

スキルス胃がんの最近の知見

国立がん研究センター中央病院消化管内科長

朴 成 和

(聞き手 山内俊一)

スキルス胃がんの最近の知見について、免疫療法（チェックポイント阻害薬等）も含めて教示ください。

56歳女性、約1年半前に胃の不快感のため、近医にて上部内視鏡検査で慢性胃炎といわれ、ピロリ菌陽性のため除菌療法を施行し成功しました。

しかし、その後も胃症状の改善なく、プロトンポンプ阻害薬ほかでも奏効しませんでした。タール便出現のため、病院紹介にて上記疾患を指摘され、リンパ節転移、腹膜播種、多発骨転移も認められました。

<大阪府開業医>

山内 スキルス胃がんというのは、昔から名前としてはよく知られているのですが、これは俗称なのでしょうか。それとも、胃がんの中の一つのタイプなのでしょうか。

朴 取扱規約の中ではタイプ4というほうが正確だと思います。ただし、スキルス胃がんという言葉は論文などでも十分通用する言葉遣いですので、正式な名称だと考えていただいてもいいと思います。

山内 といいますと、どちらかというところとステージが絡むということでしょうか。

朴 スキルス胃がんと名前がつくのは、ある程度進行がんになってからです。スキルス胃がんでは、がん細胞が塊をつくるというよりは、胃壁など、組織などにしみ込んでいくように進行していき、胃が厚く硬くなってくる。そうなった姿の最終形を、スキルス胃がんといいますので、早期胃がんにスキルス胃がんという言葉を使うと、それは矛盾した言葉遣いになると理解いただければと思います。

山内 スキルス胃がんに発展するタイプの、例えば異型細胞ですか、そういったものはないと考えてよいのでし

ようか。

朴 スキルス胃がんの早期の形はどういうものかという質問には、答えがありません。スキルス胃がんでは、印環細胞がん (signet ring cell carcinoma) が比較的頻度として高いのですけれども、すべてのsignet ring cell carcinomaがスキルス胃がんになるわけでもありませんので、これもスキルス胃がんの一つの特徴と考えていただければと思います。

山内 現時点では少なくとも臨床的な結果で診断されていると考えてよいのですね。

朴 ある程度進んだものをスキルス胃がんといっています。

山内 スキルス胃がんというと、昔から非常に診断が難しい、特に内視鏡ではわかりにくいといわれてきたのですが、このあたりに関してはいかがでしょう。

朴 今話しましたように、塊をつくらず、胃壁に浸潤していきますので、ある程度胃が硬くなって、もしくは狭くなってきたりしないと見つけにくいということがあります。ほかのタイプのがんのように、もりもり盛り上がってきたり、もしくは潰瘍をつくったりすれば見つけやすいのですが、スキルス胃がんはじわじわしみ込んでいくような感じに進んでいくので、そういう意味では見つけにくいがんの一つだと思います。

山内 診断が非常に難しい。すぐに進行している。こうなってしまうと、治療も当然難しいだろうと思いますが、実際、手術成績などもよくはないのでしょうか。

朴 まずはスキルス胃がんが胃カメラなどで見つかったとき、もうすでに腹膜転移を伴っている方が多く、切除不能だといわれる方が半分ぐらいいらっしゃいます。無事に手術できたとしても、すでにあちこちががんが飛んでいることも多いですから、普通の胃がんですと、5年生存率が、進行がんでも60~70%の成績が得られている中で、スキルス胃がんの方ですと、手術ができたとしても、5年生存率が20%ぐらい。非常に予後の悪いがんです。

山内 そこで、補助療法といいますか、ほかの治療法もたくさん出てくるのでしょうか、まず放射線療法は消化管系に関してはいま一つの成績のことが多いようですが、このスキルス胃がんに対しても、やはりそうなのでしょうか。

朴 胃に限局していましたら、放射線治療を選択するよりは手術を選択しますので、転移しているスキルス胃がんに対しては、今言いましたように、腹膜転移でおなか全体にがん細胞が広がっていると、腸全体に、腹腔全体に、放射線を当てることは不可能です。

山内 抗がん剤に関してはいかがでしょうか。

朴 切除不能胃がんという中で、スキルス胃がんが特別扱いされているわけではありません。一般的にはほかのがんと同じように、今、フッ化ピリミジンとプラチナ製剤の併用療法が第一選択薬になっています。

山内 あくまで進行がんの一つとして通常の抗がん剤が使われるわけで、特別なものはないとみてよいですね。

朴 はい。

山内 免疫療法が今回の話題の一つなのですが、まず免疫療法について簡単に解説願えますか。

朴 従来、免疫療法といいますと、リンパ球を輸注したり、IL-2 で刺激したラック療法などが一時期とても有名になったのですが、それはいずれも免疫のアクセルを踏む治療法です。一方、免疫チェックポイント阻害薬は免疫を抑制するブレーキを外す薬で、抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体などが最近いろいろながん種で開発されてきています。

山内 結局、免疫のアクセルを踏む感じになりますね。

朴 ブレーキを外すのですからね。

山内 実際に最初に使われたのは有名な悪性黒色腫なのでしょうか。

朴 抗PD-1抗体は、4期の悪性黒色腫における5年生存率が30%前後との報告が出てきました。これは、かつ

ての治療成績からすると夢のような話だったのですが、今現在、胃がんに関しても免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験が進められていて、早期の臨床試験ではかなり期待が持てるという結果が得られています。今、第Ⅲ相試験が進んでいる最中です。

山内 まだその結果は出てきていない状況ですか。

朴 はい。最も早いものでも今年度中に出てくればいいくらいだと聞いています。

山内 今まで経験的なかたちで行われていたということはないのですね。

朴 最近、抗がん剤の保険適用外使用はたいへん厳しくなっていますので、企業主導の新薬開発の治験というかたちで、我々も臨床試験に参加させていただいています。

山内 そうしますと、経験的ないろいろな知見に関しても、残念ながらあまり多くはないのですね。

朴 はい。先ほど申し上げましたように、論文になったり、学会発表になっているレベルのものとしては、数十例規模のものが出てきているのみで、数百例という規模の臨床試験の結果はこれから出てくると思います。

山内 もう少し広く見た場合、例えばこういった系統のがんにはわりに効くとか効かないなどといった情報はあるのででしょうか。

朴 PD-1受容体と結合するPDL-1

という蛋白質があるのですが、PDL-1が発現しているがんのほうが免疫チェックポイント阻害薬が効きやすいということが、いろいろながん種で報告されつつあります。ただし、発現していないがんの方でも多少の効果がありますので、すべてのがん種においてPDL-1の発現の有無で免疫チェックポイント阻害薬を使い分けるところまでは、まだまだ至っていないのが現状です。

山内 まだこれらに関して何かマーカーなり、細胞形として知られたものはないということでしょうか。

朴 細胞の形としてはいいですね。分子レベルのマーカーをいろいろ探索している段階です。

肺がんでは、PDL-1が高発現している肺がんの方で、従来の抗がん剤に比べて成績が良好であったという結果がつい最近報告されました。ただし、発現している人にはとても効くのですが、発現していない人に効くこともありますので、そういう意味では

PDL-1だけで使う使わないの判断は難しく、発現していない方でも効く可能性があるのに「やめておきましょう」とはなかなか言えないですね。

山内 最後に、抗がん剤との併用療法に関しての、先生の考えをお聞かせ願いたいのですが。

朴 抗がん剤自体が免疫抑制的に働きますし、吐き気どめなどで免疫を抑制する作用をもつステロイドを大量に使うことがありますので、こういう免疫チェックポイント阻害薬との併用がうまくいくかどうかはとても心配されているところです。現在、それについても、抗がん剤をベースに、免疫チェックポイント阻害薬のオン・オフの比較試験が進行しています。もちろん効いてほしいという期待感はあるのですが。

山内 いずれにしても、間もなく発表される臨床試験の最終成績が一刻も早く待たれる状況ですね。ありがとうございました。