

9 月度学術講演会

日 時	9 月 8 日（土）午後 2 時
演 題	肺癌治療の現状と今後の展望
講 師	関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科 准教授 吉岡弘鎮
出席者数	14 名
共 催	MSD 株式会社
情報提供	免疫チェックポイント阻害剤キイトルーダ点滴静注に関して
担 当	富永良子

肺癌の治療成績は向上しているが未だに死亡率は高い。特に大阪府は、北海道に次いで肺癌死亡率は全国 2 位で年間 5000 人以上が亡くなっている。背景に女性の喫煙率の高さや検診受診率の低さがあり、肺がん診療にかかわる医療者としてはこれらの改善に引き続き努める必要がある。

肺癌の原因は、主に喫煙であるが、大気汚染やアスベストの粉塵暴露などもよく知られている。間質性肺炎合併肺癌では高率に肺癌を合併するために注意が必要である。肺癌の自覚症状は乏しく、症状が出現したときには進行癌になっていることが多いため、検診での早期発見が治癒のカギとなる。

肺癌は主に小細胞肺癌と非小細胞肺癌に分類され、小細胞肺癌はここ 20 年新規薬剤の開発がなく進歩が乏しい状況であるが、非小細胞肺癌で適応のある免疫チェックポイント阻害剤による治療成績の向上が期待されている。非小細胞肺癌は、治療薬剤の適応の点から非扁平上皮癌と扁平上皮癌に分けて治療が進められる。

非小細胞肺癌の薬物療法の目的は、進行非小細胞肺癌における主に延命と QOL 改善である。その他に周術期に治癒率向上を目指す術前および術後化学療法もある。進行非小細胞肺癌の薬物療法は、2000 年までは古くは 1970 年後半から開発されたシスプラチンを代表とする細胞障害性抗癌剤が中心であったが、2002 年のゲフィチニブを皮切りに次々と分子標的治療薬が開発され、適応となる患者は限られるが進歩の中心となっている。さらに 2015 年 12 月に最初の免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが非小細胞肺癌に適応拡大となり、その後も開発が進み著しい治療成績の向上を示している。

分子標的治療薬の癌細胞に特異的に変化している遺伝子やタンパクなどに作用して治療効果を発揮する薬剤である。特に細胞成長等のシグナル伝達において重要なリン酸化をつかさどるキナーゼ(酵素)を阻害する薬剤がドライバー遺伝子異常を有する非小細胞肺癌に高い効果を示している。肺癌診療ガイドライン 2017 年版ではドライバー遺伝子異常があった場合にはそれに対応するキナーゼ阻害剤が第一選択として推奨され、現在、*EGFR*(上皮成長因子受容体)、*ALK*(未分化リンパ腫キナーゼ)、*ROS-1*、*BRAF* の 4 つの遺伝子異常が保険適応で測定され、治療選択に生かされているが、今後も多くの遺伝子異常が実地臨床で測定されるようになると思われる。

免疫チェックポイント阻害剤は、リンパ球の活性を調節する免疫チェックポイント分子を介して治療効果を示し近年著しい発展をみせている。現在、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブの 4 薬剤が承認されており、多くは IV 期進行非小細胞肺癌に適応があるが、局所進行肺癌に対して根治的放射線療法を行ったあとの維持療法に適応を持つ薬剤も出てきている。一部の症例には長期奏効が期待され、薬剤中止後も治療効果が続くことも稀ではなくそういった症例では治癒の可能性も示唆されている。他にも特徴的な治療経過として **Pseudo-progression** といわれ、投与後一時的に腫瘍が増大するもその後腫瘍が縮小に転じる経過が知られている。免疫チェックポイント阻害剤の副作用は免疫関連有害事象と呼ばれ、自己免疫疾患に似たような病態が生じ、時に重篤なものも発現するため、我々は適切なマネージメントを行う必要がある。今後、免疫チェックポイント阻害剤と細胞障害性抗癌剤や分子標的治療薬を組み合わせた併用療法の可能性が大変期待され、注目されたい。