呼吸器内科

肺がんの最新治療

-精密医療と免疫療法の扉が開きました-

肺がんの最先端治療
-精密医療と免疫療法の扉が開きました-

肺がんでは、EGFR、ALK、K-RAS、HER2、ROS1、RET、BRAF、METなどの遺伝子異常がみつかり、それぞれの遺伝子異常に対する個別化治療薬（分子標的薬）の開発が進み、精密医療を行うことにより大きな効果が認められるようになってきました。

一方、がん細胞への直接攻撃ではなく、自分自身の免疫ががん細胞に有効に働くようにする新規免疫療法の開発も急速に進み（図）、劇的な効果が見られています。ヒトには免疫反応の調節メカニズムとして、自己に対する過剰な免疫反応や正常組織への障害を抑えるための機構、免疫チェックポイント機構が働いています。がんはこの機構を利用してがんに対する攻撃にブレーキをかけています。このブレーキを解除するのが免疫チェックポイント阻害薬で、最初に開発されたオプジーボは皮膚がん、非小細胞肺がんに続き、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫への治療も認可されました。免疫療法で高い効果が得られる人を治療前に予測する方法についての検討が現在精力的に行われています。オプジーボに続き、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブといった新薬も既に米国では使用され、今後のベストな使用方法について、治療効果の予測や治療必要期間、また他の治療法との併用等について詳細な検討が進行しています。

肺がんの薬を使う治療は大きく3種類に分けられます

化学療法

化学物質によってがんの増殖を抑え、
がん細胞を破壊する
（いわゆる従来からの抗がん剤）

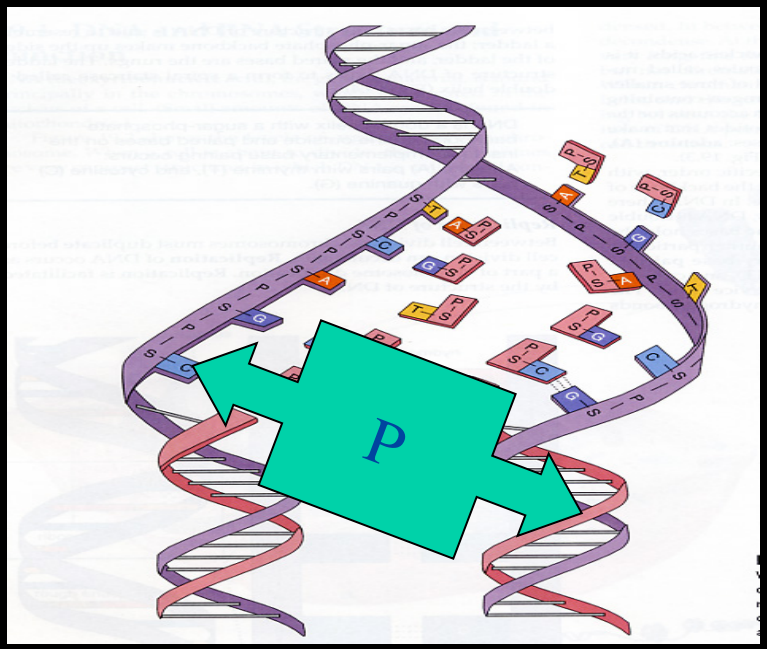
分子標的療法

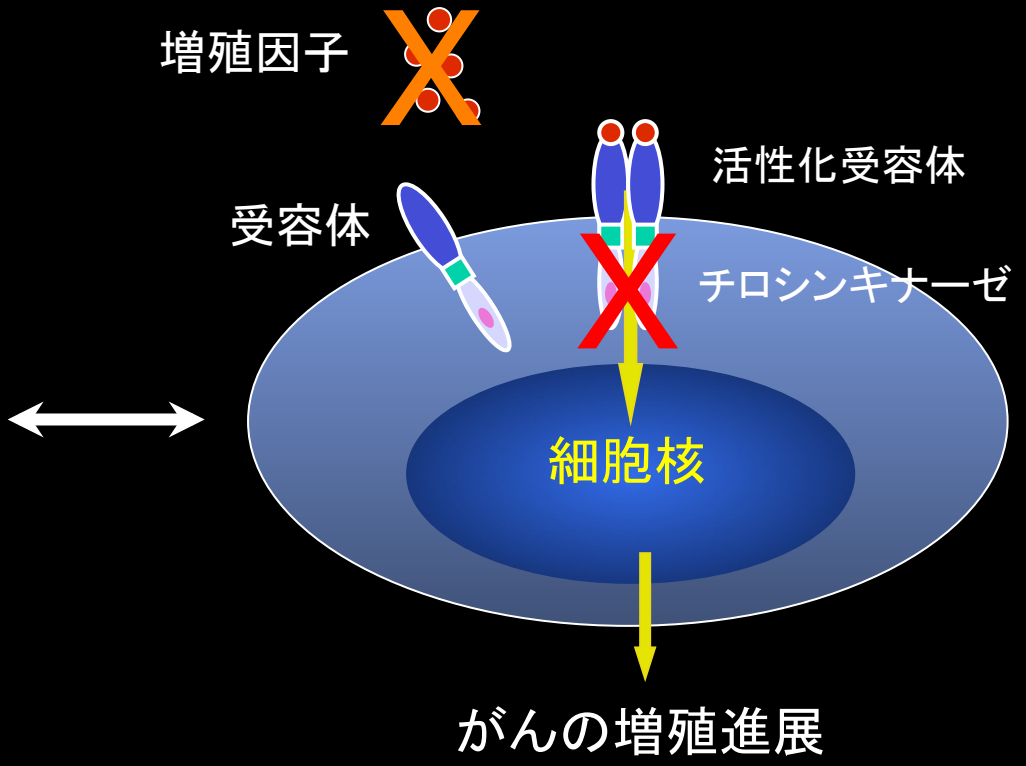
がん細胞だけが持つ生存・増殖に
関する物質を標的にする

免疫療法

がんに対する攻撃にはブレーキがか
かっているため、ブレーキを解除する

従来の抗がん剤 と 分子標的薬の作用機序





従来の抗がん剤
（DNA障害等、正常細胞へも作用する）

分子標的治療薬
（がんに特有のメカニズムに作用）

非小細胞肺がんに使用する抗がん剤

		一般名	略号	商品名
プラチナ製剤	A	シスプラチン	CDDP	ランダ、ブリプラチン
	B	カルボプラチン	CBDCA	パラプラチン
	C	ネダプラチン	CDGP	アクプラ
その他の抗がん剤	1	パクリタキセル	PAC, TXL	タキソール（アブラキサン）
（新規抗がん剤）	2	ドセタキセル	DOC, TXT	タキソテール
	3	ビノレルビン	VNR, NVB	ナベルビン
	4	ジェムシタビン	GEM	ジェムザール
	5	ペメトレキセド	PEM	アリムタ
	6	イリノテカン	CPT-11	カンプト, トポテシン
	7	アムルビシン	AMR	カルセド
	8	エトポシド	VP16	ベプシド
経口抗がん剤	9	テガフール・ウラシル	UFT	ユーエフティー
	10	テガフール・ギメラシル・オテラシル	TS-1	ティーエスワン
分子標的薬剤	11	ゲフィチニブ		イレッサ
	11	エルロチニブ		タルセバ
	11	ベバシズマブ		アバスチン
	11	クリゾチニブ		ザーコリ
	11	アファチニブ		ジオトリフ
	11	アレクチニブ		アレセンサ

新規
- オシメルチニブ
- セリチニブ
- ラムシルマブ

非小細胞肺がんの薬物療法

抗がん剤

プラチナ製剤1つ+新規抗がん剤1つ （2剤併用が標準）

プラチナ製剤

シスプラチン
カルボプラチン
ネダプラチン

＋

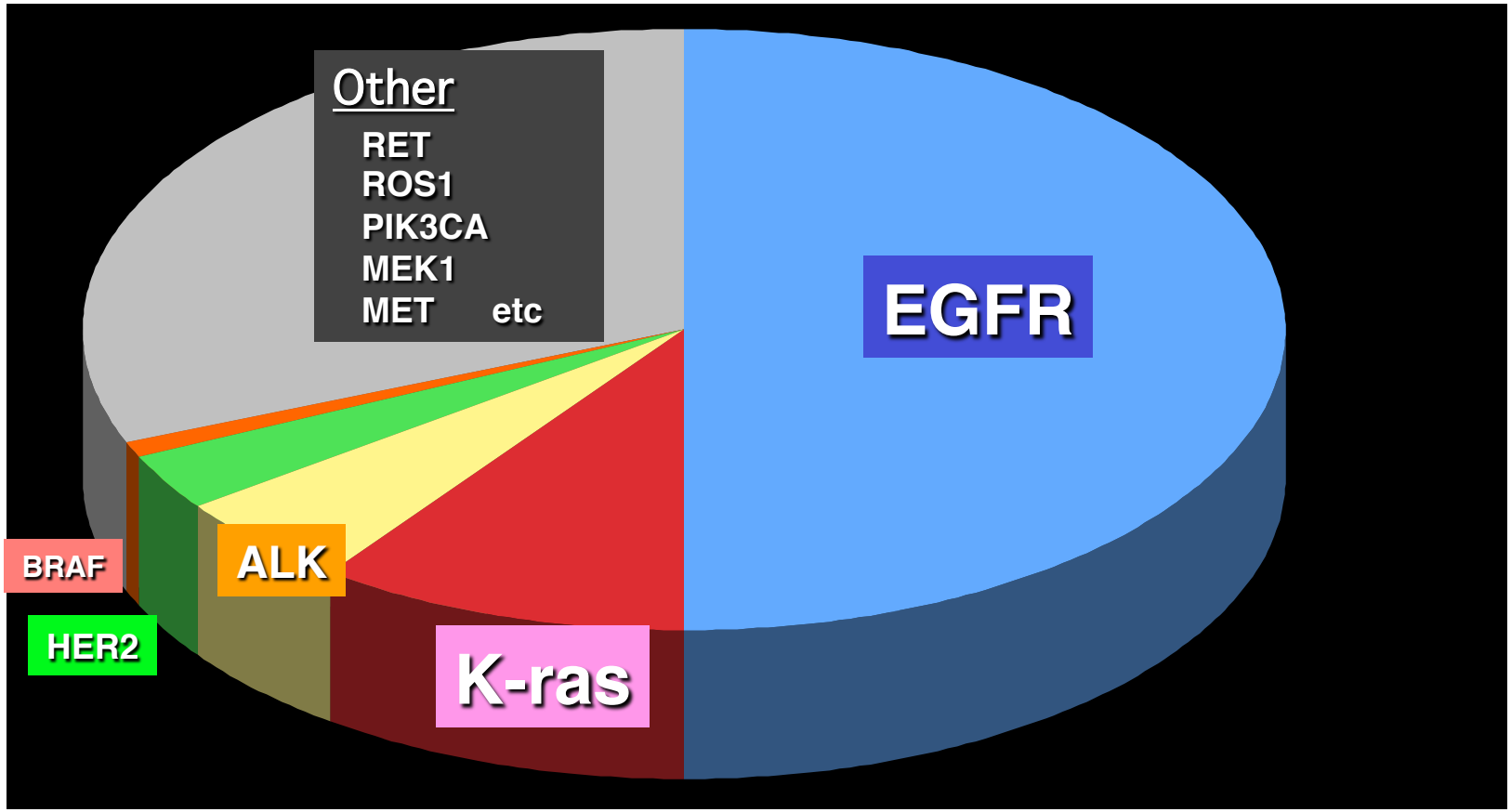
新規抗がん剤

パクリタキセル
ドセタキセル
ビノレルビン
ゲムシタビン
イリノテカン
アムルビシン
ティーエスワン
ペメトレキセド

分子標的薬剤

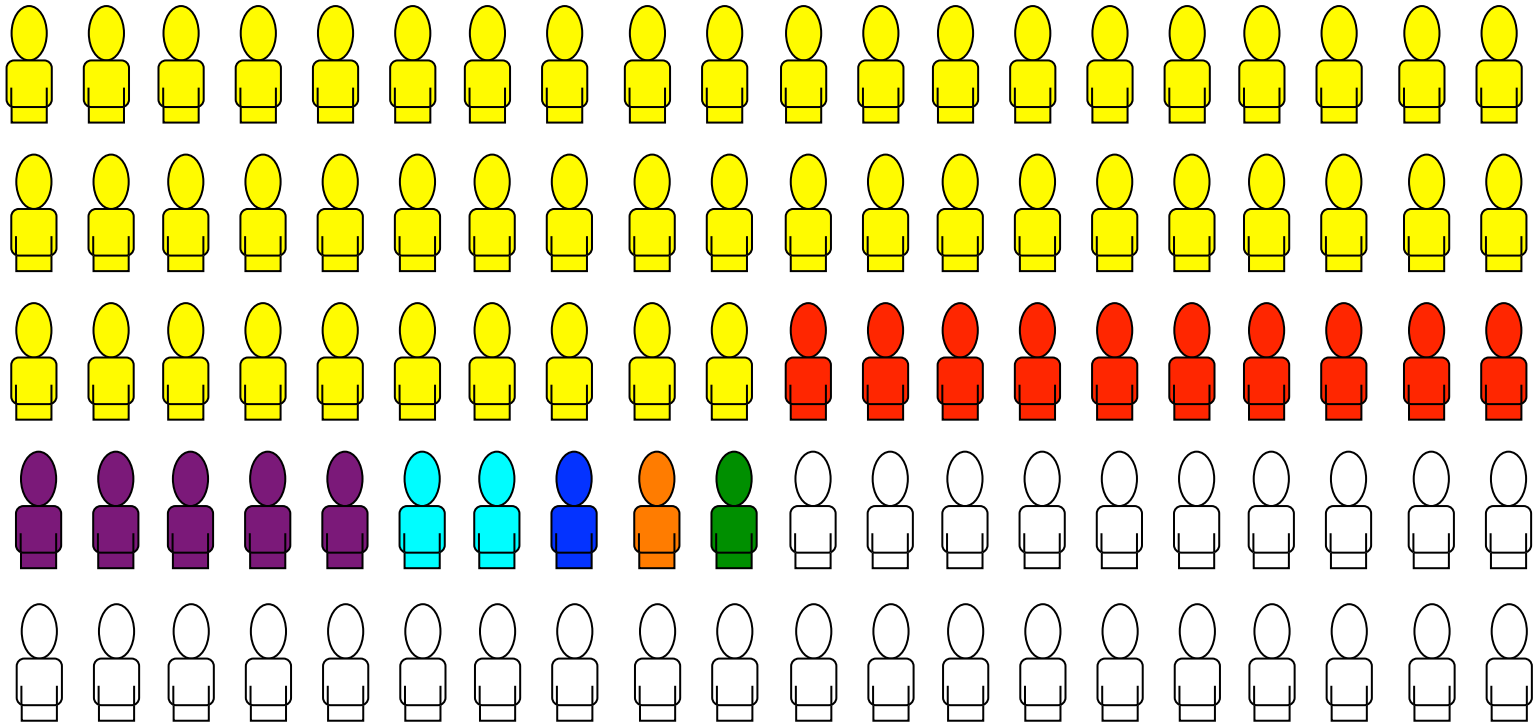
ゲフィチニブ（イレッサ®）、エルロチニブ（タルセバ®）
ベバシズマブ（アバスチン®）、クリゾチニブ（ザーコリ® ）
アファチニブ（ジオトリフ®）、アレクチニブ（アレセンサ® ）
ｵｼﾒﾙﾁﾆﾌﾞ（ﾀｸﾞﾘｯｿ®）、ｾﾘﾁﾆﾌﾞ（ｼﾞｶﾃﾞｨｱ ®）、ﾗﾑｼﾙﾏﾌﾞ（ｻｲﾗﾑｻﾞ®）

肺腺がんのドライバーがん遺伝子



ドライバーがん遺伝子：がんの発生進展に強くかかわり、がんの生存が依存する遺伝子

肺腺がんの遺伝子異常



遺伝子を調べると腺がんの中にいろいろなタイプがある

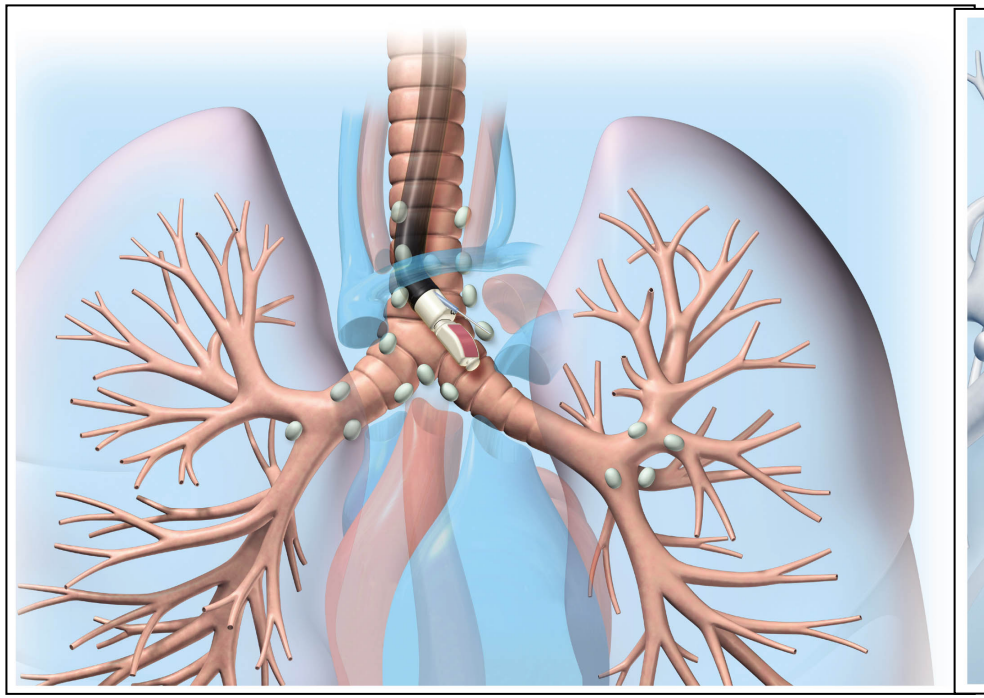
EGFR　K-Ras　ALK　HER2　ROS1　RET　BRAF　その他

遺伝子異常を検索し、精密医療（個別化治療）を施行します。

遺伝子異常の検索に、EBUS、EUS、CTガイド下肺生検など施行します

超音波気管支鏡ガイド下針生検: EBUS-TBNA

(endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration)





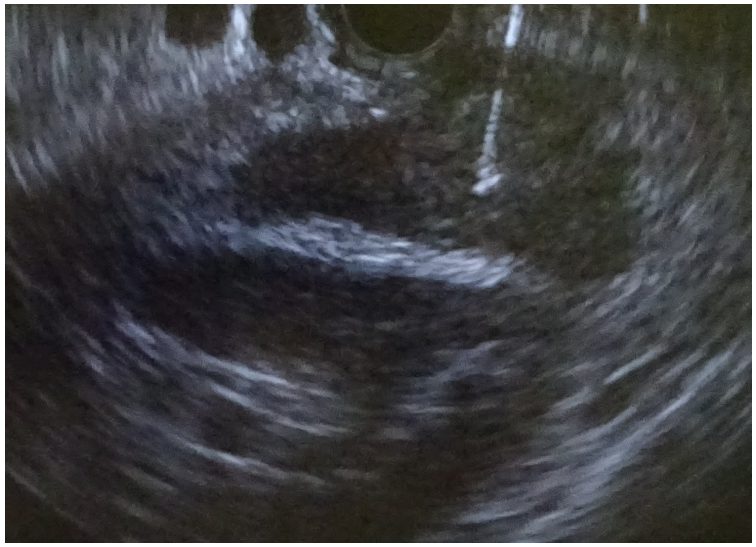


- 以前は盲目的に穿刺していた縦隔や肺門のリンパ節や腫瘍を超音波で確認しながら検査・診断します。
- 診断率の上昇、穿刺回数の軽減、合併症の減少など安全・確実を担保できる検査法です。

EUS(消化管からの超音波内視鏡) 生検

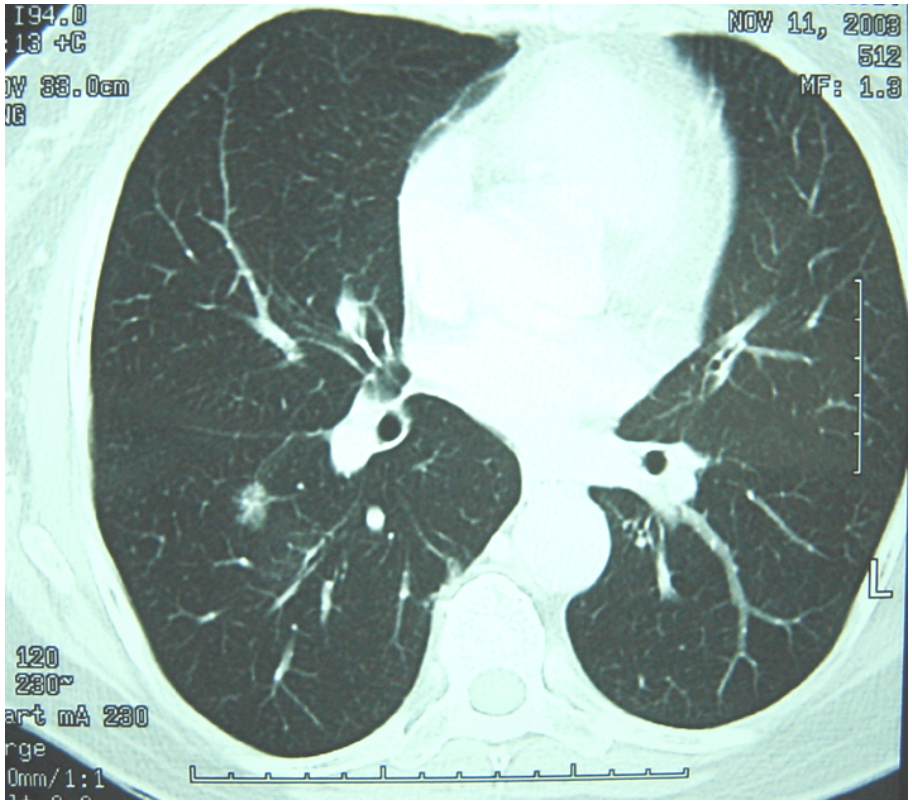


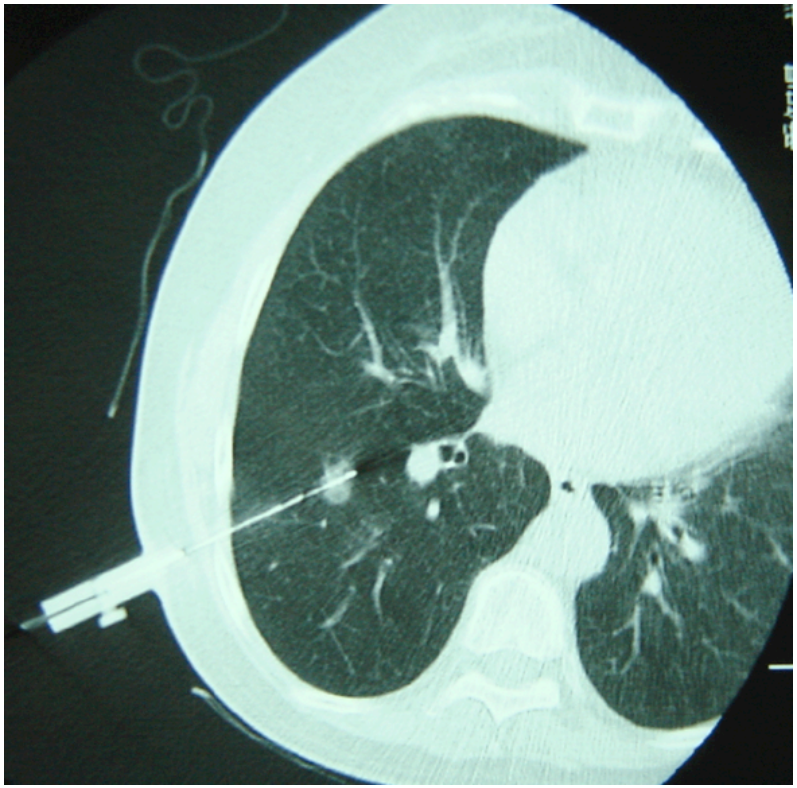
左副腎転移



EUS下、左副腎穿刺

CTガイド下肺生検

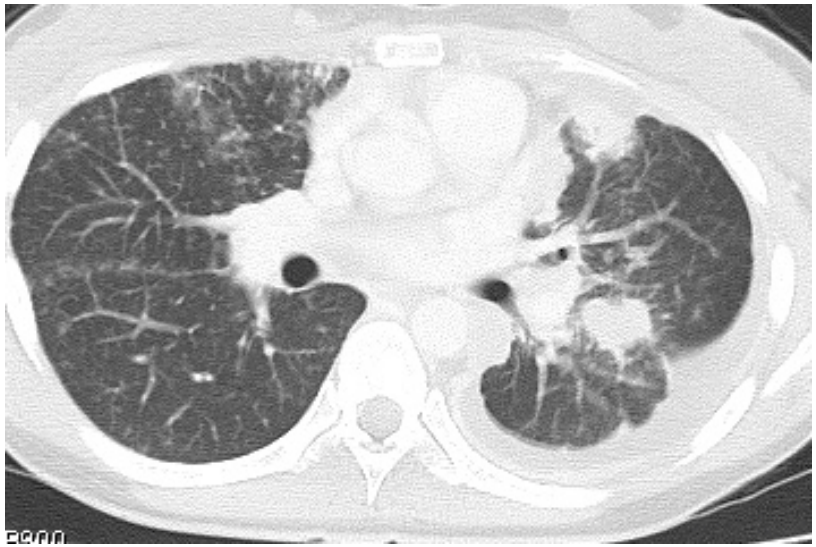


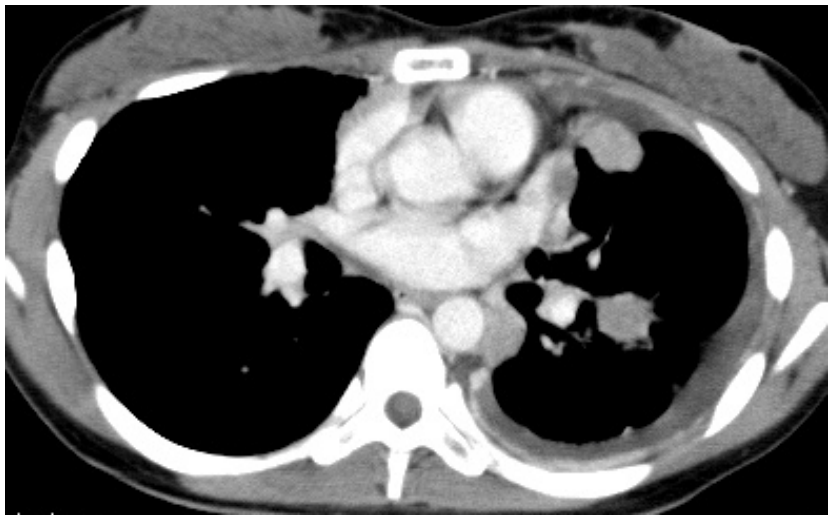


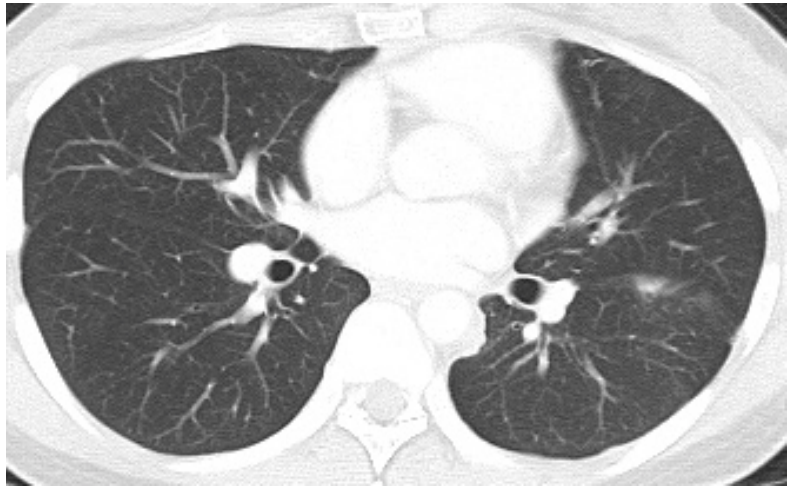
- 気管支鏡でのアプローチの難しい場所や、遺伝子異常の検索に少し多めの組織が必要な場合にはCTで肺がんをリアルタイムに確認しながら組織を採取するCTガイド下肺生検も行われます。

治療前

分子標的薬治療後

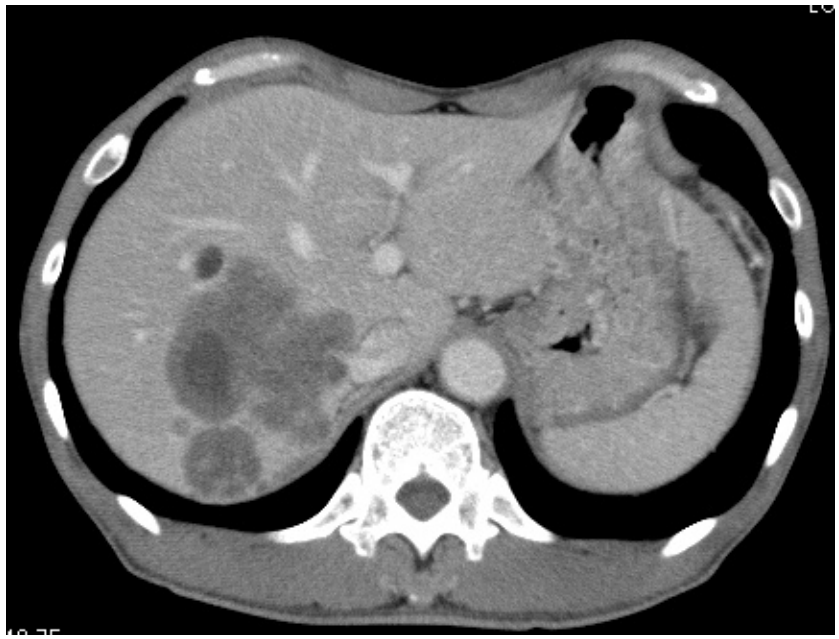








第３世代の分子標的薬が開発



→



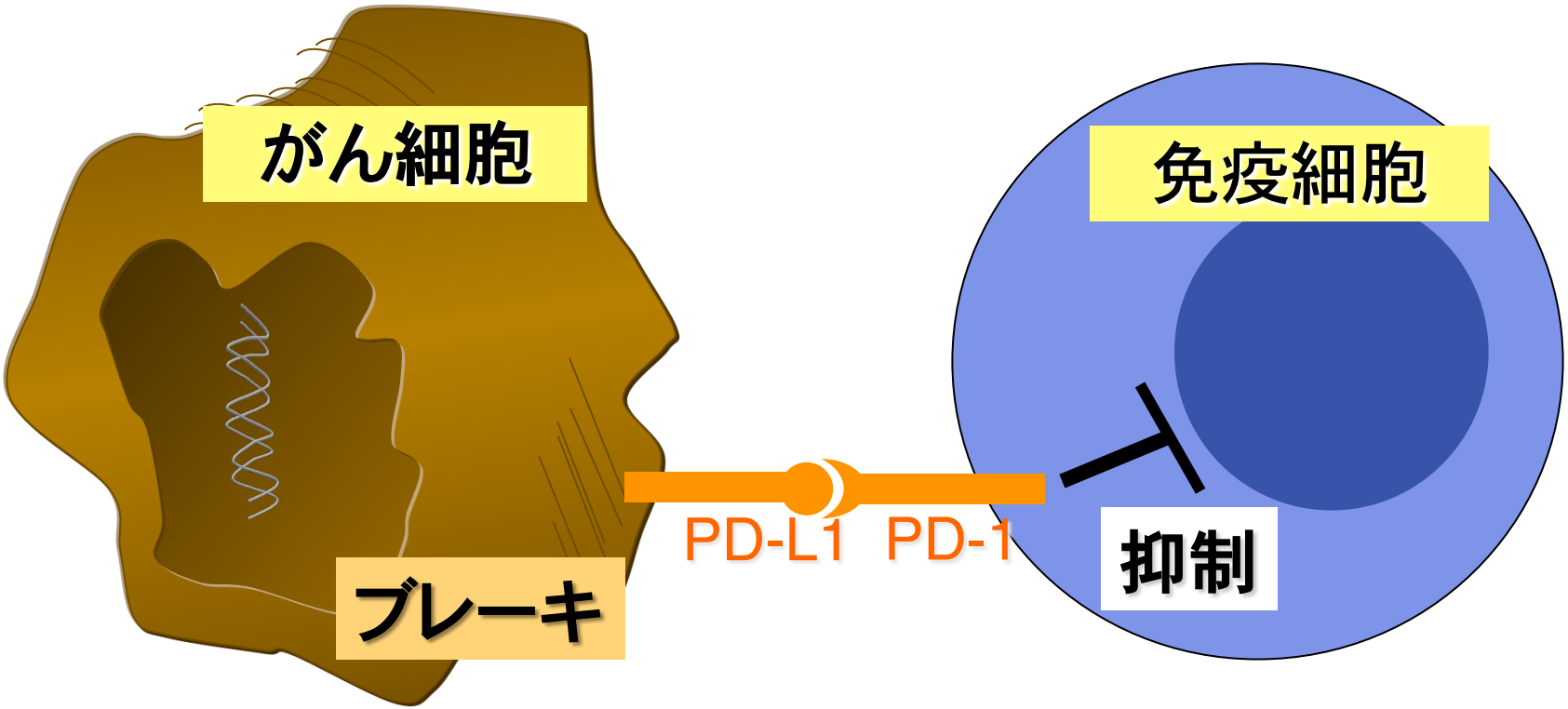
第１世代
第２世代
］が効かなくなる

第３世代の薬には反応

次々に新しい薬が開発されています

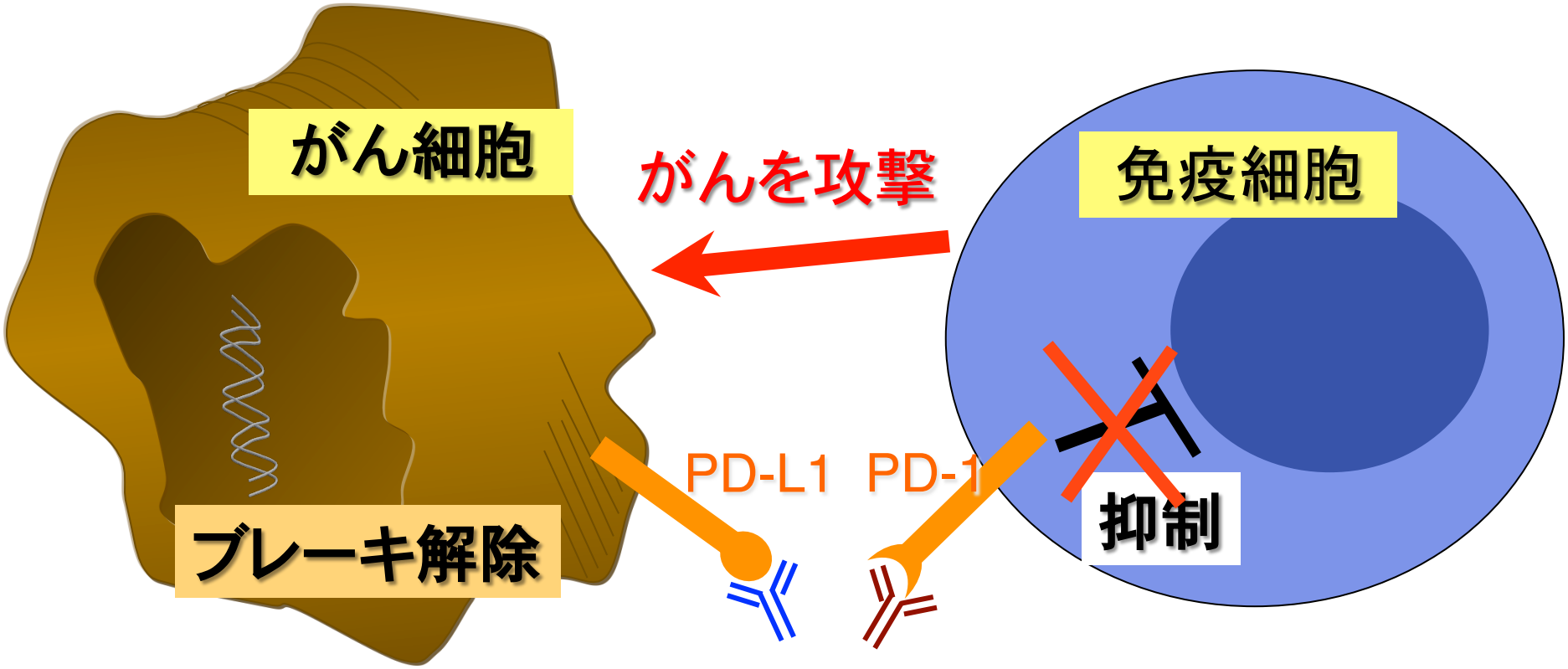
免疫療法

免疫チェックポイントでのブレーキ



ヒトには自己に対する過剰な免疫反応を抑制する免疫チェックポイントがあります。がん細胞はこのメカニズムを利用して免疫細胞からの攻撃にブレーキをかけています。このブレーキの解除をするのが新規免疫治療薬で、がん細胞への免疫力を回復します。

免疫チェックポイントのブレーキ解除



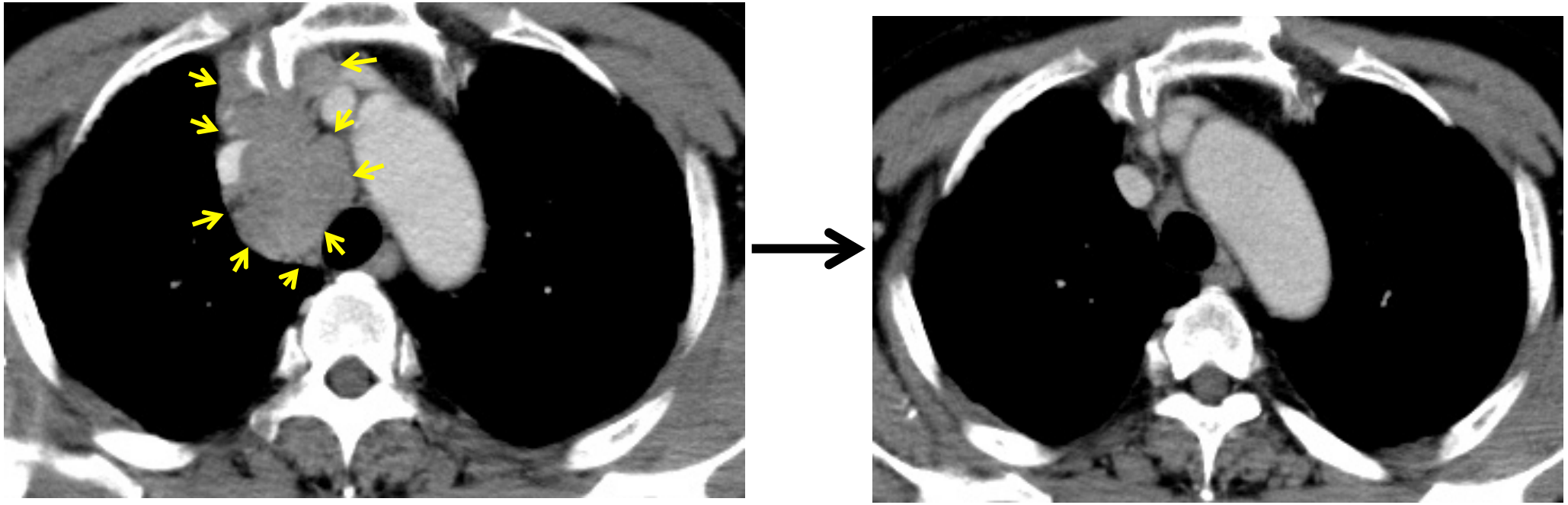
免疫チェックポイント阻害薬

オプジーボ (抗PD-1抗体)

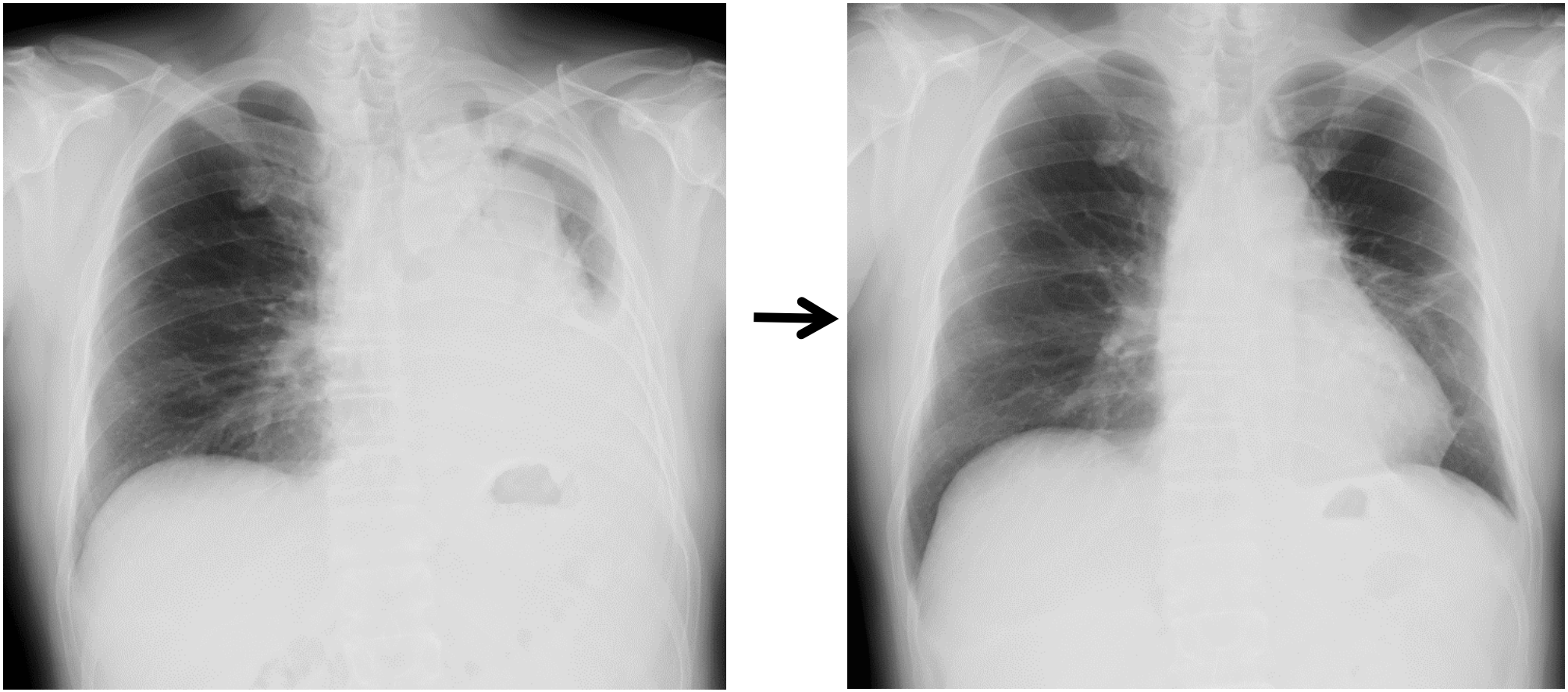
ペンブロリズマブ (抗PD-1抗体)

アテゾリズマブ (抗PD-L1抗体)

免疫療法の効果



免疫療法の効果



免疫療法の問題点

- どういった人に効果があるのか？
- 副作用への対処
- 医療費の問題

＜副作用について＞

- 全般的に副作用の頻度は低く軽微である
- しかし、多彩な副作用がある
- 対処が遅れると、中には致死的な副作用もある
- 適正使用ガイドラインの対処法に沿って対応

＜注意を要する副作用＞

·間質性肺疾患
·重症筋無力症、筋炎
·大腸炎、重度の下痢
·Ｉ型糖尿病
·肝機能障害、肝炎
·甲状腺機能障害
·神経障害
·腎障害
·副腎障害
·脳炎
·心筋炎
·重度の皮膚障害
·静脈血栓塞栓症
· Infusion reaction



免疫療法の扉は開きましたが、今後の検討課題は沢山残っています

最新の肺がん免疫療法についての会議のあったコペンハーゲンの町並みです