

非小細胞肺癌の最新治療 呼吸器内科部

肺がんの病理組織分類と病期(ステージ)分類

- 原発性肺癌の治療は、**癌細胞の種類**と、その**広がり (転移の範囲)**によって決まります。

1. 病理組織分類

★顕微鏡で見た細胞の形 (組織型) で分類

非小細胞肺癌 (85%)

腺癌：女性の肺腺癌患者さんの2/3は非喫煙者

扁平上皮癌：喫煙との関連が強い

大細胞癌

その他 (肉腫様癌、分類不能癌、)

小細胞肺癌 (15%)：喫煙との関連が強い

2. 病期 (ステージ) 分類

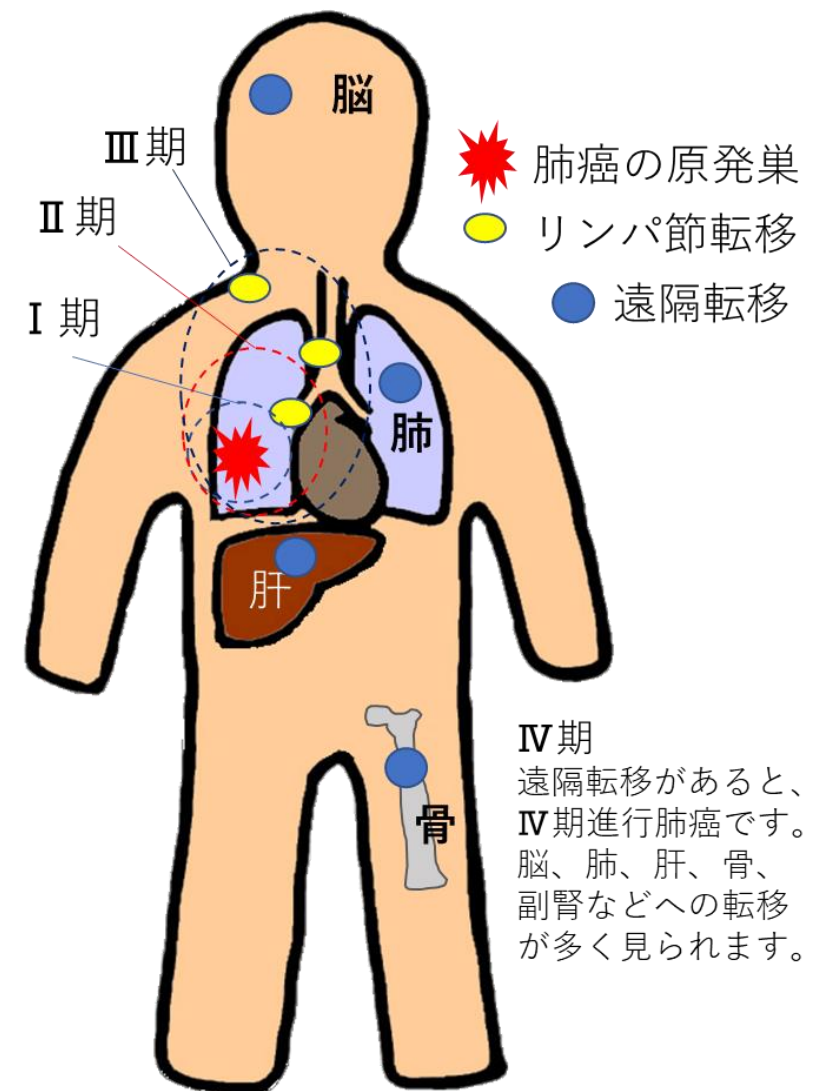
★癌の広がり具合で分類

非小細胞肺癌では、

手術でとれる範囲にとどまる→ (I期～II期)

放射線があてられる範囲にとどまる→局所進行 (III期)

手術や放射線ができない範囲に拡大→進行 (III期～IV期)



進行非小細胞肺がんの治療目標

効果と副作用の
バランスが重要

進行 肺がん 治療

薬物療法

進行を遅らせる（癌の縮小、転移の抑制）
殺細胞性抗がん剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤による治療を行います。

支持療法・緩和治療

症状を和らげる痛み止めなどの薬、酸素、緩和的な放射線治療（骨転移や脳転移に）などを症状に合わせて使用します。

- ・ **症状を和らげる治療**と**進行を遅らせる治療**を組み合わせ、これまでどおりの生活をできるだけ長く続けることが目標です。

薬物療法の種類

進行非小細胞肺癌に使用する薬剤には、

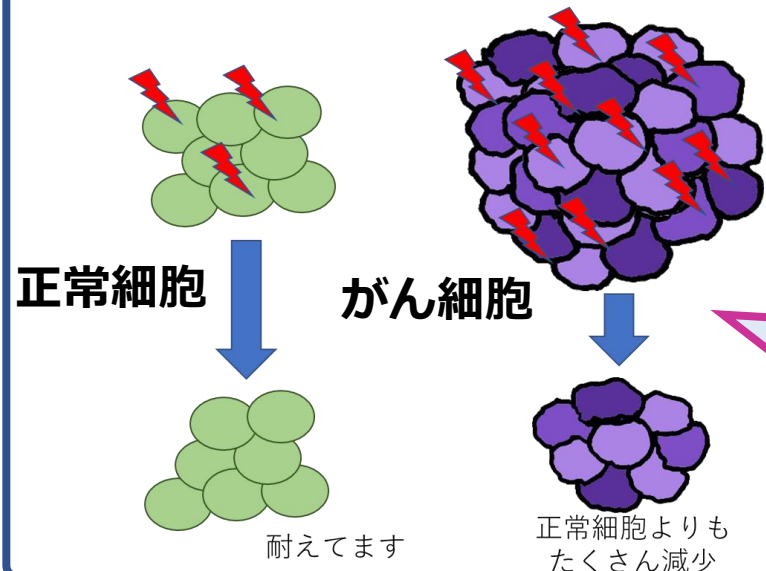
① 細胞障害性抗がん剤（いわゆる抗がん剤）

② 分子標的治療薬

③ 免疫チェックポイント阻害薬

があります。

細胞障害性抗がん剤



がん細胞は抗がん剤に弱い
が、正常細胞もダメージを受ける(我慢比べ)

- 細胞障害性抗癌剤は、正常細胞にもがん細胞にも作用します。癌細胞は抗癌剤に弱いので正常細胞が踏ん張っている間に減っていきます。
- 効果がある場合は、正常細胞の回復を待って繰り返すことで、癌細胞がどんどん減っていきます。
- 分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が登場しましたが、依然として進行非小細胞肺癌治療において重要な薬剤です。

<代表的な薬剤>

- ・シスプラチン、カルボプラチン
- ・ペメトレキセド、ゲムシタビン、S1
- ・パクリタキセル、アブラキサン、ドセタキセル
- ・ビノレルビン
- ・アムルビシン
- ・イリノテカン

分子標的薬

肺がんの診断がついても、同じではない
～肺腺がんの患者さんが100人いると～



→ 40人
上皮成長因子受容体
(EGFR) 遺伝子変異陽性

→ 10人 K-RAS遺伝子変異陽性

→ 5人 ALK遺伝子変異陽性

3人 HER2遺伝子変異陽性

1人 ROS1遺伝子変異陽性

1人 RET遺伝子変異陽性

その他

BRAF遺伝子変異

MET遺伝子増幅など

- 癌は多くの遺伝子異常の蓄積で発生しますが、肺腺癌では癌細胞にとってアキレス腱になるような遺伝子異常が報告されています。この異常な遺伝子から作られた分子異常は治療標的となります。
- 癌細胞に起きた分子異常に対する分子標的治療薬は、正常細胞への影響が少なく、癌細胞を効率的に減らすことができます。
- 使用できる分子標的治療薬がある場合は、初回治療で使用することが多いです。
- 扁平上皮癌や小細胞肺癌では、分子標的治療薬が効く遺伝子異常はまだありません。

イレッサ ←2002年発売 最も古い

タルセバ
ジオトリフ
ビジンプロ
タグリッソ

ザーコリ
ジカディア
アレセンサ
ローブレナ

ザーコリ
ロズリートレク

タフィンラー+メキニスト

テプミトコ
タブレクタ } 2020年発売 最新

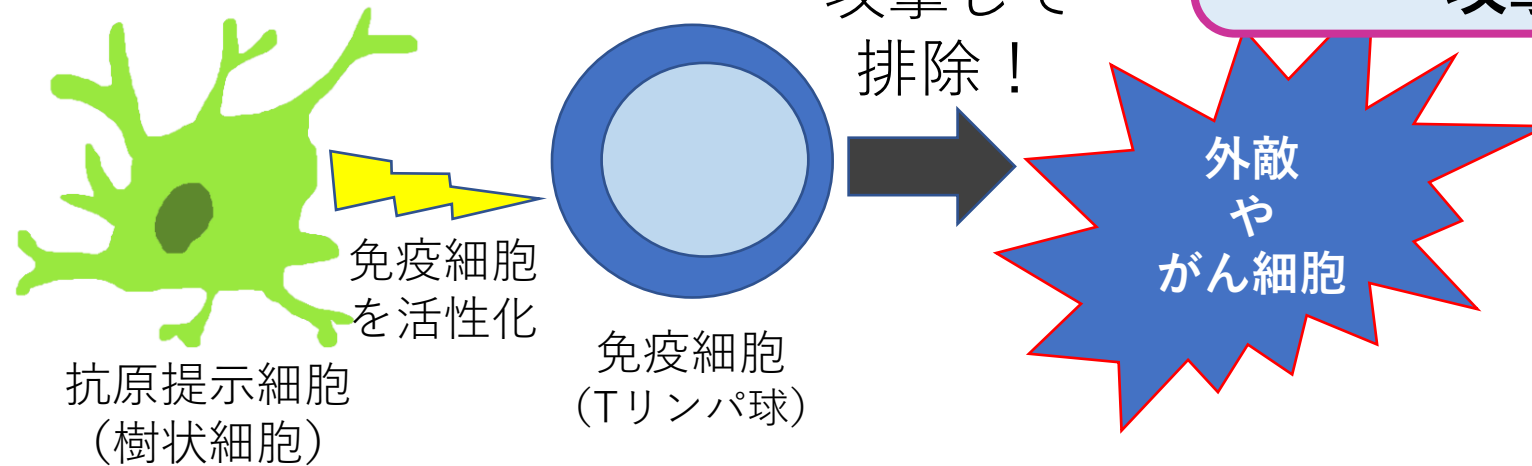
<分子標的治療薬>



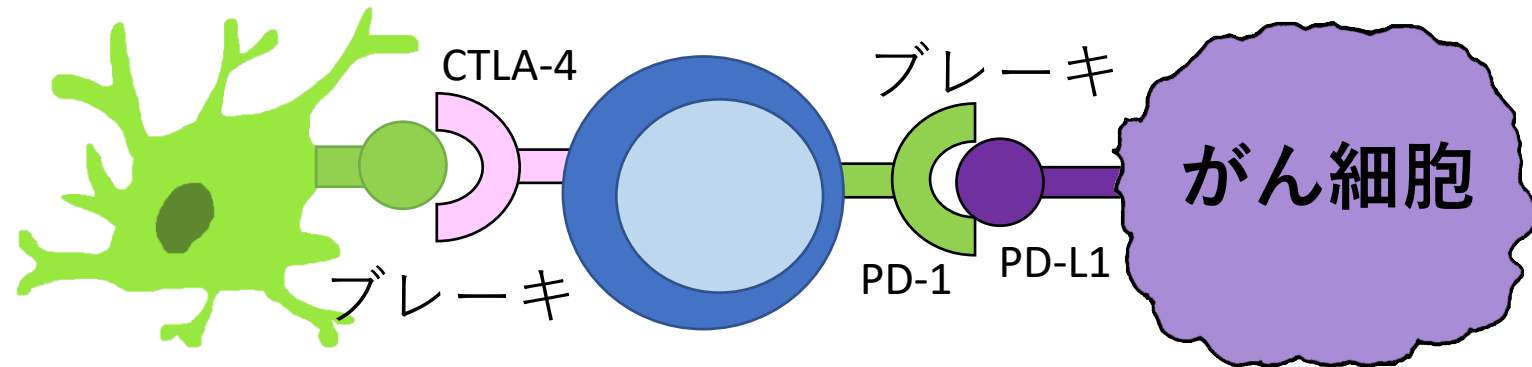
免疫チェックポイント阻害薬

がん細胞に対する免疫のブレーキを解除することで、免疫細胞ががん細胞を攻撃することを促す薬剤！！

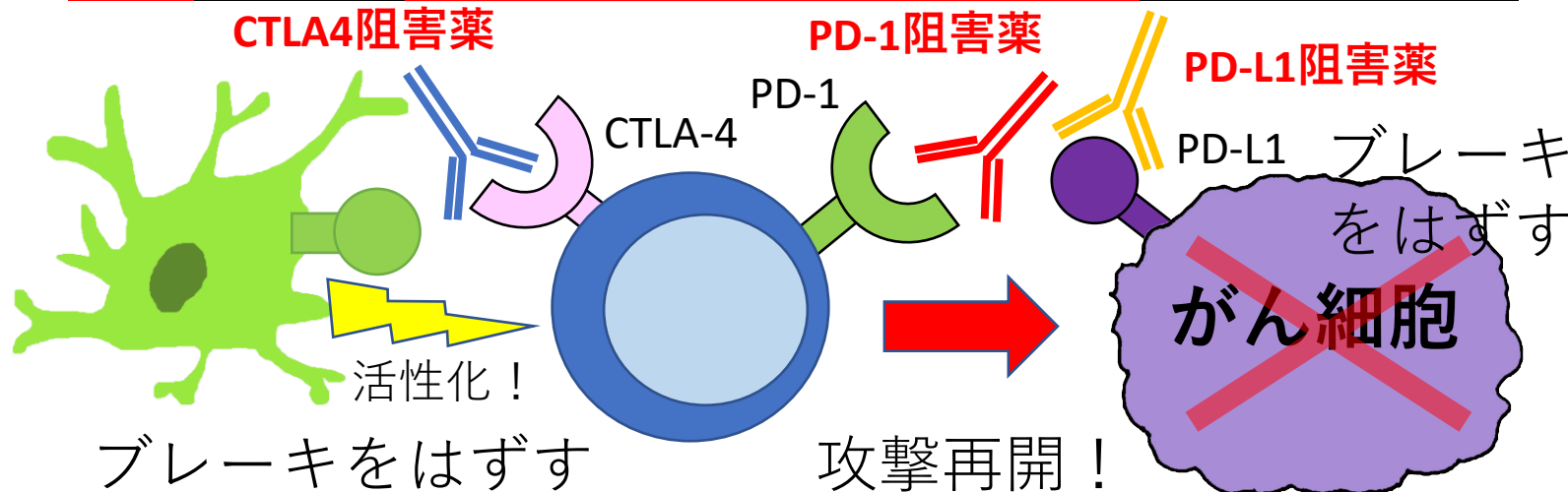
1. 正常な免疫の働き



2. がん細胞は免疫細胞にブレーキをかけている



3. 免疫チェックポイント阻害剤は、免疫細胞のブレーキを外すことで、免疫細胞ががん細胞を攻撃することを促す



- 免疫は、体を守るためにヒトに備わっている重要なシステムです。
- 免疫は、細菌などの外敵や、初期のがん細胞を認識して攻撃することで体を守っています。
- 免疫が暴走すると、自分の体を攻撃してしまうので、免疫細胞の暴走を止めるブレーキ（免疫チェックポイント）があります。

- PD-1やPD-L1などは、免疫チェックポイントの一種です。これらが手をつなぐことで免疫細胞にブレーキがかかってしまいます。
- がん細胞は細胞表面にPD-L1を発現することで、免疫細胞に攻撃されないようにしています。
- さらに、PD-1とPD-L1以外にも、ブレーキやアクセルになるチェックポイントがあって、単純ではありません。

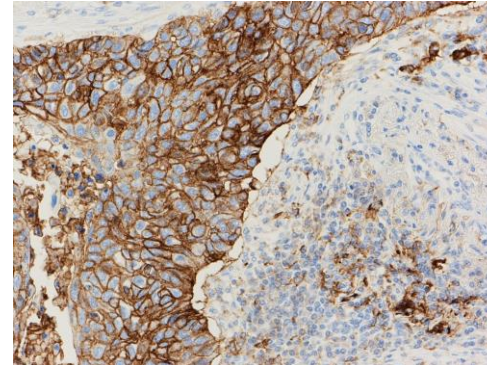
免疫チェックポイント阻害薬を使用すると、ブレーキを解除することができ、免疫細胞ががん細胞を攻撃できるようになります。

- **CTLA-4阻害薬**：イピリムマブ（ヤーボイ）。（2020年11月2日時点では未承認）
- **PD-1阻害薬**：ニボルマブ（オプジーボ）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ）が承認されています
- **PD-L1阻害薬**：アテゾリズマブ（テセントリク）、デュルバルマブ（イミフィンジ）が承認されています。

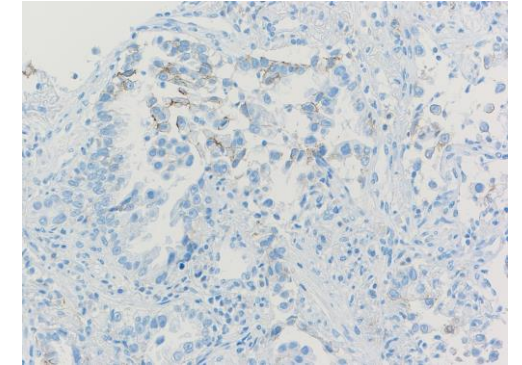
免疫チェックポイント阻害薬の効果

がん細胞の表面にある**PD-L1が高発現**
(100個のがん細胞中、50個以上でPD-L1が染まる場合)では、
免疫チェックポイント阻害薬が良く効くことが分かっています。

がん細胞の表面にあるPD-L1は特殊な染色で茶色く見えます

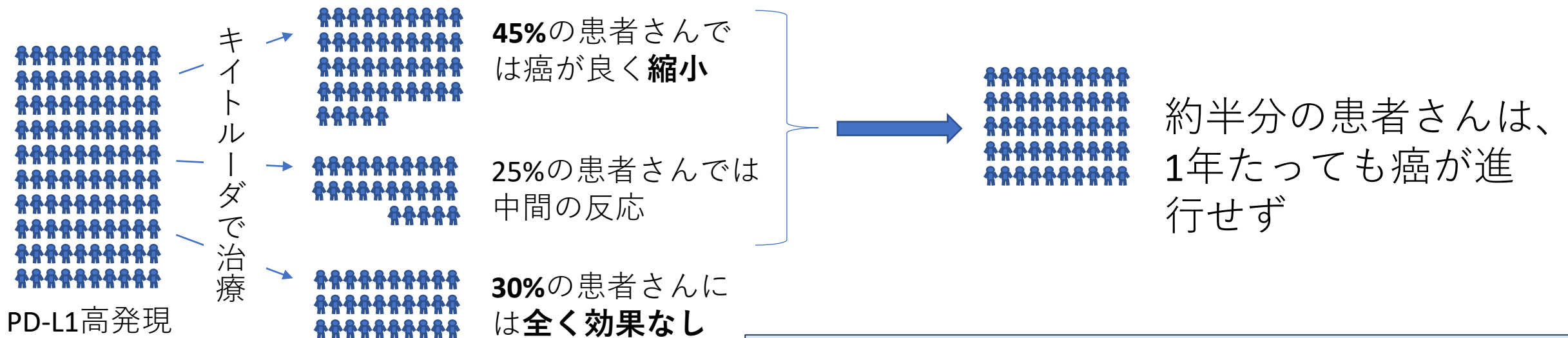


PD-L1高発現



PD-L1低発現

PD-L1高発現の進行非小細胞肺癌患者さんでは、**キイトルーダ単剤**治療の効果が期待できます。



免疫チェックポイント阻害薬の治療では、一部の患者さんでは効果が長期に持続します

免疫チェックポイント阻害薬＋細胞障害性抗がん剤

- 2019年からは、免疫チェックポイント阻害薬と抗がん剤の併用療法が使用できるようになりました。
- この併用療法では、免疫チェックポイント阻害薬単剤のときに見られた、全く効かない患者さんの割合が減って、効果が長く持続することが分かっていますが、副作用は免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性抗がん剤の双方の副作用が出現します。

現在使用可能な組み合わせ	細胞障害性抗がん剤	免疫チェックポイント阻害薬	
非扁平上皮非小細胞肺癌 (主に腺癌)	シスプラチン / カルボプラチン	アリムタ	キイトルーダ
	カルボプラチン	パクリタキセル	テセントリク
	カルボプラチン	アブラキサン	テセントリク
	カルボプラチン	アリムタ	テセントリク
扁平上皮癌	カルボプラチン	アブラキサン パクリタキセル	キイトルーダ
小細胞肺癌	カルボプラチン	エトポシド	テセントリク
	シスプラチン / カルボプラチン	エトポシド	イミフィンジ

血管新生阻害剤
アバスチン

いろいろな治療法が使えるようになってきたけれど、どの治療法が一番良いのだろうか？

異なる免疫チェックポイント阻害剤の併用療法

- オプジーボ (PD-1阻害薬)** と **ヤーボイ (CTLA-4阻害薬)** の併用療法が承認されます。
- オプジーボとヤーボイだけ、もしくは最初にオプジーボ＋ヤーボイに加えて抗がん剤を投与する治療の2種類が承認されます。
- 免疫治療を2種類併用することで、長期に病気の進行を抑えられる患者さんの割合が増える反面、副作用も増えてしまう。




免疫チェックポイント阻害剤による副作用

免疫チェックポイント阻害薬は、がん細胞と免疫細胞の間のブレーキを解除することで治療効果を発揮しますが、がん細胞以外の場所で過剰な免疫反応を抑えて体を保護している場所のブレーキも解除してしまうことで、免疫反応に関連した副作用がでます。どの薬を使っても、ほぼ同様の副作用がみられます。

免疫関連有害事象（副作用）

キイトルーダ®の副作用として予測される症状






頭痛	下垂体機能障害、脳炎・髄膜炎、心筋炎、点滴時の過敏症反応
意識障害	1型糖尿病、脳炎・髄膜炎
眼の動きが悪い	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
まぶたのおくみ	甲状腺機能障害
見え方の異常	下垂体機能障害、ぶどう膜炎
まぶたが重い・顔の筋肉が動きにくくなる	重症筋無力症
口の中や喉が渇きやすい・多飲	1型糖尿病、下垂体機能障害
歯ぐきや口内の出血	免疫性血小板減少性紫斑病
くしゃみ	点滴時の過敏症反応
声のかすれ	甲状腺機能障害
くちびるのただれ	重度の皮膚障害
咳	間質性肺疾患、心筋炎
呼吸困難	間質性肺疾患、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、点滴時の過敏症反応、心筋炎、溶血性貧血、赤芽球病など
胸の痛み	心筋炎
吐き気やおう吐	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害、点滴時の過敏症反応、肺炎、脳炎・髄膜炎、1型糖尿病、心筋炎
食欲低下	大腸炎、肝機能障害、肝炎、副腎機能障害
下痢	大腸炎、副腎機能障害など
ネバネバした便・血便	大腸炎
便秘	甲状腺機能障害、副腎機能障害
腹痛	大腸炎、肺炎、1型糖尿病、副腎機能障害、硬化性胆管炎
トイレが近い	下垂体機能障害、1型糖尿病
尿量の減少	腎機能障害
手足の筋力低下	ギラン・バレー症候群、重症筋無力症
手指のふるえ	甲状腺機能障害など
全身	
発熱	間質性肺疾患、腎機能障害、1型糖尿病、重度の皮膚障害、心筋炎など
疲れやすい・だるい	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、副腎機能障害、溶血性貧血、赤芽球病など
黄疸	肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、肺炎、溶血性貧血
発疹などの皮膚症状	点滴時の過敏症反応、重度の皮膚障害、腎機能障害、免疫性血小板減少性紫斑病、硬化性胆管炎など
体重の減少	副腎機能障害、1型糖尿病など
体重の増加	甲状腺機能障害
むくみ	腎機能障害
しびれ	ギラン・バレー症候群
けいれん	脳炎・髄膜炎
月経がない・乳汁分泌	下垂体機能障害

- 通常、副作用は軽度で、治療によって回復しますが、時に致命的になったり継続した治療が必要になったりすることがあります。
- 例えば、オプジーボの試験では、何らかの副作用は**68%**の患者さんにみられましたが、入院を要するような重篤な副作用の頻度は**10%**程度でした。多かったものは、倦怠感、食欲不振、下痢、湿疹、皮膚掻痒症、甲状腺機能低下症、肝機能障害、肺炎などで、ほとんどが軽症でした。
- 一方、稀ながら重症筋無力症や、1型糖尿病、心筋炎や重篤な大腸炎、湿疹、肺炎などで致命的になったり、集中治療が必要になったりした患者さんも見られており、注意が必要とされています。


進行肺癌治療の今後

- 分子標的治療薬は2002年のイレッサ登場から始まり、2020年にはMET阻害薬が使用できるようになりました。現在はまだ治療薬が発売されていないRET、HER2、KRASについても有望な薬剤の開発が進んでいます。
- 免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行非小細胞肺癌患者さんの治療選択肢が増え、一部の患者さんでは効果が非常に長く持続するようになりました。
- 残念ながら、免疫治療が効く患者さんは一部に限られるため、2019年から効果を増強する試みとして抗癌剤治療の併用が始まりました。
- 2020年末からは、免疫治療を2種類併用する新しい治療法が導入されます。
- より適切な治療が行えるように、呼吸器内科では研究所と協力して①治療前の効果予測、②治療中の正確な効果評価、③免疫に関連した副作用の予測・早期発見・適切な治療法などの検討を続けています。

・肺癌についてのWebサイト

- 国立がん研究センターがん情報サービス 
- 日本肺癌学会、肺がん医療向上委員会
もっと知ってほしい肺がんのこと on the WEB 
肺がんヘルプデスク 

・患者さん向けの書籍

- 患者さんのための肺がんガイドブック 2019年版 
(日本肺癌学会編集、金原出版)

QRコードをスマートフォンなどで読み取ってください



※新型コロナウイルス感染症と癌治療について

- 日本癌治療学会、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会 (3学会合同作成)
新型コロナウイルス感染症とがん診療について (患者さん向け) Q&A-改訂 第2版- 