

『 病理部門におけるコンパニオン診断の現状と個別化医療への貢献 』

香川大学医学部附属病院 病理診断科・病理部 羽場 礼次 先生

癌治療では分子標的治療薬の登場により個別化治療の進歩が著しい。最近では特に新規分子標的治療薬の開発や適応拡大が進み、患者治療薬選択のためコンパニオン診断薬の同時開発も進んでいる。コンパニオン診断は、バイオマーカーあるいは開発薬剤の分子標的として、臨床試験の対象患者の絞り込みや治療効果のモニタリングに利用され、薬剤の使用に際して最も効果が期待できる患者を選択するための診断方法として用いられる。具体的には治療標的分子のタンパク発現の変化や遺伝子増幅・変異・転座の有無、薬物代謝酵素活性などを規定する遺伝子を検索することにより、特定の治療薬に対し高い治療効果を示す患者や、あるいは有害事象の発現リスクが高い患者の同定を目的とした分子診断である。また、このコンパニオン診断で検索の対象となる分子がバイオマーカーであり、有効性や安全性の予測マーカーとなる。現在、癌治療薬のうちバイオマーカーの記載されている薬剤は数十種類もあり、その多くは有効性の予測マーカーである。代表的なバイオマーカーには、乳癌診療におけるHER2、肺癌のEGFRやALK、GISTのKIT、大腸癌のKRAS、悪性黒色腫のBRAFなどが挙げられる。また、コンパニオン診断薬（検査キット）とは、このバイオマーカーを検索するため薬事上の定義に則った体外診断用医薬品承認を取得している試薬を指し、略号としてCDx薬が使用される。

乳癌診療では抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツマブ（ハーセプチン[®]）治療のためHER2過剰発現の検索とともに、ホルモン治療のためERやPgRの検討が必須である。EGFR遺伝子のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ（イレッサ[®]）、エルロチニブ（タルセバ[®]）、アファチニブ（ジオトリフ[®]）、ALK阻害剤であるクリゾチニブ（ザーコリ[®]）、アレクチニブ（アレセンサ[®]）は切除不能な非小細胞肺癌に使用され、高い奏効率のため完全奏効する症例もある。また、悪性リンパ腫ではCD20、GISTではc-kit、大腸癌ではKRAS、悪性黒色腫ではBRAFの検索が行われ、それぞれリツキシマブ（リツキサン[®]）、イマチニブ（グリベック[®]）、セツキシマブ（アービタックス[®]）、ベブラフェニブ（ゼルボラフ[®]）のバイオマーカーである。これらのバイオマーカーは通常IHC、FISH、RT-PCRにより検索されるため、病理検体の採取からホルマリン固定、パラフィン包埋ブロック作製、切片作製、判定まで多岐にわたり病理部門の責務は大きく、患者個別化治療に貢献するため病理医や臨床検査技師の責任は重大である。よって、病理部門側も患者治療薬の選択や予後に影響する可能性のあるコンパニオン診断の重要性をよく認識し、患者治療を行う臨床側の要望に応えられるよう日頃から病院全体の医療関係者と良好なコミュニケーションを築くと同時に、病理検体の精度を担保しておく必要がある。そのためには、患者治療や予後に直接影響するコンパニオン診断時の精度管理は非常に重要で、各施設で行うIHCにおいても、pre-analytical phase（検体採取、固定、切り出し、包埋、薄切）、analytical phase（脱パラ処理、抗原賦活処理、IHC染色）、post-analytical phase（病理医判定）について日常的に作業の標準化に取り組んでおく必要がある。今回の講演では乳癌や肺癌を中心にコンパニオン診断の現状を報告し、病理部門が可能な個別化医療への貢献を考えていく予定である。