

がん治療の第 5 極: 腫瘍治療電場 TTF

(文責 京都大学医学部 脳神経外科 峰晴陽平)

はじめに

がんの治療法は従来、手術／放射線／化学療法の 3 本柱であったが、近年、がん免疫療法の有効性が臨床試験において示され、第 4 の治療として確立しつつある。そこに新たに第 5 極として加わる可能性があるのが、腫瘍治療電場 (Tumor Treating Fields; TTF または TTFields) である。TTF は微弱な中間周波の交流電場であり、広くは電磁波として放射線と同じ枠に分類されるべきかもしれないが、これまでにない新しい概念の治療方法と言える。この原理を用いた治療器具 NovoTTF-100A システム (OPTUNE®) は、2015 年 3 月に再発膠芽腫に対する薬事承認を得た。膠芽腫に対する TTF の効果を中心に、TTF の特性について概説したい。

TTF のメカニズムと前臨床試験

TTF は 100-250kHz の中間波長の電場であり、1-2V/cm の微弱な強度で使用する。微小管形成障害、分裂不均衡、分裂中の小器官偏位の 3 つのメカニズムにより細胞増殖が抑えられ、細胞死を誘発すると考えられている。これらは、微小管、中心体等が電荷を帯びており、電場により磁力を生じて一方向に牽引されることによる。そのことから想像されるとおり、細胞分裂の軸が電場の方向と整列した時に細胞の損傷が最大となるため、複数の方向から電場を当てる必要がある。少なくとも前後、左右、できれば全周性に電場を当てることで、腫瘍細胞死を最大化できると考えられる。

腫瘍に対する効果は周波数に依存し、細胞の大きさと反比例関係にある。そのため、腫瘍の種類によって最適な周波数は異なり、悪性神経膠腫に対しては 200kHz、乳がんは 120kHz、NSCLC は 150kHz というようになっている。正常腸管上皮細胞の感受性帯域は 50Hz 程度であり、周波数の調整により、正常細胞への影響を最小化できる。培養細胞増殖の抑制効果は電場の強さにも依存し、 $>1.0\text{V/cm}$ において抑制効果が確認されている。

以上のように、方向性、周波数、電場強度の調整が治療効果と副作用の最適化において重要となってくるが、もう一つ大きく影響するのが照射時間である。腎細胞癌の動物モデルにおいて、細胞増殖の抑制効果は 4 週間以上 TTF を施した場合にのみ認められ、短期では効果がないことが示唆された。後述するが、これは人においても同様の現象が確認されている。頭蓋内悪性神経膠腫モデルでも TTF の効果が検証され、腫瘍の縮小効果が確認された。この結果を受け、膠芽腫に対する臨床試験が進められた。

再発膠芽腫に対する第 3 相臨床試験 EF-11

神経膠腫は脳原発の悪性腫瘍で最も頻度が高い腫瘍であるが、その中で最も悪性度の高い腫瘍が膠芽腫 (WHO グレード 4) である。放射線治療とテモゾロミドの併用が標準治療となっているが、5 年生存率は 10% 以下で、中央生存期間も 14 ヶ月程度となっている。膠芽腫の特徴は、腫瘍を肉眼的に全摘し、放射線化学療法を追加しても必ず再発することであり、再発に対する標

準的な治療方法は定まっていな。TTF の初の臨床試験 EF-11 では、再発膠芽腫に対して、医師選択の化学療法と NovoTTF-100A(頭皮貼り付け型の TTF 治療システム)の治療効果が比較された。非劣勢試験ではなく、TTF の優位性を示すための試験としてデザインされたが、TTF の優位性は示されなかつた。しかし、無増悪生存期間において TTF でやや成績が良かったこと、ペバシズマブ使用群のサブグループ解析で TTF の全生存期間が有意に長かつたこと、156 週を超える長期の無増悪生存者が TTF においてのみ認められたことなどから、新たな治療選択肢としての可能性が示唆された。

NovoTTF-100A 治療は民間レベルで継続され、2011 年 10 月から 2013 年 11 月までにアメリカで TTF 治療を受けた再発膠芽腫患者 457 名のデータが後方視的に解析された。この PRiDe レジストリの結果、1 日 18 時間以上使用できた群は 18 時間未満の群に対して有意に全生存期間中央値を延長する(13.5 ヶ月と 4.0 ヶ月)ことが示された。重症例ほどコンプライアンスが悪くなるといった交絡の可能性は否定できないが、動物実験と同じく、長時間の持続的な使用により効果が発現されることを表しているものと考えられ、同治療法の有効性を指示する結果となつた。特に化学療法において認められるような有害事象が NovoTTF-100A で確認されなかつたことから、化学療法認容性のない患者に対する新しい治療の選択肢として認識され、同治療システムは 2015 年 3 月に日本での薬事承認を得た。

初発膠芽腫に対する第 3 相臨床試験 EF-14

初発膠芽腫においても、TTF の効果を確かめるための臨床試験が行われた。EF-14 試験は 12 カ国 83 施設で実施された多施設共同の第 3 相臨床試験で、テモゾロミドと放射線療法を受けた新規診断膠芽腫患者を、最大 7 週間の間に TTF(1 日 18 時間超)とテモゾロミド維持療法を併用する群(TTF 併用群)と、テモゾロミド維持療法のみを行う群(テモゾロミド群)に 2 対 1 の割合で割り付けた。昨年、18 カ月以上の観察期間があつた 315 人を対象に中間解析が行われ、TTF 併用群で有意な生存延長効果が認められたため、データモニタリング委員会は早期の成功中止を勧告した。2015 年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)において、Stupp は 700 名の全データの解析結果を発表した。無増悪生存期間中央値は TTF 群が 7.1 カ月、テモゾロミド群が 4.2 カ月(ハザード比 0.69、95%CI:0.56-0.86、 $p=0.0010$)であり、TTF 併用群で有意に延長していた。全生存期間中央値は TTF 併用群が 19.4 カ月、テモゾロミド群が 16.6 カ月(ハザード比 0.75、95%CI:0.60-0.96、 $p=0.022$)であり、TTF 併用群で有意に延長していた。2 年生存率は TTF 群が 43%(95%CI:36-50%)、テモゾロミド群が 29%(同:21-38%)であつた。NovoTTF は頭髪をきれいに剃つた後に頭皮に電極パッドを貼り付け、バッテリーと TTF ジェネレーターの入つた約 3kg のショルダーバッグと接続して使用する。常に持ち歩く必要があるため、多少生活が制限されるものの、QOL に関しては TTF 併用で低下することはなかつた。

2005 年に Stupp らの報告によりテモゾロミドが標準治療として確立して以来、これまでその効果を上回る治療方法は出てこなかつた。上記試験の結果を受け、今後は初発膠芽腫に対しても適応が広がり、膠芽腫の標準治療に組み込まれる可能性が出てきた。WHO グレード 3 の悪性神経膠腫に対する効果についても更なる検証が待たれる。

その他のがんへの応用

脳腫瘍以外での臨床試験も進められている。膵臓癌、中皮腫、卵巣癌を対象とした 3 つの第 2 相試験が行われており、非小細胞肺癌に対する第 3 相試験(LUNAR 試験)が計画されている。がん治療の第 5 極となり得るかどうか、これらの試験の結果が待たれる。

参考文献

1. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-202.
2. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 6:S4-S13. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.010.
3. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(24):10152-7. doi:10.1073/pnas.0702916104.
4. Kirson ED, Schneiderman RS, Dbaly V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields). *BMC Med Phys*. 2009;9:1. doi:10.1186/1756-6649-9-1. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res*. 2004;64(9):3288-95.
5. Stupp R et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma- First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. ASCO 2015 abstract #2000.