

最新のトピックス

非小細胞肺癌治療における免疫療法

信州大学医学部内科学第一教室

立石一成

I はじめに

肺癌は本邦において全悪性腫瘍中で罹患数第3位(2014年), 死亡数第1位(2017年)の腫瘍である。進行・再発肺癌は予後不良で, 標準治療である細胞障害性抗癌剤による治療効果は限れていた。近年, 癌の遺伝子検査結果に基づいた分子標的薬や免疫療法の開発に伴い, 非小細胞肺癌に対する治療は目覚ましい発展を遂げている。

1970年頃から肺癌に対する免疫療法はOK-432などの非特異的免疫療法に始まり, ペプチドワクチン療法などの特異的免疫療法へと歩みを進めてきた。しかしながら, これまで標準治療である細胞障害性抗癌剤を超える明らかな有効性を示した治療法はなかった。近年, 腫瘍免疫療法のメカニズムが理解されるようになり, 免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗programmed cell death 1 (PD-1) 抗体が良好な試験結果を示し, 保険適応となったことから, 非小細胞肺癌の治療は新時代へ突入した。

本稿では非小細胞肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬について解説する。

II 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

免疫システムは, 病原体などから生体を守る(生体防御)一方, 自己抗原に対する応答は起こらない(免疫寛容)ようにバランスを保っている。

癌免疫にはT細胞が重要な働きを担っているが, T細胞の活性化には抗原刺激と共刺激が必要であり, 共刺激が欠如すると, T細胞は抗原に対して不応答となる。T細胞の活性化を促進する共刺激分子と抑制する共抑制分子があり, 後者にPD-1やcytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)が含まれる。これらが免疫チェックポイントとして機能し, 自己への不適切な免疫応答や過剰な炎症反応を抑制する。

肺癌を含む癌細胞は, T細胞やNK細胞による免疫監視機構から逃れることで, 体内で増殖することが以前から知られていた。その回避機構にはPD-1/PD-ligand 1 (L1) やCTLA-4が重要な役割を担っている¹⁾。活性化T細胞が癌細胞を攻撃する際に, 癌細胞がPD-L1などのリガンドを発現し, PD-1と結合することで, 細胞障害性を抑制する。PD-1やPD-L1に対する抗体は, T細胞の腫瘍免疫を抑制するPD-1/PD-L1シグナルを阻害することで, 免疫寛容を解除し, T細胞による抗腫瘍効果を発揮する細胞障害性を高めることができる(図1)。

これらの免疫チェックポイント阻害薬は悪性黒色腫で最初に保険適応となり, 他の悪性腫瘍への保険適応拡大が期待されていた。

III 2次治療への保険適応

本邦で肺癌領域において最も早く承認されたのは抗PD-1抗体のnivolumabである。非小細胞肺癌の2次治療は長年docetaxel単剤療法が標準治療であった。様々な薬剤との臨床試験が施行されていたが, docetaxel単剤療法の有効性を上回る結果は得られなかった。Nivolumabは2次治療においてdocetaxel単剤療法と比較した扁平上皮癌の臨床試験(Checkmate-017試験)と非扁平上皮癌の臨床試験(Checkmate-057試験)が実施された。両試験は主要評価項目である全生存期間においてnivolumab群がdocetaxel群と比べ有意に延長した(9.2か月 vs. 6.0か月および12.2か月 vs. 9.4か月)^{2,3)}。これらの試験結果をもって, 非小細胞肺癌に対する2次治療以降のnivolumab使用が, 2015年12月に保険適応となった。

抗PD-1抗体のpembrolizumabでもdocetaxel単剤療法との比較試験(KEYNOTE-010試験)が行われた。腫瘍細胞におけるPD-L1の免疫染色を行い, 1%以上の発現強度群で有意に生存期間の延長が証明された。また, 抗PD-L1抗体のatezolizumabもdocetaxel単

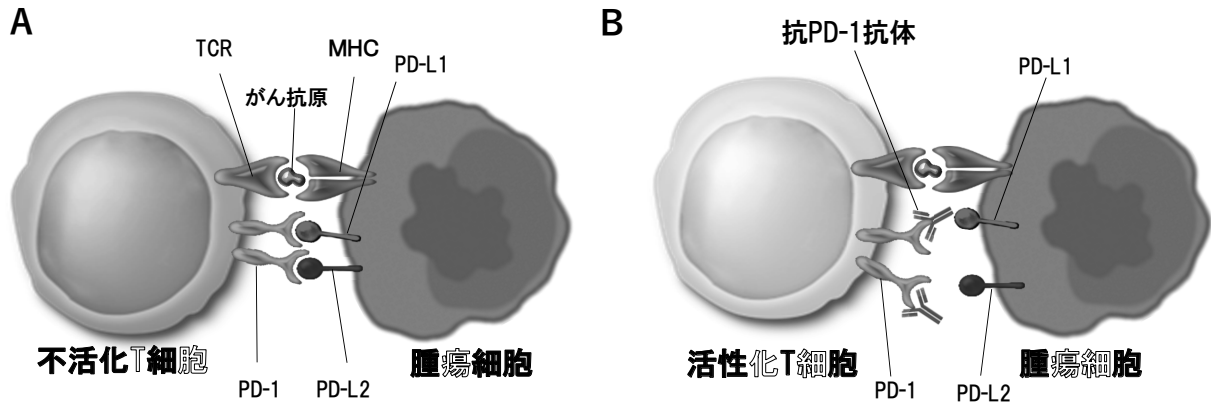


図1 癌細胞の免疫監視機構の回避と抗PD-1抗体の作用機序

A：癌細胞のPD-L1発現により，活性化T細胞上のPD-1と結合し，T細胞が不活化され，細胞障害性を抑制する。
 B：抗PD-1抗体によりPD-1/PD-L1の結合が阻害されT細胞が再活性化し，細胞障害性を高める。

表1 免疫関連有害事象のまとめ⁴⁾

分類	有害事象の種類
皮膚障害	皮疹，白斑，乾癬
肺障害	間質性肺障害
肝・胆・膵障害	肝障害，高アミラーゼ血症，高リパーゼ血症，自己免疫性肝炎
胃腸障害	下痢，腸炎，悪心，嘔吐，腸穿孔
腎障害	自己免疫性糸球体腎炎，間質性腎障害
神経筋障害	ギランバレー症候群，重症筋無力症，末梢運動性神経障害，神経症，多発神経炎，血管炎症性神経障害，無菌性髄膜炎，慢性炎症性脱髄性多発血管炎，筋肉痛，関節痛，多発性筋炎など
内分泌障害	甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能障害，下垂体不全，一型糖尿病，低血圧症，脱水，低ナトリウム血症，高カリウム血症
眼障害	ブドウ膜炎，結膜炎，上強膜炎
その他	血小板減少，血友病A，サイトカイン放出症候群，infusion reaction

剤療法との比較試験（OAK 試験）において同様に生存期間延長が示された。2017年2月と2018年4月にそれぞれ保険適応となり，2019年2月時点で3剤が2次治療以降において使用可能となっている。

IV 免疫関連有害事象

免疫チェックポイント阻害薬の保険適応により，我々は新たな治療選択肢を得たが，同時に従来の抗癌剤治療とは異なる有害事象を経験するようになった。免疫チェックポイント阻害薬による治療では，T細胞の活性化により様々な臓器，組織において自己免疫疾患に類似した免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAEs）が報告されている。主な免疫関連有害事象を表1に示す⁴⁾。皮膚や消化管，肝臓，内分泌器に比較的多く生じることが知られている。ま

た，肺臓炎や腸炎，重症筋無力症などは時に致死的な状態となりえる有害事象であり，治療としては免疫チェックポイント阻害薬の中止および重症度に応じたステロイドや免疫抑制剤の投与など行われる。速やかに治療を行うことで多くはコントロールされるが，重症例に対しての効果は明確ではない。発症時期についても治療開始直後から数か月後，治療終了後まで起こりえると報告されており，患者の状態や訴えを長期間注意深くモニタリングすることが重要である。担当医師1人での対応は困難であり，各診療科および医療スタッフの連携が必須であると考えられる。

V 1次治療への保険適応

非小細胞肺癌に対する標準治療は分子標的薬が適応となる遺伝子異常を認める患者を除くと，プラチナ製

剤を含んだ細胞障害性抗癌剤の併用療法であり、非扁平上皮癌では pemetrexed を含む併用療法が特に有効であった。

1 次治療へ最初に保険適応となった免疫チェックポイント阻害薬は pembrolizumab である。PD-L1 高発現 (50 % 以上) の未治療非小細胞肺癌を対象に施行された標準治療との比較試験 (KEYNOTE-024 試験) で、pembrolizumab 群は標準治療群と比較して、主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長を示した (10.3 か月 vs. 6.0 か月)。副次評価項目である全生存期間および奏効率でも良好な結果を示した⁵⁾。これにより、臨床において初回治療から免疫チェックポイント阻害薬による治療が行われるようになった。

一方、nivolumab は、PD-L1 発現が 5 % 以上の症例において同様の比較試験 (CheckMate-026 試験) が施行されたが、無増悪生存期間や全生存期間における明らかな改善を示すことはできなかった。同じ抗 PD-1 抗体で異なる結果になった理由として、PD-L1 発現の cut off 値の違いや、免疫染色に用いる抗体の違いなどが考察されているが、明確な理由は判明していない。

VI 単剤療法から併用療法へ

1 次治療の免疫療法はさらなる変化が生じている。1 次治療の pembrolizumab 単剤療法では、奏効率が

高いとは言えないことや、PD-L1 発現が 50 % 未満の症例について投与できないなどの問題点があった。

従来の標準治療であったプラチナ製剤を含んだ細胞障害性抗癌剤併用療法と同療法に免疫チェックポイント阻害薬加えた治療を比較した試験が施行され、pembrolizumab (KEYNOTE-189 試験, KEYNOTE-407 試験) と atezolizumab (IMpower150 試験) は特定の組み合わせの細胞障害性抗癌剤との併用で PD-L1 発現にかかわらず有意な全生存期間および無増悪生存期間の延長を示し、また奏効率も良好であった。これにより免疫チェックポイント阻害薬と細胞障害性抗癌剤の併用療法も非小細胞肺癌の一次治療の標準治療の一つとなった。

VII おわりに

免疫チェックポイント阻害薬が非小細胞肺癌の治療の重要な位置を占めるようになったが、効果が認められない症例も存在し、PD-L1 の免疫染色のみでは効果予測を行うためのバイオマーカーとして確立したとは言えず、今後の課題であろうと考える。小細胞肺癌に対する治療を含め、今後も多くの臨床試験の結果が報告され予定であるが、これらのデータ蓄積が多くの症例に恩恵をもたらす、進行・再発肺癌が治癒可能な疾患になることを期待する。

文 献

- 1) Chen DS, Mellman I: Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39: 1-10, 2013
- 2) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 123-135, 2015
- 3) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 1627-1639, 2015
- 4) 免疫チェックポイント阻害薬の副作用: 日本臨床腫瘍学会 (編), *がん免疫療法ガイドライン*, 第 1 版, pp 21-63, 金原出版株式会社, 東京, 2016
- 5) Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375: 1823-1833, 2016