

新たな免疫療法の薬剤開発と臨床導入

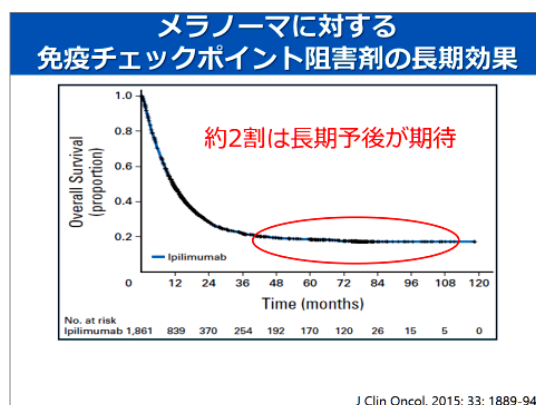
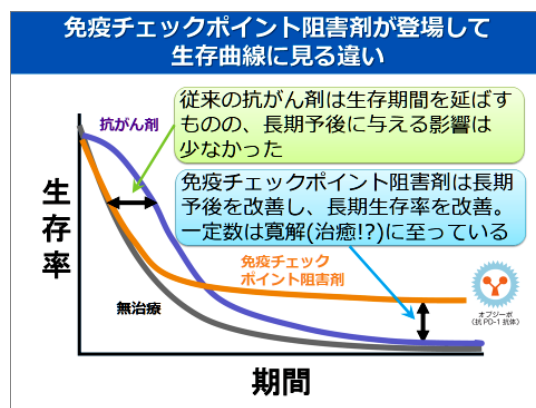
～九州病院で実施中の横のつながりを意識した取り組み～

内科(腫瘍担当) 牧山 明資
Makiyama Akitaka

近年、新たに開発されたがん免疫療法の臨床導入が進んでいます。従来の免疫療法では、免疫機能のアクセルを踏むことで攻撃力を高める方法が用いられてきましたが、この方法では臨床開発が上手くいかず、免疫療法はがん治療において日の目を見ることはありませんでした。ところが、がん細胞が免疫機能のブレーキを利用して免疫逃避を行っていることが明らかになりました。そこで、このブレーキを解除することで、免疫細胞の働きを活性化して、免疫逃避状態にあるがん細胞をリンパ球が攻撃できるようにする方法が考案されました。この新たな免疫療法で使用される薬剤は免疫チェックポイント阻害剤とも呼ばれ、様々ながん種で有効性を示しています(オプジーボ®、キートルーダ®など)。本邦においても、悪性黒色腫を皮切りに、非小細胞肺癌、腎細胞がん、ホジキンリンパ腫、頭頸部癌などすでに保険適用となっています。消化器がん領域でも開発は進んでおり、2017年には切除不能胃癌を対象とした臨床試験において、オプジーボ®の有効性と安全性が実証され、本年中には保険承認がおりると予想されます。

免疫チェックポイント阻害剤は従来の薬剤と比べて何が異なるのでしょうか。一つはその有効性です。従来の薬剤は生存期間を延長するものの、最終的な生存率の引き上げという意味では不十分な場合が多くありました。ところががん免疫療法が施行された悪性黒色腫患者の長期follow-upの報告では、ある一定期間を過ぎると生存率が長期的に変化しない

集団が2割前後存在することが分かっています。つまりこの2割の方は治癒またはそれに近い状態にあることが示唆されています。従来の薬剤では時間が経つごとに亡くなる患者さんがほとんどであったことを考えると、この成績はがん治療医にとって非常にインパクトのあるものです。このことから一部マスコミなどで夢の薬ともはやされましたが、同時に非常に高価であることも問題視され、医療経済を圧迫するといった記事が多数出たのをご覧になった方もいらっしゃるかと思います。



経済的な問題はさておき、この夢のお薬には様々な問題点があります。さきほど少し触れましたが、免疫チェックポイント阻害剤単剤で臨床効果が認められる患者さんは2割程度であり、効果のあるなしを事前に測るバイオマーカーの同定が不十分という点が一つ挙げられます。がん種によっては病理組織を用いた免疫組織化学染色により効果が強く出る患者さんを抽出できるといった報告がなされていますが、実は免疫応答は動的なものであり、ある瞬間の一分子を調べるだけでは不十分であることが分かっています。ドラマのワンシーンだけを見てもそのドラマがコメディナーなのかヒューマンなのかはたまたホラーやサスペンスなのか分からないのと同様に、身体の中で起こっている免疫応答の全体を知る必要があります。これについては一筋縄ではいかないことが予想されますが、国内外で様々な研究が実施中であり、その進捗が待たれます。また、有効性を高める別の手段として、免疫応答を活性化するために化学療法や、放射線との併用や免疫チェックポイント阻害剤同士の併用等様々な複合療法が検討されており、今後の展開に期待がもたれます。

さらに、臨床的な問題点として「免疫関連有害事象 (IrAE)」が挙げられます。IrAEとは免疫チェックポイント阻害剤の使用により免疫のブレーキを外すことでリンパ球が活性化する仕組みが災いし、がん細胞だけではなく自己の正常細胞をも攻撃することにより起こるとされる副作用を指します。

免疫系は体内の様々な臓器に存在しているため、IrAEは多岐にわたりますが、皮膚、腸管、内分泌、肝臓などで頻度が高く、肺、腎、神経筋組織などでは頻度が低くとも重篤化するものが知られています。特に国内で死亡例も報告された間質性肺炎や重症筋無力症は注意が必要ですが、それ以外にも劇症1型糖尿病や甲状腺機能低下症といった内分泌系や、消化器系で重篤な大腸炎によりステロイドやインフリキシマブ使用が必要になる症例なども報告されています。これらはがん治療医が一人に対応できる範疇を超えており、他科との連携が重要になります。当院ではこの問題にいち早く取り組もうと有志を募り、副作用対策チームとしてチームIMACS (Immune Modulators Advanced Care and Support) を立ち上げました。IMACSは医師・看護師・薬剤師といった多職種で構成され、IrAEを十分に理解し、どの診療科・医師でも質の高い治療を提供すること

を目的としています。具体的には院内で起こったIrAEとその対応といった情報を蓄積して提供したり、各領域の専門医師へのコンサルテーションを行ったり、院内教育を通じたIrAEの周知徹底を図ったりといった活動を行っています。地域がん診療連携拠点病院といった役割を果たすため、腫瘍内科ではこのような特殊な薬剤にも十分対応できるような取り組みに力を入れ、地域の患者さんに貢献できるような活動を今後も行っていきたいと考えています。

**九州病院で行っている
副作用対策への取り組み**

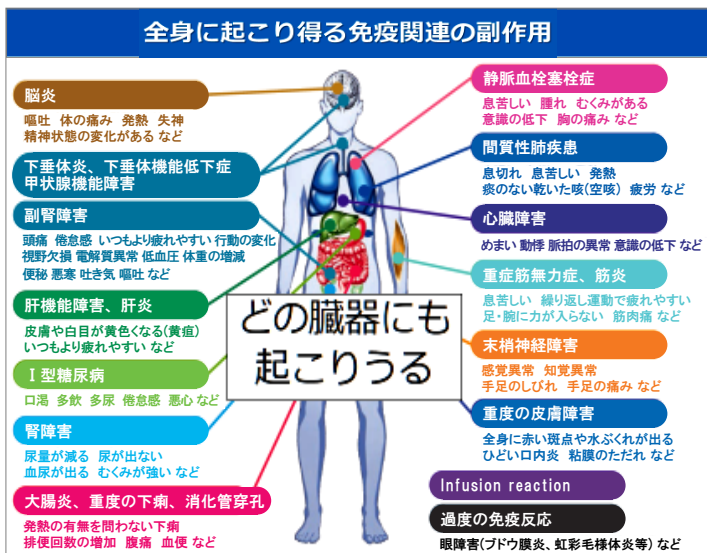
<チーム IMACS を結成して対応>
Immune Modulators Advanced Care and Support
医師・薬剤師・看護師etc からなる多職種により構成

Mission
Immune modulator 関連薬剤で起こり得る有害事象を理解し、どの診療科・医師でも質の高い治療を提供する

Vision
Immune modulator 関連薬剤のpremier hospitalへ

Goal

- ① 簡易治療プロトコルの作成
- ② 各種Grade3以上の有害事象への対応アルゴリズムの作成
- ③ 各専門医へのコンサルテーションシステムの確立
- ④ 治療中の患者情報の共有(主に有害事象)
- ⑤ バス作成
- ⑥ 同意書作成



IrAEアトラス；小野薬品HP