

免疫チェックポイント阻害薬による がん治療の現状と展望

杉山 圭司[†]第73回国立病院総合医学会
(2019年11月8日 於 名古屋)

IRYO Vol. 75 No. 4 (333-335) 2021

要旨

本邦における免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) の臨床導入は悪性黒色腫を皮切りに、現在、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、胃癌、頭頸部癌、ホジキンリンパ腫、メルケル細胞癌と多くの腫瘍に適応が広がっている。今後も食道癌、肝細胞癌をはじめさらに適応が拡大していくことが期待されている。さらには、免疫療法はICIの単剤治療から抗がん剤、分子標的薬、他のICIとの併用 (複合免疫療法) として複雑化しつつ発展を続けている。一方で、ICIを含むがん薬物療法を適切に行うには、免疫関連有害事象 (immunne-related adverse event : irAE) に対する適切な管理が重要となる。irAEは多彩な臓器に生じ得るため、症状が一定ではなく、医師のみによる対応は困難である。そのため、患者本人や家族に加えて看護師や薬剤師からなるチームを形成し、些細な症状を見逃さないことが重要となる。国立病院機構名古屋医療センターでは腫瘍内科医 (がん薬物療法専門医) が臓器別診療科と連携してICIを含むがん薬物療法を担当し、実際の運用に関しては、がん化学療法看護認定看護師やがん薬物療法専門薬剤師との連携を強化し、毒性管理を徹底している。複雑化するICI治療を有効かつ安全に患者に提供するためにはこれまで以上にチーム医療を充実させる必要がある。その基盤となる情報としてICI治療の現状、実地診療における注意点、今後の展望について述べる。

キーワード 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, チーム医療

はじめに

免疫チェックポイント阻害薬 (Immune checkpoint inhibitor : ICI) が登場し、がん治療は大きな変化を遂げている。たとえば、進行・再発悪性黒色腫に対しておつてはダカルバジンやサイトカインが使用されていたが、奏効率は10-20%と有効性はきわめて限られ、典型的な難治がんであった。しかし、ICIや分子標的薬 (BRAF阻害薬, MEK阻害薬) の登場により治療成績が大きく向上した。現

在もICIの導入が最も先行しており、進行・再発例に対して単剤 (イピリムマブ, ニボルマブ, ペムブロリズマブ), 併用 (イピリムマブ+ニボルマブ) 療法が行われているほか、最近では術後補助療法としての適応も有している。ICIは化学療法と比較して重篤な有害事象の頻度は少ないが、あらゆる臓器に有害事象がおきる可能性があり、またその発症時期の予測が困難である。さらに、ICIと抗がん剤や分子標的薬を併用する複合免疫療法では、効果の増強が期待できる反面、毒性と費用が増加する (図1)。

国立病院機構名古屋医療センター 腫瘍内科 [†]医師

著者連絡先: 杉山圭司 国立病院機構名古屋医療センター 腫瘍内科 〒461-0001 愛知県名古屋市中区三の丸4-1-1

e-mail : keiji.sugi@gmail.com

(2020年3月13日受付, 2020年9月11日受理)

State of the Arts and Future Perspectives of Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Treatment

Keiji Sugiyama, NHO Nagoya Medical Center

(Received Mar. 13, 2020, Accepted Sep. 11, 2020)

Key Words : Immune checkpoint inhibitor, immunne-related adverse event ; irAE, team medical

	免疫チェックポイント阻害薬	細胞傷害性抗がん剤	複合免疫療法(免疫+抗がん剤、分子標的薬)
奏効率	低いことが多い	30-80%	奏効率改善
奏効期間	長い	限られている	単剤より延長
費用	高額	比較的low額	高額
開発	盛ん	新薬は少ない	盛ん
有害事象頻度	少ない	高い	高い
有害事象のタイプ	予測困難 全身に生じる 時期を問わない	予測しやすい 定型的	両方の有害事象がミックス

図1 ICIと化学療法の比較

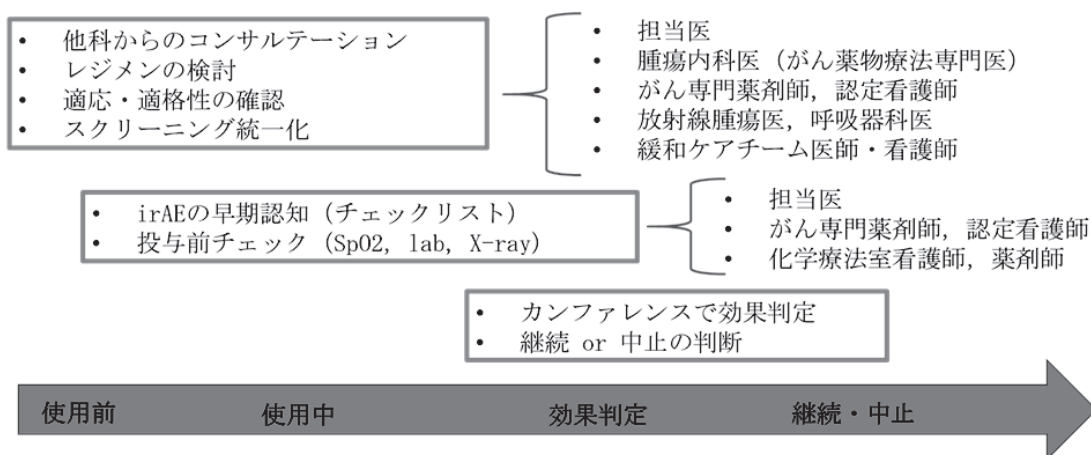


図2 当院でのICI運用の流れ

これからのがん薬物療法は細胞傷害性抗がん剤、免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬を組み合わせで行われる方向性がますます進むと予想され、これらの併用療法を実地臨床で適切に使用することが求められる。

(immune-related adverse event : irAE) の早期認知のためのチェックリストを使用している。効果判定もカンファレンスで検討し、継続・中止の判断を行う (図2)。このように、ICI使用の最適化のため、多診療科・多職種が協力するチーム医療が必要となる。

当院での免疫チェックポイント阻害薬の運用

国立病院機構名古屋医療センター (当院) では、臓器別診療科からのコンサルテーションを受け、腫瘍内科医、がん専門薬剤師・認定看護師、放射線腫瘍医、呼吸器科医、緩和ケアチーム医師・看護師が出席するカンサーボードでレジメンの検討や適応・適格性の確認を行っている。また、ICI投与前および投与中のスクリーニング (甲状腺機能評価等を含む) の統一化を図っている。投与前は全例、経皮動脈血酸素飽和度や血液検査、胸部X線写真を確認する。そして、投与中は免疫関連有害事象

irAE発生時の対応

irAEを疑った場合は、迅速に診断、重症度評価を行う必要がある。病態の追求が重要であることはもちろんであるが、経過観察や生検等を行うためにいたずらに時間をかけ、治療開始の時期を逸することは避けたい。腫瘍内科 (当科) ではASCOやNCCNのirAE管理ガイドライン^{1) 2)} に準じてirAEの評価と治療を行っている。グレード1の毒性であれば一部の神経毒性や血液毒性、心毒性を除いて、慎重なモニタリングを継続しながらICIを継続する。

グレード2では、症状と検査値がグレード1あるいはそれ以下に改善するまでICIの休薬が推奨される。コルチコステロイド（初回投与量はプレドニゾロン0.5-1 mg/kg/日）の投与も検討される。グレード3以上の毒性を認めた場合は、ICIを中止し、高用量コルチコステロイド（プレドニゾロン1-2 mg/kg/day）を開始し、少なくとも4-6週間かけて減量・中止していく。また、ステロイド投与開始後の効果判定は原則48時間ごとに行い、不応時はインフリキシマブや免疫抑制剤の追加投与を考慮する。

ステロイドに加え免疫抑制薬（カルシニューリン阻害薬、ミコフェノールモチフェル）や抗サイトカイン薬（インフリキシマブ、アバタセプト、トシリズマブなど）を併用する場合、日和見感染症のリスクが高まる。そこで、当科ではステロイド投与開始時にはルーチンでCMV-IgG, IGRA検査（T-SPOT）、HBV検査を提出している^{3) 4)}。これは、サイトメガロウイルス・HBVの再活性化や潜在結核の有無を把握しておくことで、適切なモニタリングや早期治療・化学予防（isoniazidの予防内服、バラシクロビルによる先制治療など）を行うためである。感染症を懸念するあまりステロイドの投与量が過少になることは避けなくてはならない。irAEに対する治療が長引くほどがん治療の中止期間も長期化し全身状態の悪化が懸念されるため、ステロイド開始から数週間は必要な十分量、適正量の投与を行うべきである。

当院ではirAE急性期のステロイド治療のみならず、副腎不全や甲状腺機能低下症に対するホルモン補充療法など一般的な治療は腫瘍内科で対応を行っている。一方で、神経/筋疾患、心筋炎など診断や治療が困難なirAEの診療ではコンサルテーションの閾値を下げ、速やかに関連各科と連携している。診療科によって、がん診療に携わる機会が多くない診療科もある。また、irAE腸炎と炎症性腸疾患、irAE重症筋無力症と従来の重症筋無力症などのように、既存の疾患概念とirAEは本質的に異なっている。そのため、専門家にコンサルテーションする場合は、がんの予後、想定している免疫病態・治療を伝え、ガイドラインを共有するなど通常のコンサルテーション以上に丁寧な依頼を行っている。イメージとしては臓器障害の有無・重症度評価を当該臓器診療科にて実施し、irAEの重症度評価、適切な免疫抑制療法は腫瘍内科で実施している形である。今後、ICIの普及にともなって普段はがんに携

わることの少ない診療科もirAEの治療に携わる機会が増えることが予想され、腫瘍内科以外の診療科に向けてirAEについての情報発信の必要性も議論されている²⁾。

おわりに

ICI治療の適応は拡大しており、がん薬物療法において重要な地位を占めている。その安全性を担保するためには、チーム医療が必要不可欠である。多職種間で情報共有することにより免疫関連有害事象の早期発見に努め、治療においてはグレードに応じた適切な対応や他科との連携が重要となる。

〈本論文は第73回国立病院総合医学会シンポジウム「免疫チェックポイント阻害薬使用 (ICI) における注意点」において「免疫チェックポイント阻害薬によるがん治療の現状と展望」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018 ; **36** : 1714-68.
- 2) Cole S, Zibelman M, Bertino E et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018 ; **36** : 1714-68.
- 3) Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2018 ; **8** : 147-52.
- 4) Choi J, Lim YS. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. *J Infect Dis* 2017 ; **216**(s8) : S778-84.