

「肝臓内科レター第56号」発行にあたって

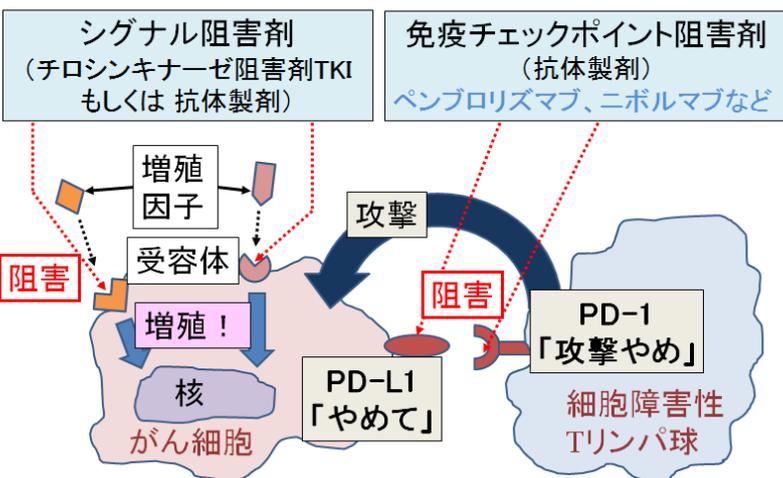
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

今年の夏は意外に短い期間で過ぎて行き、少しずつ秋の雰囲気になってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、5月末に開催された第55回日本肝臓学会総会でのトピックとして、特別企画やランチョンセミナーなどで取り上げられていた免疫チェックポイント阻害剤について、特別企画での諸先生の講演の内容をまとめました。

<免疫チェックポイント阻害剤>

免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 (細胞障害性 T リンパ球抗原 4) や PD-1 (Programmed cell death 1) などの免疫反応を抑制する分子に対する阻害抗体で、メディアの報道などで、従来の抗癌剤とは全く異なる治療効果や、高額な薬価などが話題になったことや、これらの研究について、京都大学の本庶 佑 名誉教授が MD アンダーソンがんセンターのジェームス・アリソン博士とともに 2018 年のノーベル生理学・医学賞を受賞されたのは記憶に新しいことかと思えます。

分子標的薬：シグナル阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤



簡単に免疫チェックポイント阻害剤についておさらいしておきます。T 細胞は抗原提示細胞である樹状細胞に刺激されると活性化されますが、免疫系が強く働きすぎないように抑制的に働く仕組みが幾重にも張り巡らされています。この仕組みの1つとして、活性化した T 細胞の表面には CTLA-4 と PD-1 という受容体が発現し、攻撃を抑制するスイッチとしての働きをしています。癌細胞ではこれらのスイッチを押すことができる分子 (PD-L1 など) を発現しており、このような仕組みによって「免疫寛容」の状態になっています。そこで、抗体 (免疫チェックポイント阻害剤) で T 細胞側の CTLA-4 や PD-1 もしくは PD-L1 をブロックすると、この抑制がはずれて T 細胞が癌細胞を活発に攻撃し始める、という作用機序になるわけです (生物の科学 遺伝 Vol.73 No.1 004-012)。

日本では 2014 年に悪性黒色腫に対して保険診療での投与が可能となり、その後切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、と次々に適応疾患が増えています。

<明日の肝臓治療：免疫チェックポイント阻害薬の展望-肺癌と胃癌の現状>

特別企画1「明日の肝臓治療」では、すでに保険診療での治療が広く行われている肺癌と胃癌についての講演で始まりました。最初が「肺癌の現状 (がん研有明呼吸器 西尾誠人先生)」で、これは肺癌の化学療法の現状が良くわかる講演でした。免疫チェックポイント阻害剤の略語として「ICI」 (Immune checkpoint inhibitor) を使用されており、個人的には、従来良く使われていた「IO」 (Immuno-oncology) よりも良い略語だと感じま

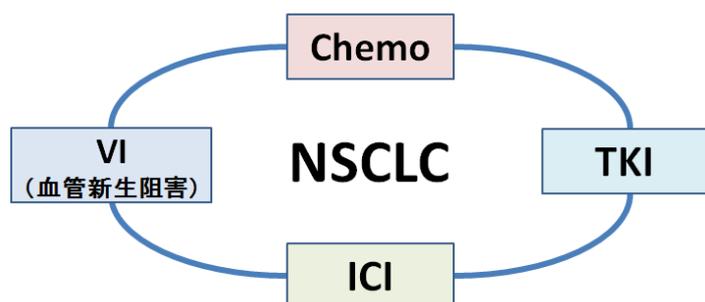
した。

肺癌はまず病理診断で小細胞肺癌 (SCLC) か非小細胞肺癌 (NSCLC) に分類されます。従来の抗癌剤や放射線治療の治療効果が高い小細胞肺癌では、ICI は治験中で現時点では使用されていません。次に、非小細胞肺癌を、扁平上皮癌か非扁平上皮癌 (多くは腺癌) に分類して、扁平上皮癌であれば組織中の PD-L1 の発現の程度を調べ、高発現であれば抗 PD-1 抗体のペンブロリズマブ (キイトルーダ®) という ICI が使用されます (高発現でなければ「カルボプラチン+パクリタキセル (CP 療法)」などの化学療法)。

非扁平上皮癌であれば、EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座陽性などのドライバー遺伝子変異の有無と組織中の PD-L1 の発現の度合いを調べます。一般に固形癌ではドライバー遺伝子変異がある腫瘍は少ないのですが、肺の腺癌では EGFR 変異陽性は 30%、ALK 転座陽性は 5%前後とかなりの頻度で存在するため、これらの場合は異常な増殖シグナルをピンポイントで抑える分子標的薬が極めて有効です (日内会誌 106:1082-1088:2017)。数年前に話題になったゲフィニチブ (イレッサ®) などの薬剤ですが、これらは受容体からの増殖シグナル=リン酸化を抑えるチロシンキナーゼ阻害剤なので TKI と略されます。

ちなみに「ドライバー遺伝子変異」は、定義に幅がある用語ですが、基本的には単一の遺伝子変異が、発癌・増殖の主因となっているもので、例として慢性骨髄性白血病 CML の 22 番と 9 番染色体の組み換え (転座) で 2 つの遺伝子が融合した BCR/ABL 遺伝子があり、この遺伝子から出来る BCR-ABL チロシンキナーゼが細胞増殖信号を出し続けていることが病気の本態なので、この酵素を特異的に抑える分子標的薬 (TKI) であるイマチニブ (グリベック®) が劇的に奏功します (Wikipedia「フィラデルフィア染色体」)。

さて肺癌では、ドライバー変異がなければ、以前は標準化学療法だったわけですが、化学療法と ICI との比較試験がさかんに行われた結果、ICI が標準治療に加わっており、非小細胞肺癌の化学療法は左の図のような感じになっている、と言われていました。図中の血管新生阻



害 VI というのは、血管内皮増殖因子 VEGF もしくはこの受容体を阻害する抗体 (TKI ではない分子標的薬) で、化学療法や ICI との組み合わせなどで使用されています。

標準治療後の 2 次治療でも比較試験が行われた結果、扁平上皮癌でも非扁平上皮癌でも ICI のほうが成績が良かったため、2016 年から 2 次治療の標準治療になっているそうです。なお、ICI が奏功するかどうかのバイオマーカーは非常に重要で、特に肺癌では癌組織中の PD-L1 の発現率との関連があると考えられており、ガイドラインにも反映されています。

次に「胃癌での現状 (国立がん研究センター中央病院消化管内科 朴成和先生)」の講演がありました。胃癌は遺伝子変異数が多い「汚い癌 (朴先生の言葉)」で肺癌のようなドライバー変異はないそうで、このあたりの事情は肝細胞癌と似ています。分子標的薬で使用されているものは HER2 と VEGF という 2 つの増殖因子を阻害する薬剤のみで、ICI ではニボルマブ (オプジーボ®) が承認されており、今までの成績では奏効率 (寛解+縮小) 30%、疾病制御率 (寛解+縮小+不変) 40%だそうです。胃癌のニボルマブ治療では、一部に治療開始後に極めて早く進行する例があり、無効時の予後はすごく悪いとのことでした。治療に対する反応の予測としては肺癌同様に PD-L1 発現が注目されており、これを、CPS (Combined Positive Score) というスコアで評価し CPS>10 だと奏効率が良いのだそうです。

<免疫チェックポイント阻害薬の展望-免疫関連有害事象 irAE の機序と対処>

ICI は免疫のブレーキを外すため、免疫が強力に働くことによる独特な副作用-具体的には間質性肺炎、大腸炎、1 型糖尿病、重症筋無力症、内分泌異常など-があり免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) と呼ばれています。この機序と対処について国立がん研究センター中央病院先端医療科 北野滋久先生が講演さ

れました。

免疫チェックポイントの CTLA4 は自己寛容への関与が大きく、この抑制をはずすと強力な免疫反応を引き起こすのですが、もうひとつの PD-1 系はもう少しおだやかで、例えば PD-1 のリガンドには、PD-L1 だけでなく PD-L2 もあり、PD-L1 をブロックすると PD-L2 が PD-1 に結合して働くなどの、逃げ道-代償系があり、このような背景から irAE の発症頻度は CTLA4 阻害>PD-1 阻害>PD-L1 阻害ということになるとのことでした。

免疫チェックポイントは活性化された T 細胞にしか発現していないのですが、irAE の機序としては、抗原提示細胞に自己抗原を提示された T 細胞（CD8 陽性 T 細胞＝細胞障害性 T 細胞）が直接自己細胞を攻撃するものよりは、CD4 陽性 T 細胞を介して B 細胞が自己抗体を産生するクラススイッチによるものが多いのだそうです。

irAE を発症するとステロイド投与が必要になりますが、投与の有無によって予後に明らかな差は生じないようで、しかも irAE があつたほうが予後は一般に良いそうです。ステロイドの減量はゆっくと週単位で行い、4 週以上は必ず継続すべき、とのことでした。なお、このような対処についてはすでに日本臨床腫瘍学会から「がん免疫療法ガイドライン（金原出版）」が発表されています。

irAE は未知の分野であり、「new clinical entity」が次々に見出されていくと考えられ、病理、放射線科とも協力して注意深く診療していきましょう、ということでした。全く新しいコンセプトの治療法の登場によって出現した病態ということなので、このあたりは以前の臓器移植が始まった後の状況によく似ていると思います。

＜免疫チェックポイント阻害薬の展望-免疫関連有害事象 irAE の機序と対処＞

この講演は近畿大学消化器内科 工藤正俊教授によるもので、現在さかんに行われている肝細胞癌に対する ICI の治験の結果についての報告が主体でした。ニボルマブ（オプジーボ®）とペンブロリズマブ（キイトルーダ®）は切除不能進行肝臓癌に対する分子標的薬ソラフェニブ（ネクサバル®）治療後の 2 次治療薬として奏効率（寛解+縮小）17%で、米国では 2 次治療薬として承認されていますが、一方で ICI の単独投与での効果には限界があることもわかっているため、癌種を問わず、いろいろな薬剤との組み合わせが試験されています。その中で最も期待されている新規治療法の 1 つが TKI のレンバチニブ（レンビマ®）と ICI（抗 PD-1 抗体）のペンブロリズマブ（キイトルーダ®）の組み合わせによる治験です。臨床第 1b 相試験の結果が、奏効率（寛解+縮小）60%、疾病制御率（寛解+縮小+不変）92%という非常に有望なものであり、第 3 相試験が始まっています。

今後、このように肝細胞癌の化学療法は ICI を取り込んで大きく変わっていくことが予想されます。飯塚病院肝臓内科は、ICI を使用した肝細胞癌治療の複数の治験において、既に 10 名前後の患者さんに参加していただいて治療を行ってきており、いろいろな irAE も経験しています。新しい治療法についての知識の収集・共有を怠らず、また保険診療で使用可能になった時に、患者さんに対して、経験値も含めて最適の治療を提供できるように心がけておりますので、今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

次号では7月初旬に行われた日本肝癌研究会での飯塚病院肝臓内科からの演題やトピックについて述べたいと思います。

| | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 |
|-------|-----|-----|-----|-----|--------------|
| 本村 健太 | | ○/● | ○/● | ● | |
| 矢田 雅佳 | | ○/● | | ○/● | ○/● |
| 宮崎 将之 | ○/● | | ● | | ● |
| 田中 紘介 | | ● | ○/● | ● | |
| 森田 祐輔 | ● | | | | ○/● (10:30~) |
| 増本 陽秀 | ● | | | | ● |

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00~11:30