Ⅱ Beyond Precision：高精度放射線治療のさらなる展開

4. 免疫放射線治療の現状および将来展望

野村　基雄　京都大学医学部附属病院腫瘍内科／京都大学大学院医学研究科頭頸部腫瘍先進治療学講座

放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の併用は，照射野内病変の制御に加え，照射野外病変にも効果が及ぶ，いわゆるアブスコパル効果を介した治療戦略として注目されてきた。放射線照射は，腫瘍細胞の免疫原性細胞死を誘導し，腫瘍抗原の放出および自然免疫の活性化を介して，いわばin situ vaccinationとしてICIとの相乗効果をもたらしうることが基礎的検討で報告されている。本稿では，第39回高精度放射線外部照射部会学術大会シンポジウム「Beyond Precision：高精度放射線治療のさらなる展開」における筆者の講演内容に基づき，悪性黒色腫における免疫放射線治療の経験，および食道扁平上皮癌における化学放射線療法（CRT）とICIの併用に関する検討を中心に，免疫放射線治療の現状と今後の展望について概説する。

悪性黒色腫における ニボルマブ＋放射線治療の検討

遠隔転移を有する悪性腫瘍に対し，ICI治療で奏効が得られない場合，既存の化学療法や，症状を有する骨転移・脳転移などへの緩和的放射線治療が選択されることが多い。われわれは，performance statusが良好で患者の希望があり，かつ既存の化学療法（殺細胞性薬剤など）に有効な薬剤が乏しい場合（*BRAF*遺伝子変異のない悪性黒色腫など），すなわち自然免疫が十分に活性化されていないと想定される状況を念頭に，ICIに放射線治療を併用する治療を実施してきた。ニボルマブまたはペムブロリズマブによる治療後に増悪した切除不能悪性黒色腫患者を対象に，ニボルマブと放射線治療を併用した10例を後方視的に検討した[1]。奏効割合は全体で50%，照射野内病変では80%であったのに対し，照射野外病変では0%であった。病勢制御率は全体で60%，照射野内で100%，照射野外で60%であった。照射野内の病勢制御は良好であった一方，照射野外での奏効，すなわちアブスコパル効果は本検討では認められなかった。

アブスコパル効果を効果的に誘導する因子が欠如していた可能性を考え，マウスモデルでの検討を行い，高線量での照射，および可能なかぎり大きな体積を有する腫瘍への照射がアブスコパル効果と関連していた[2]。この結果を踏まえ，先ほどの後方視的検討において解析を行った結果，全病変体積に占める照射病変の割合（target lesion ratio：照射病変／全病変）が50%以上の症例で病勢制御が良好である傾向が観察された[1]。

粘膜黒色腫に対する 第Ⅱ相試験

上記の知見を踏まえ，切除不能または転移を有する粘膜黒色腫を対象とした，ニボルマブ単剤の多施設共同単群第Ⅱ相試験[3]とニボルマブ＋放射線治療（25Gy/5分割）の多施設共同単群第Ⅱ相試験[4]の結果を提示する（**表1**）。奏効割合はニボルマブ単剤群で23.5%であったのに対し，ニボルマブ＋放射線治療群では41.2%であった。病勢制御割合はニボルマブ単剤群52.9%に対し，ニボルマブ＋放射線治療群は64.7%であった。放射線治療の併用により，奏効割合および病勢制御割合の上乗せが観察された。先行研究で検討されたtarget lesion ratioが50%以上の症例で奏効割合が良好であることが確認された。

食道扁平上皮癌における 標準治療とICI併用の 位置づけ

切除可能な食道扁平上皮癌（cT1N1-3M0とT2-3NanyM0）の標準治療は，JCOG1109試験の結果，術前化学療法（ドセタキセル＋シスプラチン＋フルオロウラシル：DCF）であり[5]，食道温存を希望する場合にはJCOG0909試験の結果よりCRT（＋救済治療）である[6]。これらの治療法はモダリティが異なるため，直接比較が困難である。われわれは，これらの統合解析（JCOG2305A：TACTIX）を行い，CRTが劣らないサブグループを探索した[7]。年齢65歳以上，cT1-2，cN0-1，cStage ⅠB＋Ⅱ，アルブミン4.0g/dL以上，BMI 23kg/m^{2}以上といった背景を有する集団では，CRT群の成績が術前化学療法群に劣らない可能性が探索的に示唆された。

近年，CRTのさらなる治療成績向上を企図し，CRTとICIの併用が検討されている。

〈0913-8919/26/￥300/論文/JCOPY〉