

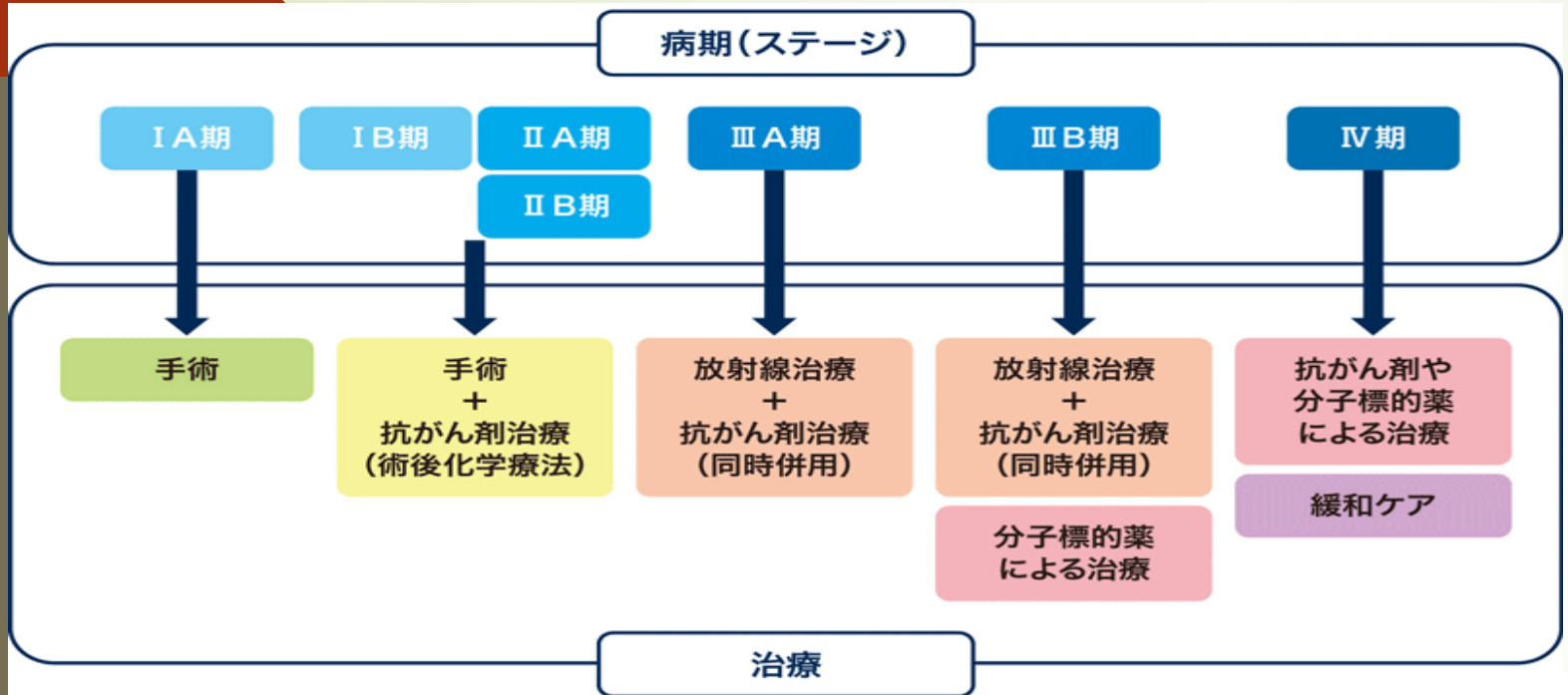
肺癌の免疫療法



高松赤十字病院 呼吸器科

塚崎 佑貴

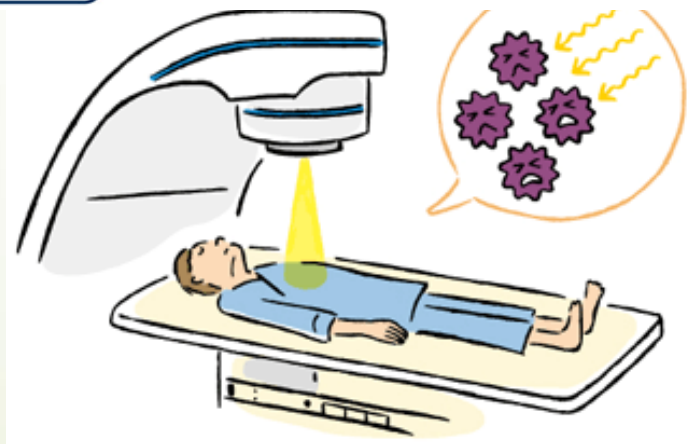
非小細胞肺癌の治療



免疫療法



手術

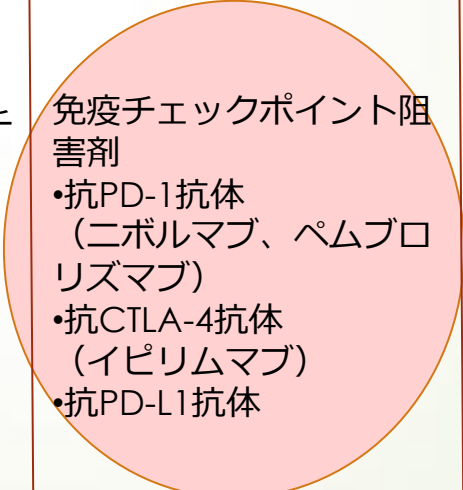


放射線



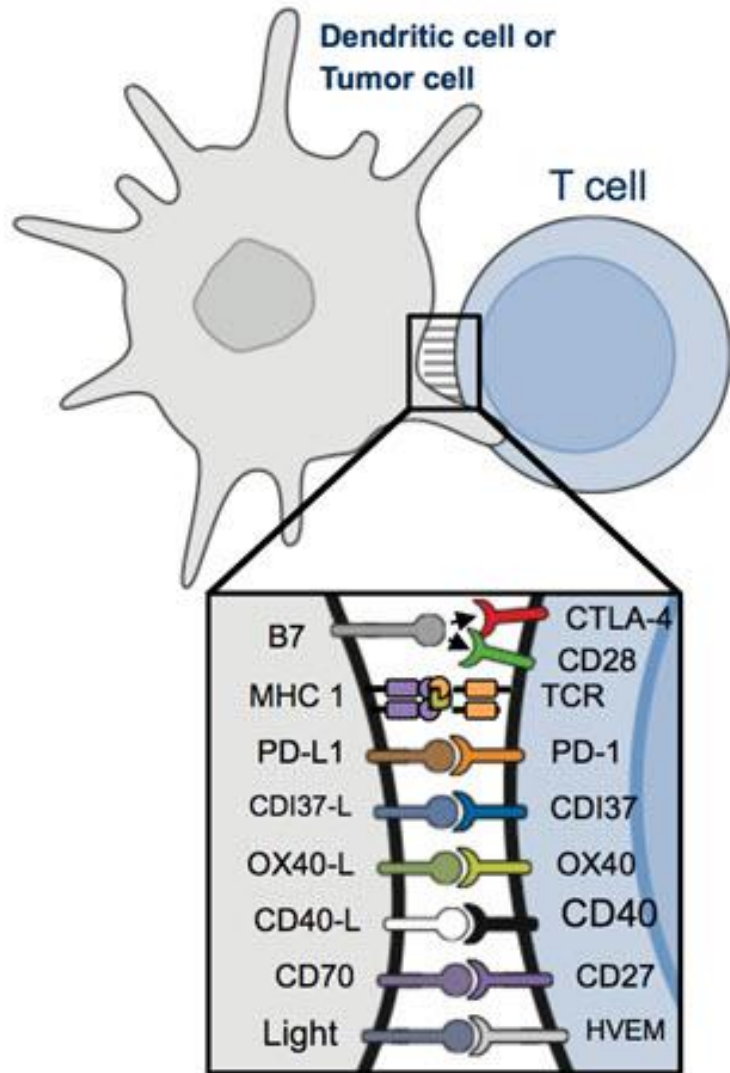
化学療法

がん免疫療法とは

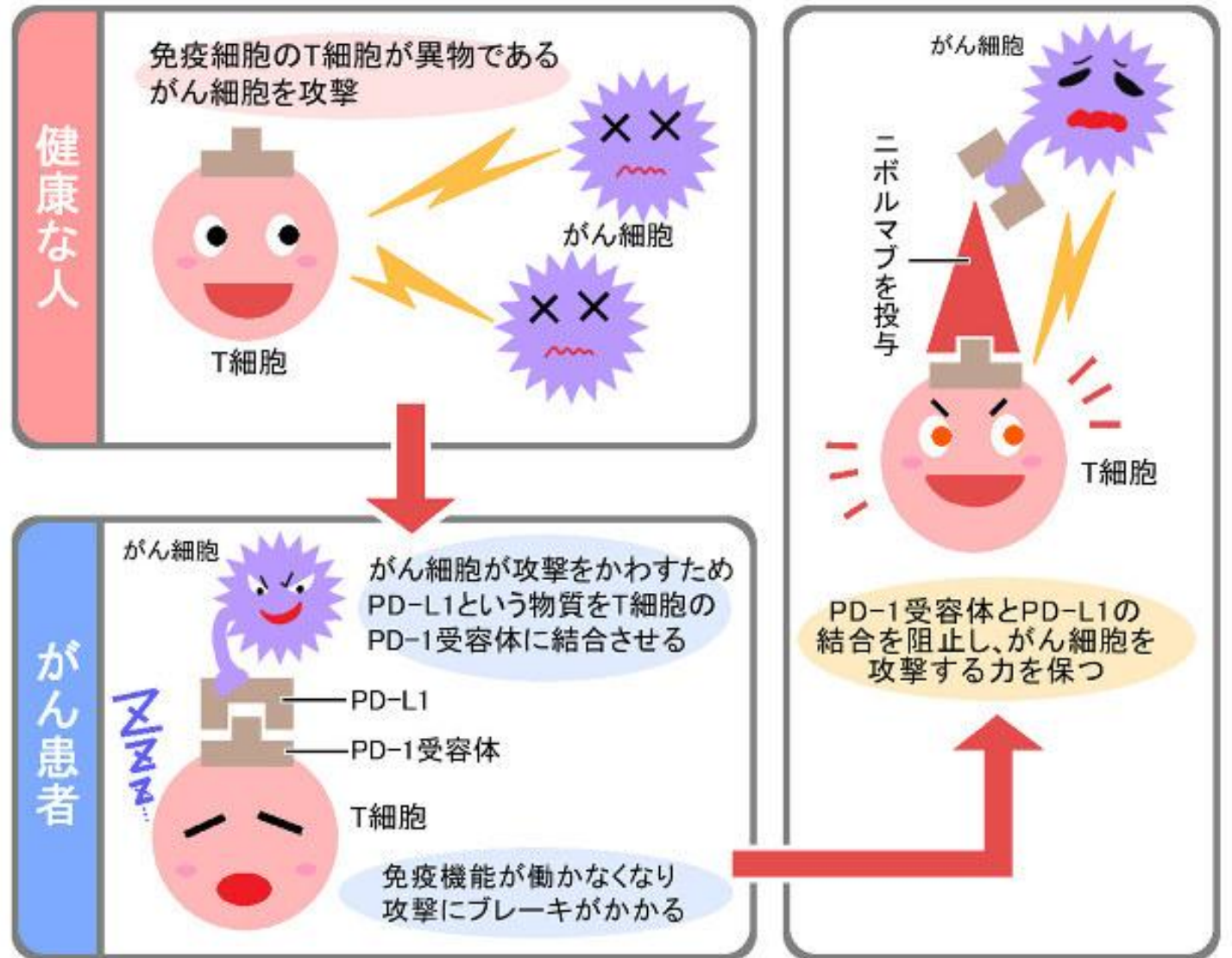
免疫力を増強		免疫抑制を解除	
細胞を使用	特異的	非特異的	
	樹状細胞ワクチン療法	活性化リンパ球療法 (LAK療法、CAT療法) NK細胞療法	-
細菌、 サイトカイン、 ペプチド、 抗体等を使用	<ul style="list-style-type: none"> 抗体製剤抗CD20抗体 (リツキシマブ) 抗HER2抗体 (トラスツズマブ) RI標識抗CD20抗体 (イブリツモマブチウキセタン) 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫賦活剤/BRM療法溶連菌乾燥菌体 (ピシバニール) βグルカン (レンチナン、クレスチン) 結核菌熱水抽出物 (丸山ワクチン) 	 免疫チェックポイント阻害剤 <ul style="list-style-type: none"> 抗PD-1抗体 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ) 抗CTLA-4抗体 (イピリムマブ) 抗PD-L1抗体
	ペプチドワクチン療法	サイトカイン療法 <ul style="list-style-type: none"> インターフェロン (IFN-α、IFN-β、IFN-γ) インターロイキン (IL-2) 	

従来のがん治療が外部からの力（手術・抗がん剤・放射線）によりがんを治療するのに対し、免疫療法は主として本来体が持っている免疫力（免疫細胞）を活かして内部からがん細胞を攻撃する治療である。特に肺癌においては免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。

免疫チェックポイント阻害剤とは



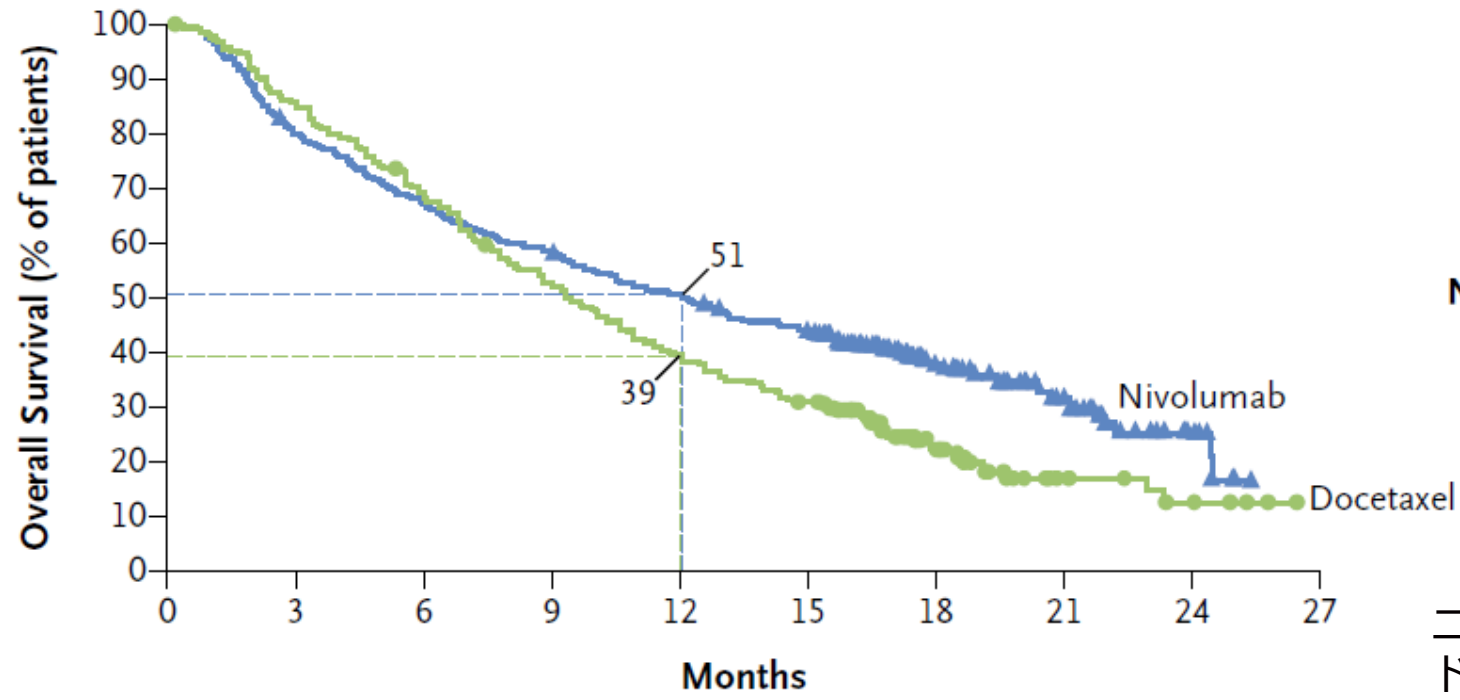
ニボルマブの作用の仕組み



免疫チェックポイント

Nivolumab vs Docetaxel

A Overall Survival



	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

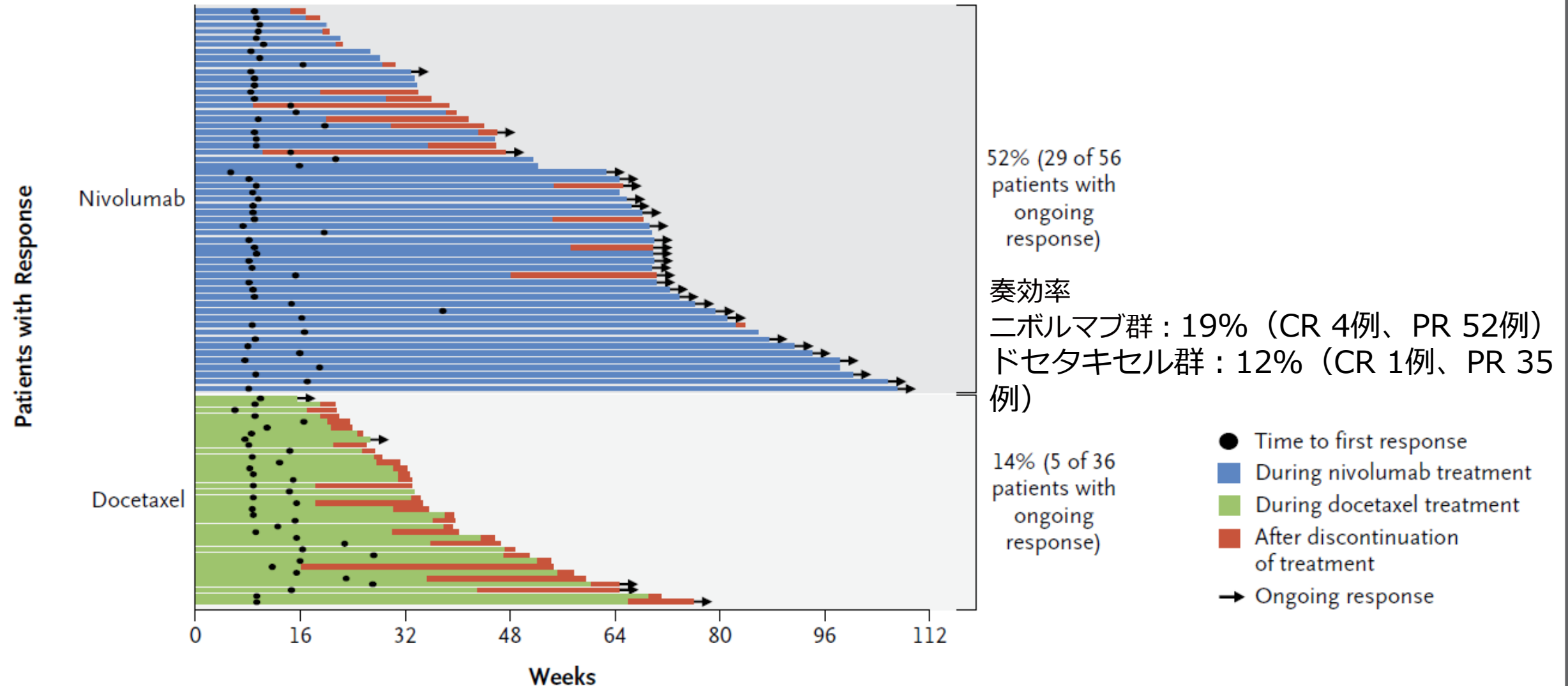
ニボルマブ3mg/kgを2週ごとに投与する群
ドセタキセル75mg/m²を3週ごとに投与する群

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

N Engl J Med 2015;373:1627-39.

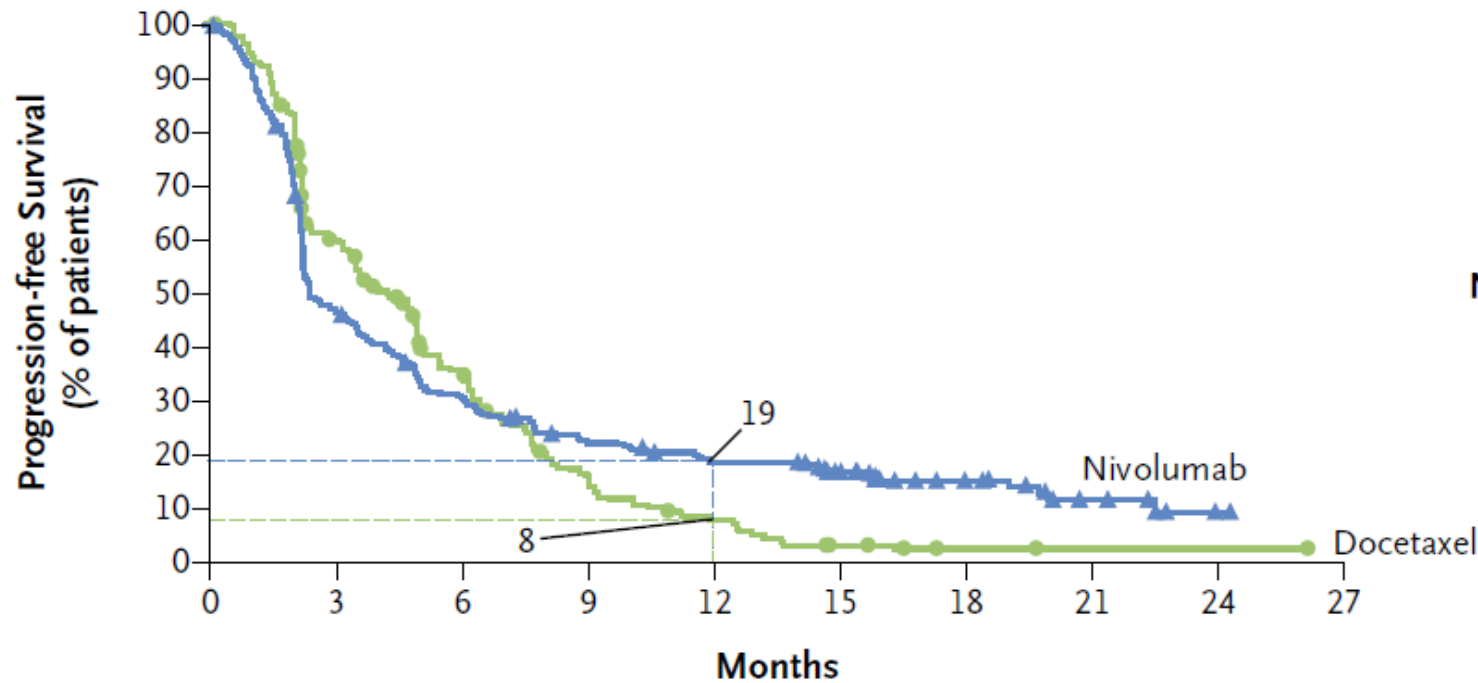
Nivolumab vs Docetaxel

B Duration of Response



Nivolumab vs Docetaxel

C Progression-free Survival



	No. of Events/ Total No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Progression-free Survival Rate (95% CI) <i>%</i>
Nivolumab	234/292	2.3 (2.2–3.3)	19 (14–23)
Docetaxel	245/290	4.2 (3.5–4.9)	8 (5–12)

Hazard ratio for disease progression or death,
0.92 (95% CI, 0.77–1.11); P=0.39

No. at Risk

Nivolumab	292	128	82	58	46	35	17	7	2	0
Docetaxel	290	156	87	38	18	6	2	1	1	0

Nivolumab(オプジーボ)について



- ▶ ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
- ▶ 現在、悪性黒色腫・非小細胞肺癌・腎細胞癌に保険適応がある
- ▶ 非小細胞肺癌の場合、3mg/kgを2週ごとに点滴静注する
- ▶ 日本においては2014年7月4日製造販売が承認され、2014年9月小野薬品工業から発売が開始された。
- ▶ 非小細胞肺癌に対する承認取得日は2015年12月

かんしつ せいはい しつかん 間質性肺疾患	空咳、息切れ、呼吸困難、発熱などの症状が現れます
じゅうしゅうきん む りょくしゅう 重症筋無力症、 筋炎	筋力低下、まぶたが重い、呼吸困難、 筋肉痛などの症状が現れます
大腸炎、重度の下痢	下痢、腹痛などの症状が現れます
1型糖尿病	のどの渇き、水を多く飲む、吐き気や 嘔吐があるなどの症状が現れます
肝機能障害、肝炎	皮膚や白目が黄色くなる(黄疸)、 疲れやすいなどの症状が現れます
甲状腺機能障害	疲れやすいなどの症状が現れます
神経障害	運動や感覚の麻痺、手足のしびれや 痛みなどの症状が現れます
腎障害	むくみや発熱、血尿、尿の量が減る、 尿が出ないなどの症状が現れます
副腎障害	からだがだるい、意識がうすれる、 吐き気や嘔吐などの症状が現れます
脳炎	発熱、失神、嘔吐、精神状態変化など の症状が現れます
重度の皮膚障害	まぶたや眼の充血、粘膜のただれ、 ひどい口内炎、全身に赤い斑点や水 ぶくれが出るなどの症状が現れます
静脈血栓塞栓症	腫れ、むくみ、皮膚や唇、手足の爪が 青紫色～暗褐色になるなどの症状が 現れます

Nivolumabの有害事象

- ➡ 左表の他にInfusion reaction（点滴時に生じる発熱、悪寒、そう痒、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症など）を起こす可能性がある
- ➡ 免疫細胞が活性化し自己免疫疾患と同様の症状・病態を呈することがある
- ➡ 有害事象にもよるが、自己免疫疾患様症状を治療するためにはステロイド剤が用いられる
- ➡ 自己免疫疾患、膠原病等を有する患者には投与はできない

Nivolumabの適応

- ▶ 肺癌診療ガイドライン上ではNivolumab単剤療法は非小細胞肺癌の2nd line以降での投与が推奨されている（グレードA, B）
- ▶ 当科ではエビデンスに基づき、進行期の非小細胞肺癌に対する2nd line以降の治療でDocetaxelに代わり用いることが多い
- ▶ ただし、自己免疫疾患や膠原病等の免疫異常の病歴がなく、また非常に高価な薬剤であり(薬価：150200円/20mg瓶、729849円/100mg瓶)、これらの条件が許容できる患者に対し適応がある

当科におけるオプジーボ使用症例①

年齢	性別	組織型	病歴	転帰
90	M	NSCLC	2016 3/7~4/2 オプジーボ2コース投与 5/5肺炎で死亡	死亡
69	M	adeno	CBDCA + Pem + Bev → 2016年6/2オプジーボ2コース投与後、6/22腎不全・肝不全・呼吸不全で死亡	死亡
68	M	Sq	2008年よりCBDCA+PTX + RT → CPT-11 → GEM + VNR → AMR → 2016年7/5よりオプジーボ投与開始	SD
68	M	Sq	CBDCA+PTX + RT → 2016年4/13よりオプジーボ投与	SD
71	M	adeno	CBDCA+Pem → DOC → 2016年5/24オプジーボ開始	SD
61	F	adeno	CBDCA+Pem+Bev → Gefitinib → GEM + VNR → DOC → CBDCA + CPT-11 → Erlotinib → 2016年2/17~6/23までオプジーボ	PD
55	F	adeno	Gefitinib → CBDCA+Pem + Bev → Erlotinib → DOC → GEM + VNR → CBDCA + PTX + Bev → CBDCA + S-1 → Afatinib → CBDCA + CPT-11 → AMR → nabPTX → 2016年4/1よりオプジーボ投与	PD
76	M	Sq	CBDCA + PTX + RT → S-1 → DOC → 2016年2/4よりオプジーボ 3コース目で肺炎あり中止	SD
51	M	adeno	術後CBDCA + Pem + Bev → CBDCA + PTX → S-1 → 2016年4/22よりオプジーボ	SD
67	M	adeno	CBDCA+Pem → Erlotinib → Afatinib → DOC → GEM + VNR → 2016年7/5よりオプジーボ開始	SD
57	M	Sq	CBDCA + PTX + RT → 2016年3/8よりオプジーボ開始 5/24経済的な事情で中断	縮小

当科におけるオプジーボ使用症例②

年齢	性別	組織型	病歴	転帰
68	M	adeno	CBDCA+Pem→CPT-11→TS-1→DOC→2016年8月よりオプジーボ開始 5コース投与後、脳転移ありPD	PD
67	F	多形癌	2015年11月 左肺全摘→2016年3月脳転移ありCBDCA+PTX→+Bev5コース 2016年9月よりオプジーボ2コース投与 脳・肝転移増大ありPD	PD
65	M	Sq	2015年10月よりCBDCA+TS-1→DOC 2016年10月よりオプジーボ開始 3コース投与後X-pで縮小傾向	縮小

症例 1 (縮小効果が得られた症例)

患者 : 57歳 男性

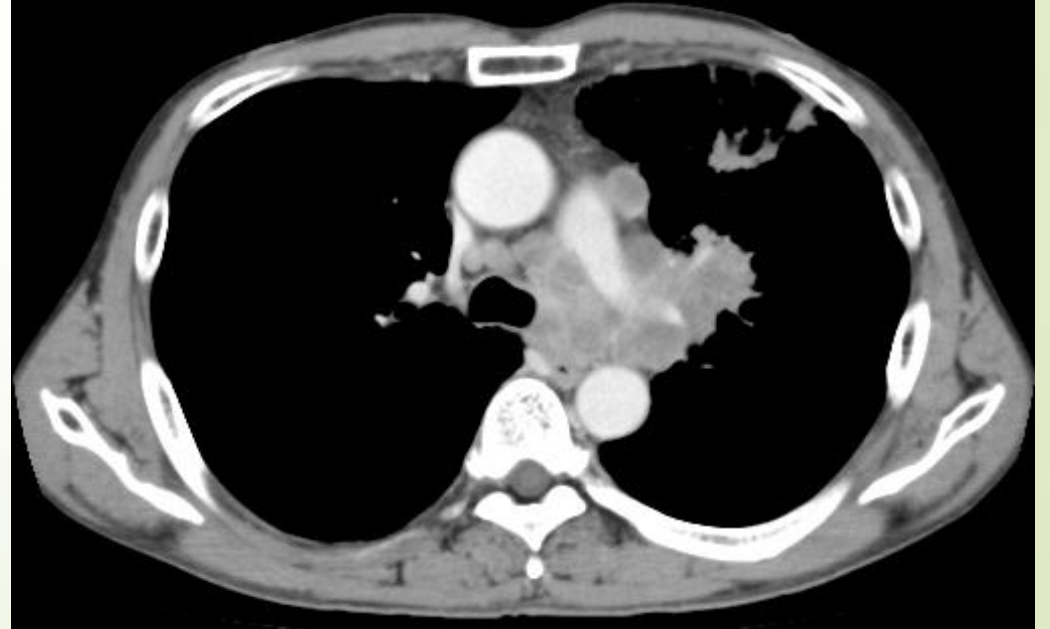
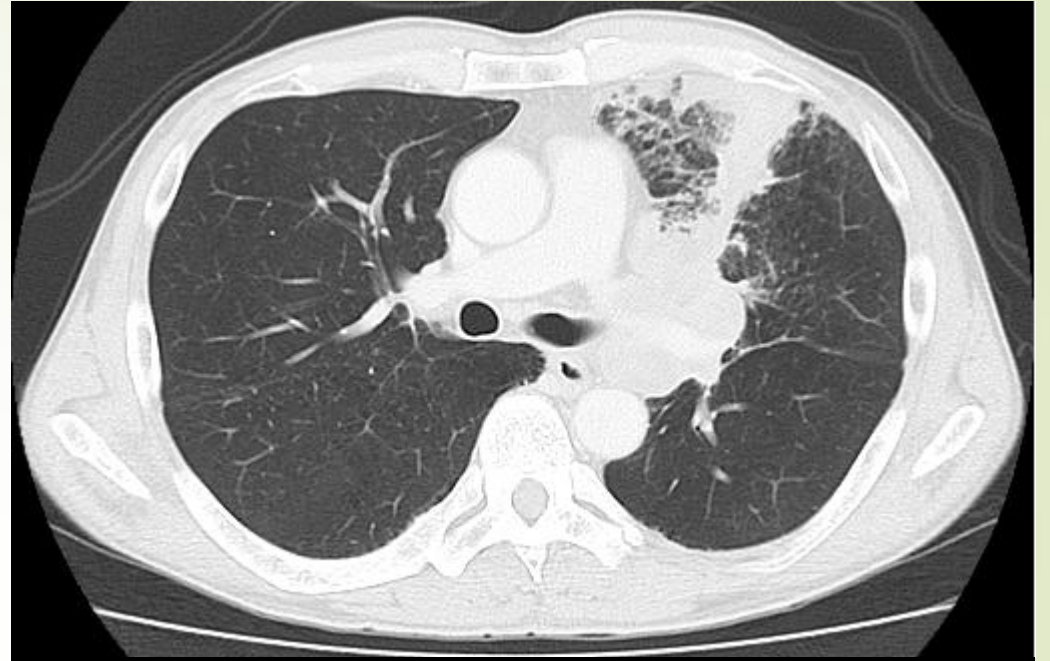
主訴 : 胸部異常陰影

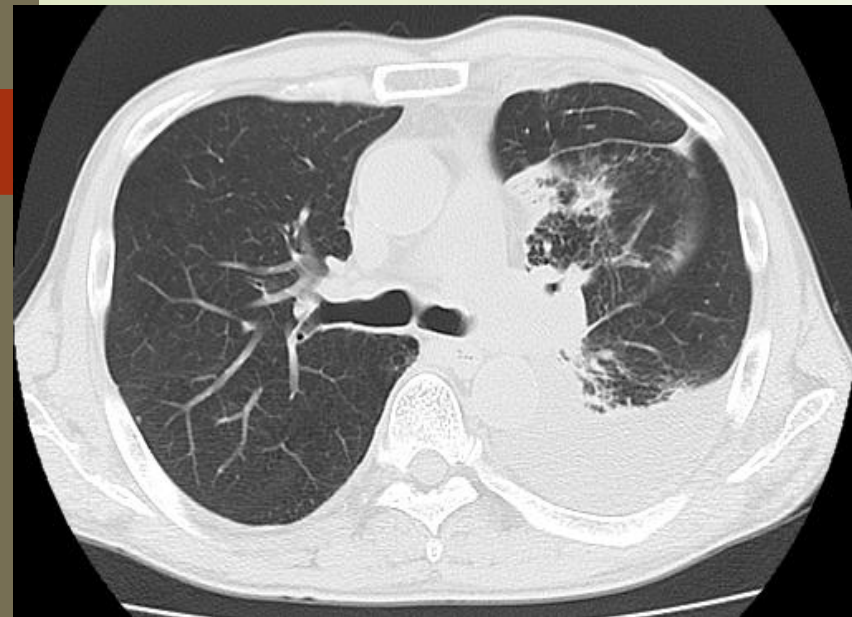
既往歴 : 骨折

喫煙歴 : 30本/日 36年間

現病歴 : 2015年3月頃より咳嗽あり近医で胸部X-p/CT撮影し左肺門部腫瘍と多発リンパ節腫脹ありBFで扁平上皮癌検出あり cT4N3M0 stage III Bと診断され、2015年6月当科紹介となった。2015年6/8~10/9 CBDCA+PTX+RTで治療し寛解していたが2016年2/15左肺門部腫瘍影増大、悪性胸水あり再発と診断3/8よりオプジーボ199mgで開始 やや好酸球増加していたが目立った有害事象なく経過していた。

初診時画像検査 (2015年6/4)





2016/3/7

2016/5/24

2016/7/19

症例 2 (SDを維持している症例)

患者 : 71歳 男性

主訴 : 胸部異常陰影

既往歴 : 19歳 虫垂炎 胸部打撲

喫煙歴 : 15本/日 30年間以上

現病歴 : 2015年5月に咳嗽あり近医受診され胸部X-p/CTで左下葉S6

に腫瘤影、胸水貯留を認め5/15当科紹介受診となった。

気管支鏡検査でadenocarcinomaが検出され、cT3N3M1b

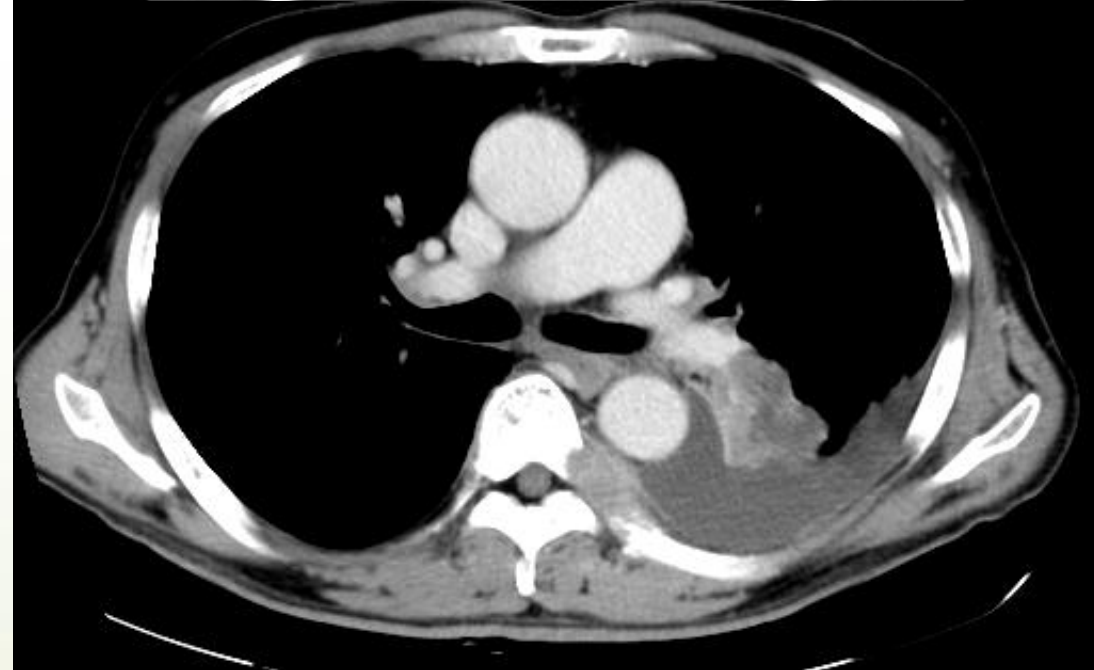
PLE OSS stageIVと診断された。6/4よりCBDCA+Pem

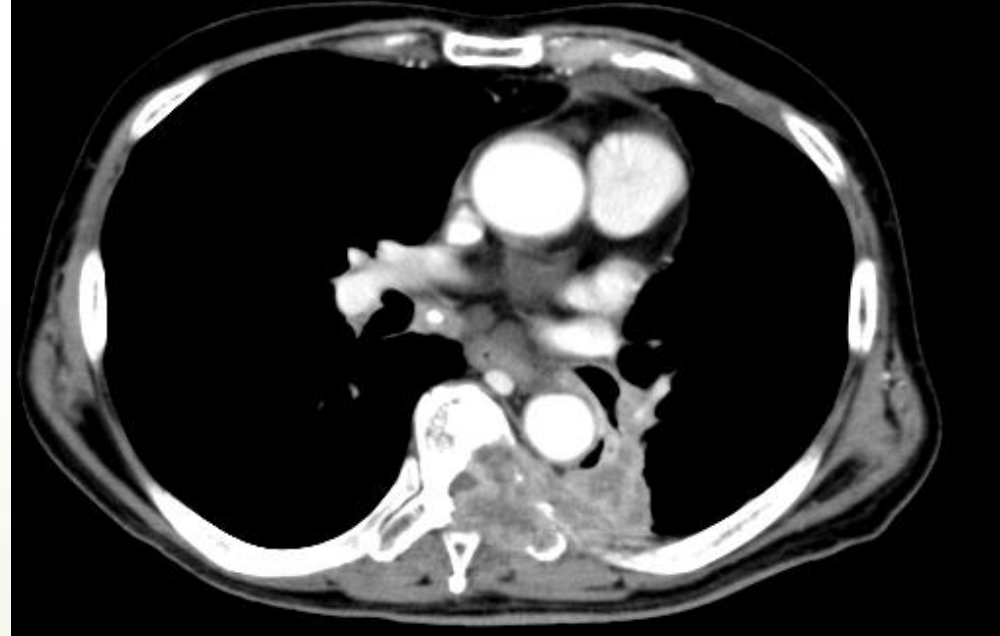
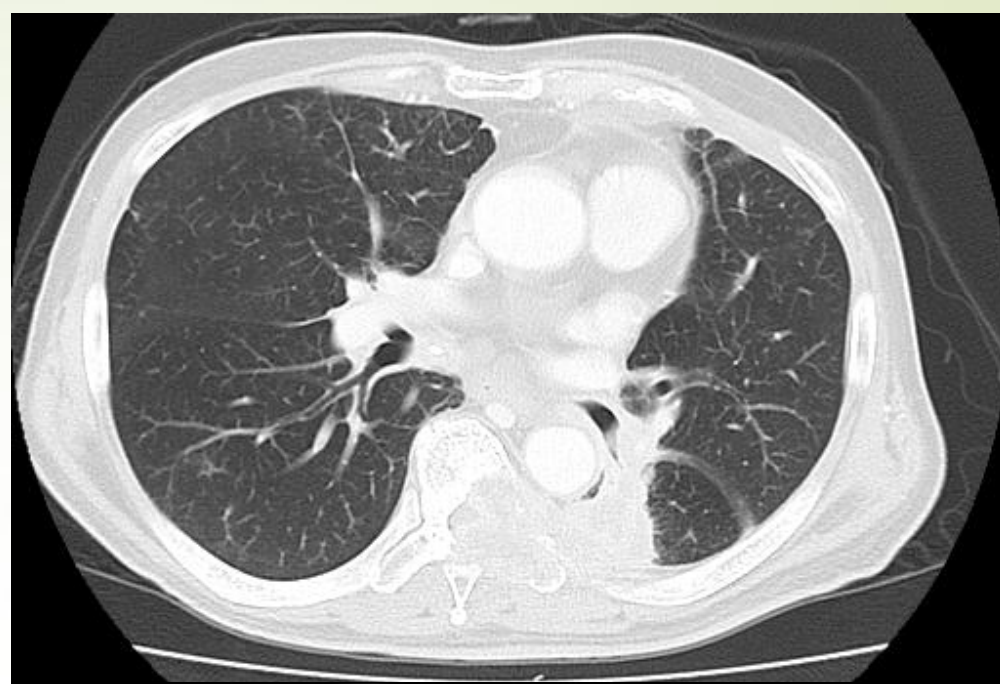
5コース、DOC 2コース、GEM+VNR 1コース行うもPDとなり、

2016年5/24よりオプジーボ197mg投与開始した。

特に目立った有害事象なく経過していた。

初診時画像検査 (2015年5/19)





2016/5/10

2016/7/1

症例3 (オプジーボ投与経過中に増悪した症例)

患者：61歳 女性

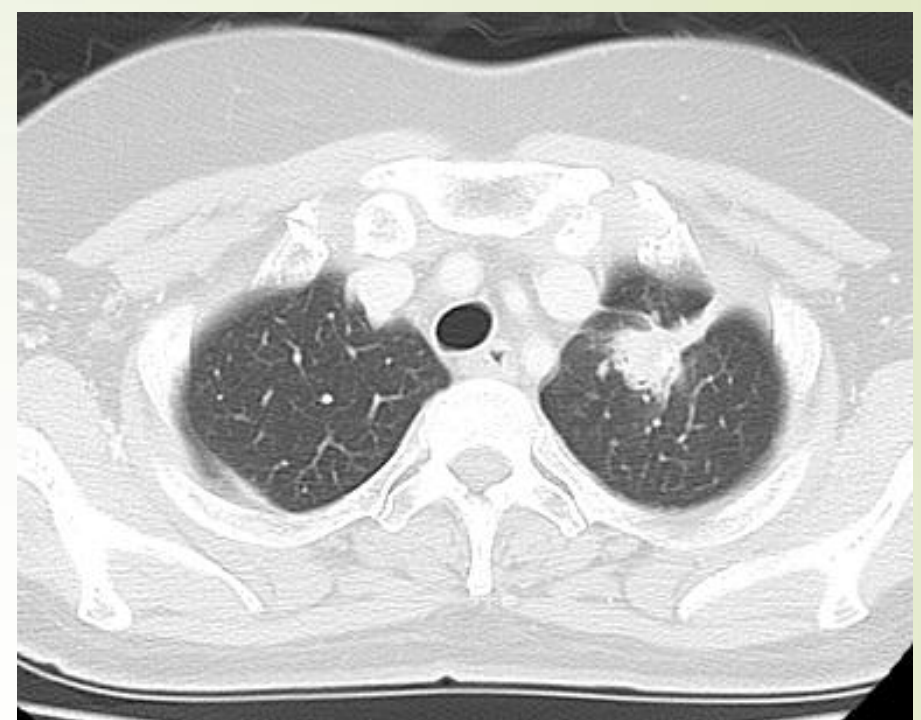
主訴：呼吸苦 胸部異常陰影

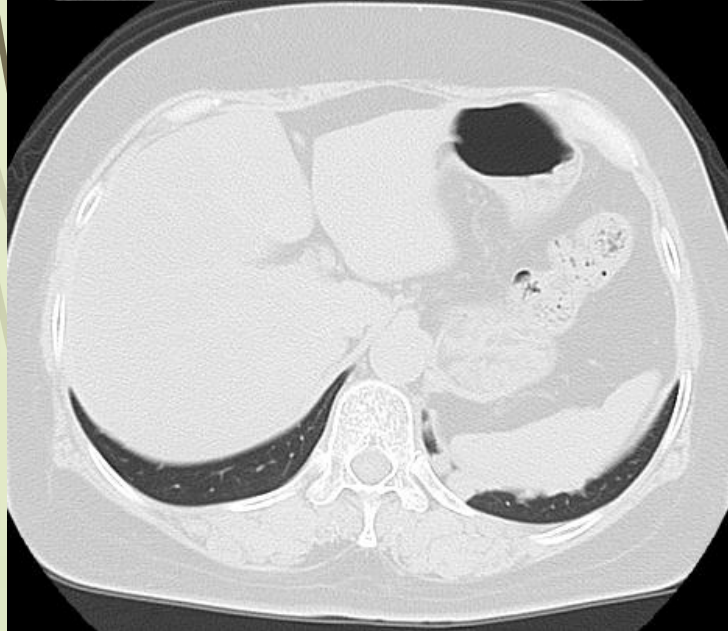
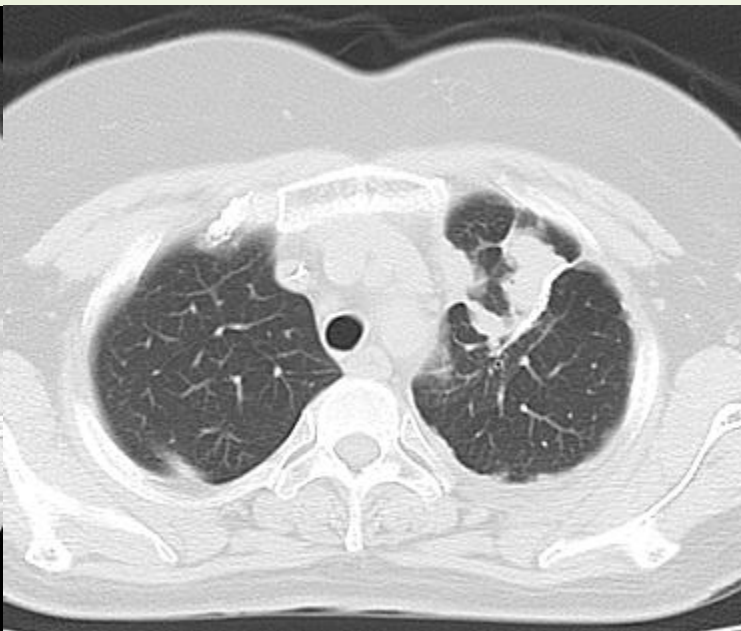
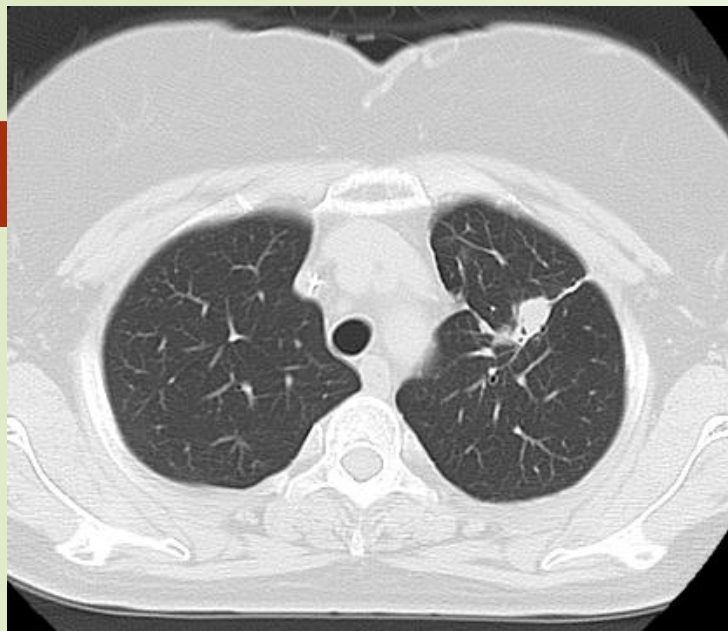
既往歴：不安神経症

喫煙歴：無し

現病歴：2011年の検診で左上葉腫瘤影を指摘された。気管支鏡で診断つかず、2012年1月に胸腔鏡下肺生検を施行、左上葉肺腺癌 sT4N0M1a stageIV 胸膜播種と診断された。化学療法を CBDCA+Pem+Bev→Gefitinb→GEM+VNR→DOC→CBDCA+CPT-11→Erlotinib→2016年2/17から6/23までオプジーボ196.8mgで治療を行った。

初診時画像検査 (2012年2/8)





2016年 2/17から6/23まで9コース
オプジーボ投与

少しずつ左上葉原発巣、胸膜播種が増
大傾向にあり2016年6月にPDと判断

分子標的薬による治療に変更している



2016/2/4
投与前

2016/6/9
投与後

2016/2/4
オプジーボ投与前

2016/6/9
オプジーボ投与後

考察

- ▶ まだ症例数が少なく投与期間も十分でないが既存の抗がん剤と比較し効果は高く目立った有害事象も少ない傾向にある。しかし、化学療法歴の長い症例には芳しい結果は得られていない。またその効果や有害事象の程度にはやや個人差がある印象である。
- ▶ 個人の免疫力による内部からの治療であり、年齢や全身状態、栄養状態、精神状態、病歴等により免疫力に個人差が生じ、その効果や有害事象にも影響を及ぼしている可能性がある。
- ▶ また、臨床試験では腫瘍のPD-L1発現率が高い方がオプジーボの効果が有意に高く、PD-L1発現率も抗腫瘍効果に影響を及ぼす一因と思われる。