でも研究開発

AI 画像診断の現状と展望

が広くおこなわれており、高い診断精度が報告されている¹⁾が、その臨床利用の是非に関する評価はまだ確定していない²⁾。

3. AI画像診断の展望

現在のAIの課題として、診断に至る過程がブラックボックスであることがあげられ、AIの推論過程をホワイトボックス化する「説明可能なAI」(Explainable AI: XAI)が研究されている³⁾。特に医療の場合は、AIの診断や治

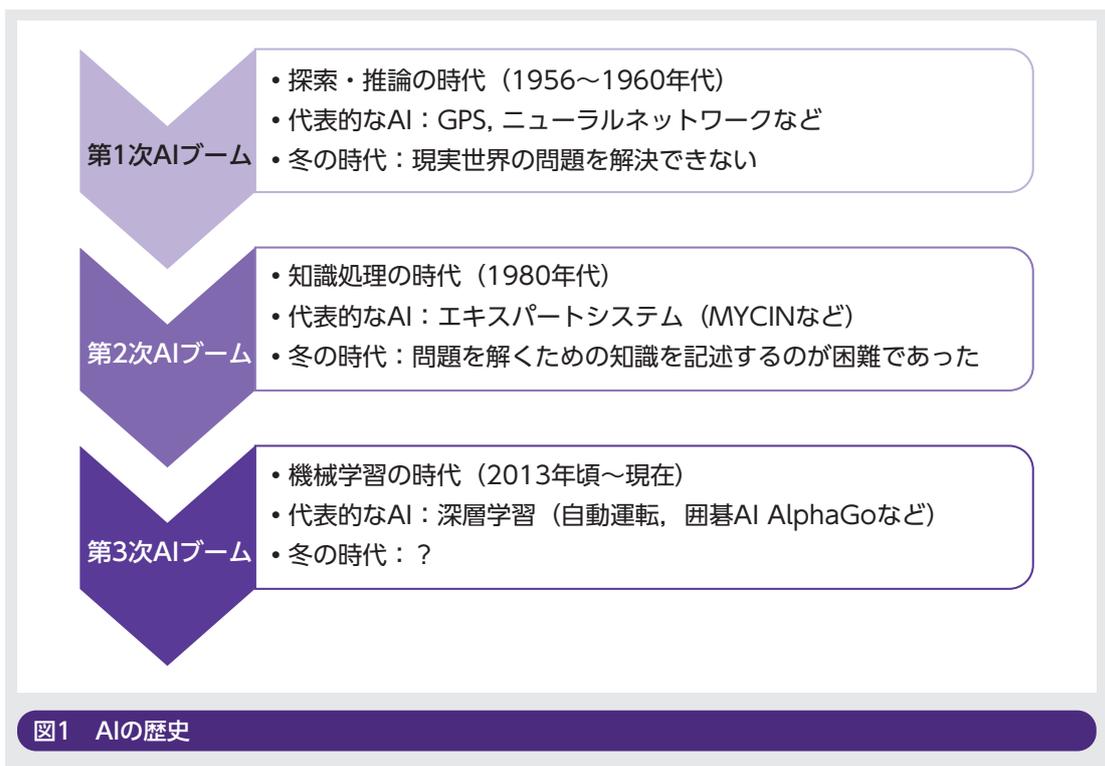


図1 AIの歴史

大阪大学大学院医学系研究科
人工知能画像診断学共同研究
講座特任教授

木戸 尚治

きど しょうじ/1988年大阪大学医学部医学科卒業。1992年同大学院医学研究科博士課程修了。同附属病院、八尾市立病院、西宮市立中央病院、大阪府立成人病センター勤務。1999年山口大学工学部知能情報システム工学科教授。2006年同大学院医学系研究科応用医工学系学域教授。2016年同大学院創成科学研究科(工学系学域)知能情報工学分野教授。2019年より現職。



療の根拠を医師や患者に説明できなければ、実際に臨床で用いることは困難である。AIの判断根拠を示す手法のひとつに注目部位の可視化があるが、その代表的な手法としてGradient-weighted Class Activation Mapping(Grad-CAM)⁴⁾などがある。また、近年では病気の診断に対する遺伝子情報などの解明が進み、患者ごとの最適な治療法を選択する個別化医療(Personalized Medicine)が注目されている。その流れを受けて放射線医学領域においてはRadiomicsやRadiogenomicsの研究が活発である。

Radiomicsとは放射線医学における多様で大量な情報を統合的に用いて質の高い画像診断を目指そうとする学問分野であり、Radiogenomicsはさらに「genome」の情報までも解析対象として、医用画像における形態や機能情報と遺伝子情報発現の関係を明らかにすることを目指している。例えば、肺癌のRadiomics解析においては、CT画像から肺癌領域を抽出し、濃度、形状、テクスチャ、ウェーブレットなどの画像情報の抽出をおこない、臨床情報などと統合してRadiomics特徴、さらに遺伝子情報も統合してRadiogenomics特徴を作成してより質の高い診断を目指そうとしている⁵⁾。

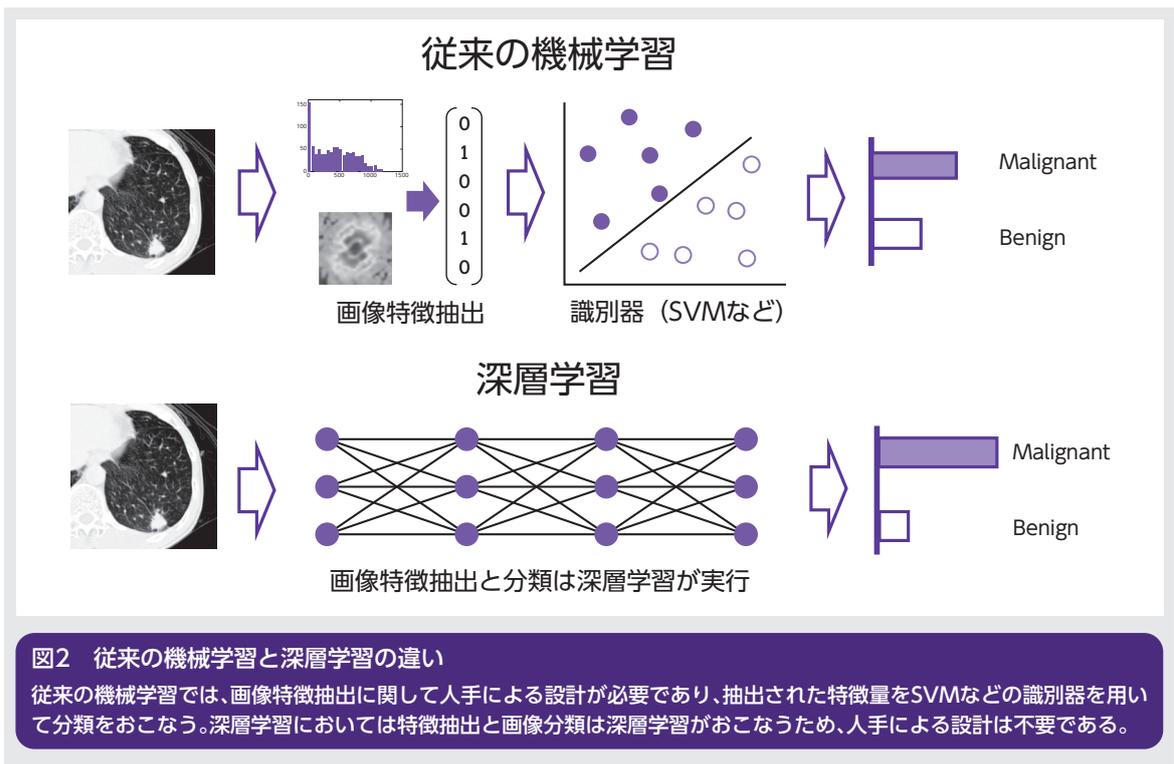
4. おわりに

現在、世界中で大流行しているCOVID-19に対しては、非常に多くの医療画像AI関連の論文や製品が発表されているが、医療現場への導入では十分な成果をあげることができていない。放射線科医は、このようなAIの技術面と社会面での実装のギャップを埋めるた

めに積極的な役割を果たす必要があると考えられ、そのためにAIのリテラシーを身につけて、画像を含む様々な医療データ分析能力を高めていくことが期待されている。

参考文献

- 1) Islam MM, Poly TN, Alsinglawi B, et al : A State-of-the-Art Survey on Artificial Intelligence to Fight COVID-19. J Clin Med. 2021;10(9):1961.
- 2) Roberts M, Driggs D, Thorpe M, et al : Common pitfalls and recommendations for using machine learning to detect and prognosticate for COVID-19 using chest radiographs and CT scans. Nat Mach Intell. 2021;3(3):199-217.
- 3) Explainable Artificial Intelligence 2021. <https://www.darpa.mil/program/explainable-artificial-intelligence>
- 4) Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, et al : Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization. Proc IEEE Int Conf Comput Vis. 2017;618-626.
- 5) Aerts HJWLWL, Velazquez ER, Leijenaar RTHH, et al : Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nat Commun. 2014;5(1):1-9.



切除不能または転移を有する肝臓癌に対するDonafenib対Sorafenibの第一選択治療比較試験：無作為割り付けオープンラベル第Ⅱ-Ⅲ相試験

Donafenib Versus Sorafenib in First-line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-labeled, Parallel-Controlled Phase II-III Trial.

Qin S, Bi F, Gu S, et al: J Clin Oncol. 2021;39(27):3002-3011.

■背景

肝臓癌は、世界的に見ても多いがんの一つであるが、中国では特に多い。進行癌で診断されると生命予後は通常6-8ヶ月間である。肝臓癌に対する抗がん剤治療では、sorafenib, levantinib, またはoxaliplatinを含む併用抗がん剤治療のみが中国では第一選択治療として承認されている。sorafenibはこれまでに世界的には全生存期間中央値が10.7-14.7ヶ月間、中国やアジアでは6.5-11.4ヶ月間である。また最近IMbrave150試験では、atezolizumab, bevacizumabの併用で、sorafenibに対して生存期間で優位性を示した。また2018REFLECT試験ではlevantinibがsorafenibに対して、非劣性を示したが、優位性は示せなかった。sorafenibには手足症候群と言われる皮膚有害事象や下痢があるので、さらに有効な治療は必要である。donafenibは低分子マルチキナーゼ阻害剤であり、主に血管内皮細胞増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、種々のRafキナーゼ活性を阻害することにより腫瘍細胞増殖と血管新生を抑制する。

■方法

病理学的または細胞診断学的に診断された切除不能または転移を有する肝臓癌で、1個以上のRECIST1.1で測定可能な病変を有し、Child-Pugh肝臓機能スコアで7以上、ECOG PS0-1、肝臓癌に対する抗がん剤治療を受けていない患者を対象とした。登録患者はdonafenib 0.2g×2/日、またはsorafenib 0.4g×2/日のどちらかに1:1に割り付けられ、層別化因子としては、

AFP400以上の有無、肝臓癌に対する局所療法の有無、肝臓癌のステージ、門脈浸潤の有無、肝臓外転移の有無をみる。症状の増悪や、重篤または許容できない有害事象の発生、コンプライアンスの低下による2週間を超える治療の遅延などが起こった場合には、治療は中断された。安全性は4週間毎、画像診断では8週間毎に評価した。

■試験デザイン

37施設で、無作為、割り付け、sorafenibを対照とした第Ⅱ-Ⅲ相試験である。プライマリエンドポイントは全生存期間で、非劣性試験である。

■結果

2016年3月から2018年4月まで、1,075例がスクリーニングされて、668例が登録された。最終的に解析可能であったのは、659例でdonafenib群328例、sorafenib群331例であった。両群はよくバランスされていた。don-

afenib群は、sorafenib群に比較して、全生存期間で有意に延長し、10.3ヶ月から12.1ヶ月間、HRは0.831で有意であった(P=0.0245)。この結果は、非劣性と優越性の両方の仮説が成立することを示した。18ヶ月時での生存率は、sorafenib群28.1%に対して、donafenib群35.4%であった(P=0.0460)。エンドポイントではないが、無増悪期間(PFS)の中央値はほぼ同じで、有意差はなかった。またCTC-AE version4.0で評価した有害事象では、sorafenibよりもdonafenibでは重篤な有害事象の頻度が少なく、grade3以上の有害事象でもsorafenib群67%に対して、donafenib群57%、投薬中止や延期に至る有害事象も42%対30%と優れていた。以上からdonafenibがsorafenibに比較して、生存期間の延長だけでなく、有害事象の頻度が少ないことから優れた治療と考えられる。

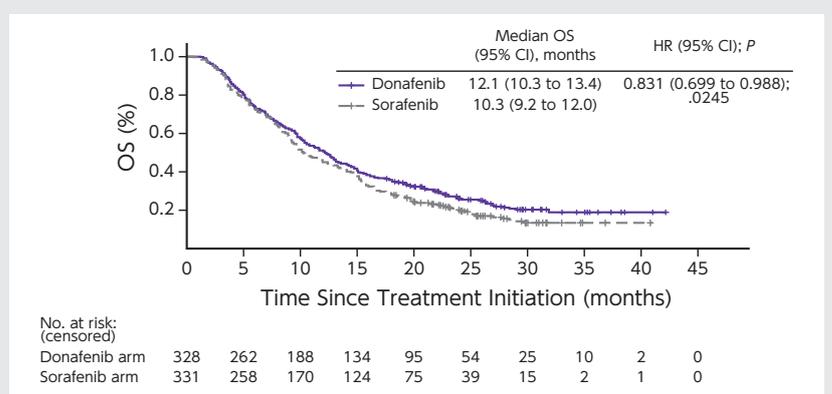


図 全症例での全生存期間におけるKaplan-Meier曲線

DonafenibがSorafenibよりも優れた成績を示した。

解説

肝臓癌で切除不能または転移を有する例での抗がん剤治療に新たな選択が追加され、donafenibはsorafenibよりも薬理的に安定性が高く、毒性が弱く、血漿および腫瘍での暴露濃度を高くできるため、安全で、奏効が改善されたと考えられる。

BRCA1, BRCA2またはPALB2変異を有する白金を含む抗がん剤治療感受性のある進行膵臓癌例でのRucaparib維持療法の第II相試験

Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in *BRCA1*, *BRCA2*, or *PALB2*.

Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al: J Clin Oncol.2021;39(22):2497-2505.

■背景

相同組換えDNA修復が欠損しているがんは、2重鎖DNAの修復を障害する薬剤に対して感受性を有している。膵臓癌においても、このような遺伝子変異を有する症例は、白金を含む治療に対して感受性があり、olaparibというポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤(PARPi)がBRCA1, BRCA2変異を有する膵臓癌において承認されている。これらの遺伝子変異を有する乳癌や卵巣癌、前立腺癌でもolaparibは試験が行われているが、膵臓癌では、さらに有効な治療薬が必要である。

■方法

登録対象は、18歳以上の局所進行性または転移性の膵臓癌(神経内分泌系は除外)で、BRCA1/BRCA2/PALB2の遺伝子変異があり、白金を含む抗がん剤治療に感受性のある患者。ECOG PS 0-1、また、少なくとも12週間以上の平均余命が必要であった。前治療としてPARP阻害剤を受けていない例である。

■試験デザイン

オープンラベル、単群、第II相試験である。ペンシルベニア大学Abramsonがんセンターで行われた。28日間を1サイクルとしてrucaparib単剤で600mgを1日2回経口投与し、増悪または許容できない毒性が出現した場合には、投与を中止した。プライマリエンドポイントは無増悪期間(PFS)であり、RECIST1.1を用いた。セカンダリエン

ドポイントは、全奏効率、奏効期間、全生存期間、有害事象であり、CTCAE4.1を用いて評価した。画像による評価は8週間毎、患者は元々4週ごとに検査されるが、少なくとも12サイクルを終えている患者については、研究室での4週ごとの評価を条件に、4週ごとでなくて8週ごとでもよい、というプロトコルに後に改められた。

■結果

2017年9月から2019年10月までに、46例が登録され、4例が評価不能になり、42例が評価された。内訳では、germlineでは27例(64.2%)がBRCA2、7例(16.6%)がBRCA1、6例(14.2%)

がPALB2変異であり、somatic PVでは、2例(4.7%)がBRCA2、病理では、40例が腺癌、腺房腺癌、扁平上皮癌が各1例ずつであった。36例には測定可能病変があり、40例は転移あり。36例は16週間以上、白金を含む抗がん剤治療を受けている。PFS中央値は13.1ヶ月間、全奏効率は41.7%、奏効期間の中央値は17.3ヶ月間であった。有害事象では、貧血、悪心、肝臓機能障害、全身倦怠感、血小板減少、味覚障害がある。ただ多くはgrade1,2であり、grade3以上では貧血、全身倦怠感、血小板減少、肝臓機能障害、悪心、嘔吐を稀に認めた。

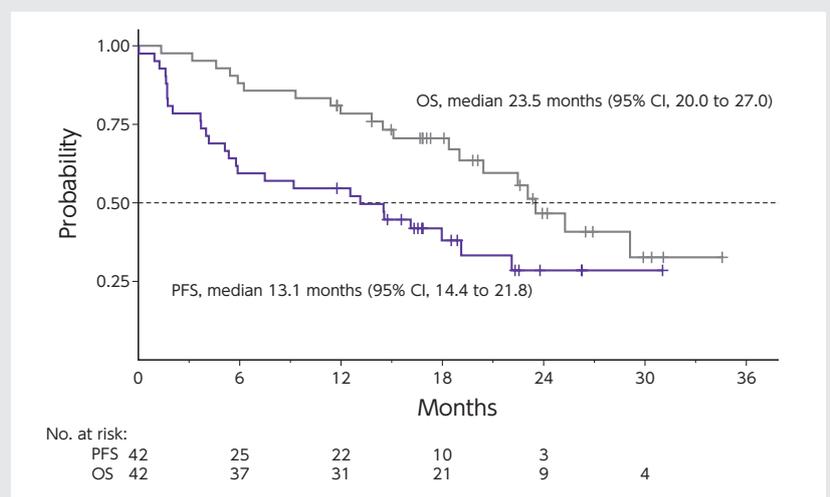


図 PFS(無増悪期間)とOS(全生存期間)を示すKaplan-Meier曲線

PFSは中央値13.1ヶ月、OS中央値は23.5ヶ月であった。

解説

膵臓癌では予後不良であり、十分な抗がん剤治療はなかったが、BRCA1, BRCA2, PALB2変異のある進行性膵臓癌患者に対するPARP阻害剤rucaparibの維持療法としての有効性が示された。PFS(無増悪生存期間)は13.1ヶ月、OS(全生存期間)は23.5ヶ月であり、rucaparibの維持療法により奏効が得られた。全奏効率は41.7%で3例は完全奏効であった。この結果はこれまでの報告されたPOLO試験とは異なる結果であるが、POLOでは白金を含む治療に対して抵抗性の例も含まれていたからかもしれない。また推測ではあるが、BRCA1変異例はBRCA2変異例に比較すると、腫瘍径が大きく、奏効率が低かったのはそのための可能性もある。病理上、扁平上皮癌例も奏効した。

厚生労働省が医薬品産業ビジョン2021 を策定

創薬国であり続ける 厚生労働省が「医薬品産業ビジョン」を改定

厚生労働省は8年ぶりに「医薬品産業ビジョン」を改定した。医薬品産業は、治療薬やワクチンを通じ「国民の健康寿命の延伸」をもたらすだけでなく、消費活動や労働参加などを促し、「経済活動を支えている」と強調。「世界有数の創薬国であり続ける」ことの重要性を説き、産業振興を進める意義をアピールした。一方、イノベーションの評価と国民皆保険の持続性を両立するため、特許切れを迎えた先発品に代わる、後発医薬品(GE)の使用促進を進めていくとした。

更なるGE使用促進にも言及 「バイオシミラーの普及を」

新たな産業ビジョンでは、ゲノム等の遺伝子技術活用による創薬、デジタルヘルスの登場、新型コロナウイルス感染症を踏まえたワクチン・治療薬への関心の高まりなど、環境の変化に対応。「革新的創薬」「GE」「医薬品流通」の主要テーマに、「経済安全保障」の視点も加えた。

まず「革新的創薬」では、遺伝子レベルの研究や高分子化など「複雑性」が増し、投資リスクが増大しているとして、予算・税制、その他環境整備などの公的支援、外部資金、共同研究開発の重要性が増しているとして明記した。さらに研究開発を支えるため、ゲノムなどの医療情報基盤の整備と利活用を促すため、国主導での体制整備や利活用促進を迅速に行う必要性にも言及した。新型コロナウイルスワクチンでは、アカデミアやベンチャーのシーズを開発につなげて成功した事例が増加しているとし、他業種連携による創薬や、ベンチャー企業への投資・M&Aなども、革新的創薬の有効手段とした。

「GE」は、製造販売業者による不正、品質問題などの課題が顕在化したと指摘。まず「製造所の実態を把握し、適切なGQPで製品が製造されているかを管理監督できるもののみが、製造販売業者となるべき」と引き締めた。一方で、限られた医療保険財源を有効活

用する観点から、さらなるGEの使用促進の必要性にも言及した。

2020年9月の段階でGEの使用割合(数量ベース)が約8割に達しているが、ビジョンでは、「先行バイオ医薬品と同等・同質で経済性優位性もあるバイオシミラー(BS)」の推進策が必要と指摘。先行バイオ医薬品からの置き換えについて、「製剤ごとにばらつきがあり、化成品ほどは使用が進んでいない」との問題意識を示し、「フォーミュラの活用、BS処方時の診療報酬上の評価、BSの特性を踏まえた新たな目標の設定やBSは先行バイオ医薬品と有効性・安全性が同等であること等の周知・広報などを行う」とした。

厚生労働省は、BSの使用促進に向けた目標について、承認済みのBSは16品目(9月28日現在)にとどまることから、「数量ベース〇割」と示すことは時期尚早と判断。医療費適正化の視点を踏まえた指標を、業界と相談しながら策定していく考えだ。

「医薬品流通」では、全品総値取引など、長年の不適切な商慣行が改善していないと指摘。個々の医薬品の価値に基づく納入額の提示、単品単価交渉の促進などを求めた。「経済安全保障」では、緊急時を含めた平時からの安定供給の備えが必須と強調。緊急時の医薬品の安定供給のほか、新型コロナウイルス感染症の蔓延を受けて顕在化した「ワクチン・感染症治療薬産業の育成」に向けて、収益や投資回収が見込みづらいという課題解決に取り組む必要があるとした。

官民対話を続け、ビジョン進捗をフォローアップ

厚生労働省は今後、官民対話などの機会を通じて、「グローバル売上高上位100品目に占める日本起源医薬品の数」「バイオ医薬品の国内外における製造力」など、「重要業績評価指標」を設定。産業ビジョンをフォローアップする方針だ。

【関連ホームページ】

● <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/000831973.pdf>

表 後発医薬品・バイオシミラーへの置き換えによる医療費適正効果額の推計

(単位: 億円)

	H17年度	H19年度	H21年度	H23年度	H25年度	H27年度	H29年度	H30年度	R元年度	R2年度
後発医薬品	2,117	2,484	3,530	4,087	5,500	9,412	12,991	13,987	16,166	18,619
バイオシミラー	-	-	-	-	-	-	87	146	226	418

(出典) 厚生労働省「医薬品価格調査」