

ほほえみ

がん
特集④

免疫チェックポイント
阻害剤の治療最前線

臨床腫瘍科 科長・教授 こやま のぶゆき 小山 信之

最新医療を知ろう

児童虐待の現状と
当院での取り組み

小児科 助教 高橋 英城

- 職場探訪 -整形外科のご紹介-
- トピックス
 - ・ 放射線部新人紹介
 - ・ 世界禁煙デー
- 医療連携紹介
- 市民公開講座のご案内

東京医科大学茨城医療センター

<http://ksm.tokyo-med.ac.jp/>

発行日：2019年7月1日

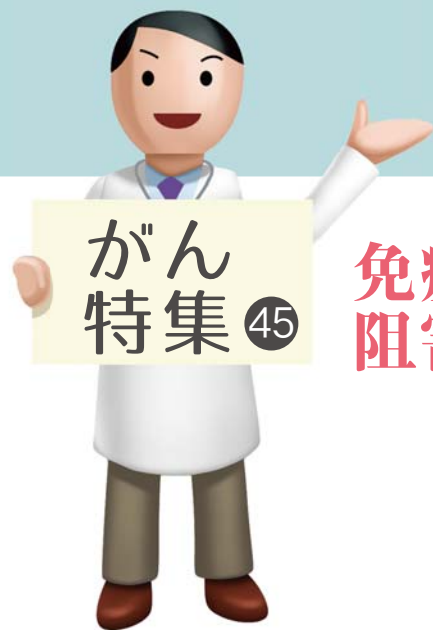
発行人：病院長 小林 正貴

発行所：東京医科大学茨城医療センター

〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1 TEL029-887-1161 (代)

地域がん診療連携拠点病院より、がんの情報をお届けします。

当センターは平成19年1月31日付で厚生労働大臣より、「地域がん診療連携拠点病院」の指定を受けました。地域におけるがん診療の中心的役割を担う病院として、がん診療に精通した医師、専門看護師が地域医療機関と連携し、地域住民の皆様に質の高いがん診療、情報を提供して参ります。



免疫チェックポイント阻害剤の治療最前線



臨床腫瘍科
科長・教授
こやま のぶゆき
小山 信之

日本内科学会 認定内科医・総合内科専門医
日本呼吸器学会 専門医・指導医
日本呼吸器内視鏡学会 気管支鏡専門医・指導医
日本がん治療認定医機構 がん治療認定医・暫定教育医
日本結核病学会 結核・抗酸菌症認定医
日本臨床腫瘍学会 暫定教育医
インフェクションコントロールドクター(ICO)
日本医師会 認定産業医

免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体)とは

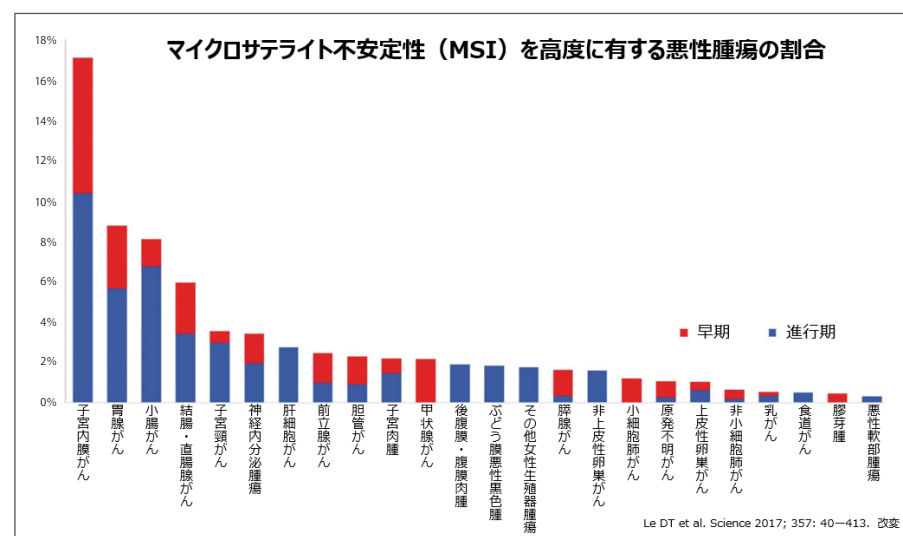
免疫チェックポイント阻害剤(Immune checkpoint inhibitor; ICI)は、これまでの抗がん剤とは異なり、直接がん細胞に作用する薬剤ではなく、個体の腫瘍免疫応答を活性化させる薬剤で、外科治療、分子標的薬を含む化学療法、放射線治療に続く新たな第4のがん治療とも言われています。現在肺がんで使用可能なICIは、複数ある免疫チェックポイントの一つである Programmed cell death 1 (PD-1)、Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)を標的としたものであり、抗PD-1抗体(ニボルマブ、ペムブロリズマブ)、抗PD-L1抗体(アテゾリズマブ、デュルバルマブ)です(表)。PD-1は、主に私たちのリンパ球に存在し、さまざまな細胞にあるPD-L1へ結合することで、免疫反応を低下させ、免疫の過剰な反応(自己免疫疾患や炎症)を抑制する働きを持っています。しかし、がん細胞もPD-L1を有し、PD-1ががん細胞のPD-L1と結合することで、リンパ球のがん

細胞への攻撃を妨げていることがわかりました。現在使われているICIの主な働きは、この経路を断つことで、リンパ球のがん細胞への攻撃を活性化させ、抗腫瘍効果を発揮することと考えられています。

免疫チェックポイント阻害剤の有効性と副作用

各薬剤に適応(使うことが可能な条件)があり、一次治療(最初の治療)、二次治療、他の抗がん剤や放射線治療との併用など、適応に従って治療薬剤を選択します。さらに最近では、マイクロサテライト不安定性(MSI)という遺伝子変化を高度に有するすべてのがん(がんの種類を問

いません)に適応となり、がんの種類を超えて治療が可能となりました(図1)。これらの薬剤(単剤)治療でしばしば見られるのは、非常に長期間効果が続く患者さんが一定の割合で存在するため、生存曲線(生存患者さんの割合を示します)がTail plateau(曲線の端が平坦)になっていること(図2→)、もう一つは効かない患者さんは早期に無効となるため、生存曲線が治療早期に下がることです(図2→)。つまり、すべての患者さんに効果があるとは言えない点に注意が必要です。また、ICIは免疫関連有害事象(irAE)と呼ばれる、従来の抗がん剤とは異なる副作用



を起こすことにも注意を要します。特に下垂体・甲状腺・副腎等の内分泌障害、劇症型糖尿病などの代謝障害、筋・神経障害、自己免疫疾患の惹起など、既存の抗がん剤では稀な副作用を起こすことがあります。また間質性肺疾患(薬剤性肺障害)や大腸炎・下痢は比較的頻度が高く、致死的となる場合があります。一方で白斑をはじめとした皮膚障害など、一部の副作用の出現がICI治療の有効性を予測している可能性が示されており、irAEを発症した患者さんでは治療が有効な人が多いことも報告されています。

免疫チェックポイント阻害剤の今後

最近、通常の抗がん剤とICIを併用することで、副作用は増えるものの、より高い有効性が複数の大規模臨床試験で示されました。そのため適応となる患者さんには、併用療法が積極的に用いられるようになっていきます。ただICI単剤でも十分な効果を示す患者さんもあり、副作用への懸念もあるため、今後は

単剤治療で良い患者さんと併用療法が必要な患者さんを選択できる指標(バイオマーカー)が必要と考えられています。現在は、PD-L1が多く存在するがんでICI効果が高い傾向が見られることから、がん組織にPD-L1がどれくらいあるか(PD-L1発現)、実際の診療において生検で採取した組織を検査して、治療選択に用いられています。しかし、PD-L1発現だけでは治療効果を完全に予測できず、十分とは言えません。そのため、ICI治療効果をより正確に予測できる因子の登場が待たれ、現在世界中で研究が進められています。また新たな抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体や、他の免疫チェックポイントを標的とした薬剤が開発され、登場することも期待されています。

Tumor mutation burden (TMB; 遺伝子変異量): 癌細胞にのみ存在する遺伝子変異に由来するネオ抗原という物質をTリンパ球が認識することで、癌細胞に対する免疫応答が活性化されます。TMBが多いとICIの

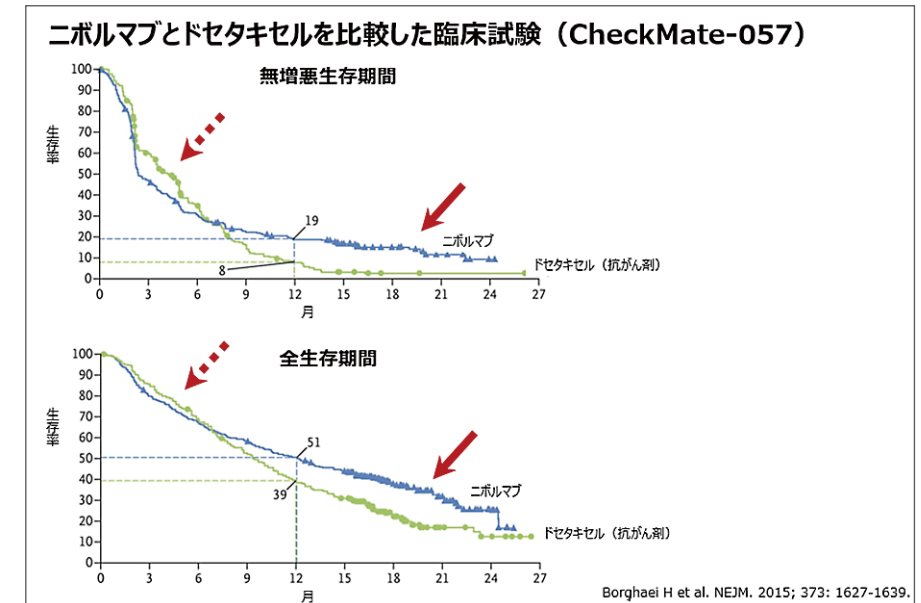
治療効果が高いことが示され、最近の臨床試験において用いられ、有効性に有意差を示しました(39)。主な検査法である次世代シーケンサー(NGS)の高額な費用等課題はありますが、今後臨床導入が考えられています。

その他にも様々なバイオマーカーの候補が検証されていますが、まだ確立したものはなく、今後の発展が待たれるところです。

Mt-EGFR 症例への治療: これまでのICIに関する臨床試験のサブ解析の多くで、mt-EGFR症例に対して有効性に乏しい結果でした(10-12)。Mt-EGFR症例におけるPD-L1低発現、低TMBなどが一因ともいわれていますが、PD-L1強陽性を示す症例もあり、一部の症例では効果を示しています(40)。またICIと他剤との併用療法などでは有効性を示す結果もみられています(41)。ただICIとEGFR-TKIの併用、ICI治療後のEGFR-TKI使用症例で間質性肺疾患発症が多く、mt-EGFR症例に対するICI治療の可否および投与方法が課題となっています(42)。

抗PD-1抗体

ニボルマブ: 世界初のPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体として、現在ドライバー遺伝子変異陰性NSCLCに対する二次標準治療の一つとなっています(ただし非扁平上皮癌のPD-L1発現陰性症例では有意差がつかず、推奨されていません)(表)(9, 10)。最近の第三相臨床試験(CheckMate-227試験)では、腫瘍細胞の遺伝子変異総数(Tumor mutation burden ;



TMB)が多い症例において、ニボルマブと別のICIである抗CTLA4抗体のイピリムマブとの併用療法が、ニボルマブ単剤、プラチナ併用化学療法と比較して有効性を示しました(表)(33)。このことは、TMBがICI治療のバイオマーカーとなるか否か、ICI併用療法の可能性、という2点において注目されています。

ペムプロリズマブ:ニボルマブに続いて承認されたPD-1に対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、ニボルマブと同様にNSCLCに対する二次標準治療の一つとなっています(表)(11)。一次治療に関しては、PD-L1発現レベル50%以上のNSCLCを対象とした第II相臨床試験(KEYNOTE-024試験)でプラチナ併用化学療法と比較して有意な全生存期間(OS)延長を示し、PD-L1発現レベル50%以上ではペムプロリズマブ単剤が標準治療となりました(表)(34)。同様のPD-L1発現レベル1%以上を対象とした第III相臨床試験

(KEYNOTE-042試験)でもペムプロリズマブ単剤がOSで有意差を示しましたが、PD-L1発現レベル1-49%の患者群では有意差を示せず、課題を残しました(表)(35)。化学療法(プラチナ+ペムトレキセド)へのペムプロリズマブ併用の有無を検証した第III相臨床試験(KEYNOTE-189試験)において、3剤併用療法はPD-L1発現レベルに関わらず有意にOSを延長しました(表)(36)。これらの結果から、今後3剤併用療法が選択肢となると考えられます。

抗PD-L1抗体

アテゾリズマブ:肺癌で初めて承認されたPD-L1に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、第III相臨床試験(OAK試験)等の結果から日本では発現レベル(発現陰性、弱陽性、陽性)、組織型(非扁平上皮癌、扁平上皮癌)にかかわらず、NSCLCの二次治療以降に適応を有しています(表)(12)。最近の第III相臨床試験(IMpower150試験)では、3剤併用療法へのアテゾリズマブの上乗せ効果が示されまし

た(表)(37)。

デュルバルマブ:放射線治療を行うと放射線照射部位以外の腫瘍も縮小するアブスコパル効果は放射線治療による腫瘍免疫応答活性化によると一般的に考えられています。デュルバルマブはアテゾリズマブと同様、PD-L1に対するヒト型IgG1モノクローナル抗体ですが、これまでのICIと異なり、現時点での適応はIII期NSCLCに対する根治的放射線療法後の維持療法です。化学放射線療法後1年間の維持療法としてデュルバルマブとプラセボを比較した第三相臨床試験(PACIFIC試験)において、デュルバルマブはOS、PFS、死亡または遠隔転移出現までの期間ともに有意な延長を示しました(表)(13)。安全性に関しては、胸部放射線療法後の治療となるため間質性肺疾患、放射線肺臓炎の発症が懸念され、死亡例は少なかったもののデュルバルマブ治療群でやや発症率が高く、日本人症例で多い傾向でした。

最新医療を知ろう



児童虐待の現状と 当院での取り組み

小児科 助教 高橋 英城



昨今、児童虐待に関する報道が絶えない。事実、平成2年には1,101件だった児童虐待相談対応件数は、平成29年には133,778件と約120倍にも増加している。

児童虐待は大きく身体的虐待、性的虐待、ネグレクト、心理的虐待の4つに分類される。身体的虐待は暴行により外傷を引き起こす行為、性的虐待は性的行為又はそれを見せる行為、ネグレクトは不適切な養育行為、心理的虐待は言葉による脅し・無視・差別・面前DVなど著しい心理的外傷行為であるが、近年では社会通念の変化に伴い、特に心理的虐待の相談対応件数が増加している。虐待発生リスクとして、養育者の要因(精神疾患などの基礎疾患・未成年・DV・幼少期の虐待の既往・真面目・余裕がない)、子どもの要因(基礎疾患・育てにくい子)、環境の要因(支援者がいない・経済面での困窮)などが指摘されているが、これら

を一切持たない所謂「どこにでもいる普通の親子」も虐待と無縁ではない現状がある。虐待とは、誰もが巻き込まれ得るものであり、支援により未然に防ぐ対象と考えるべきものである。

一方、増加する児童虐待通告により、行政・福祉の関連部署は恒常的な人員不足に陥っており、そのため地域レベルでの見守る支援体制の構築が必要不可欠である。我々は医療の立場から地域を見守り、行政・福祉・教

育現場との連携により、児童虐待の早期発見と予防を目指している。

現在当院では、養育者が育児に不安を感じた際の頼れる場所の一つとして、専門医師による支援外来を小児科内に設けている。また、今後は子ども支援チームの拡充とともに、院内各科の虐待対応スキルの向上へと寄与することで、この地域の安心安全な子育てへと貢献したい。



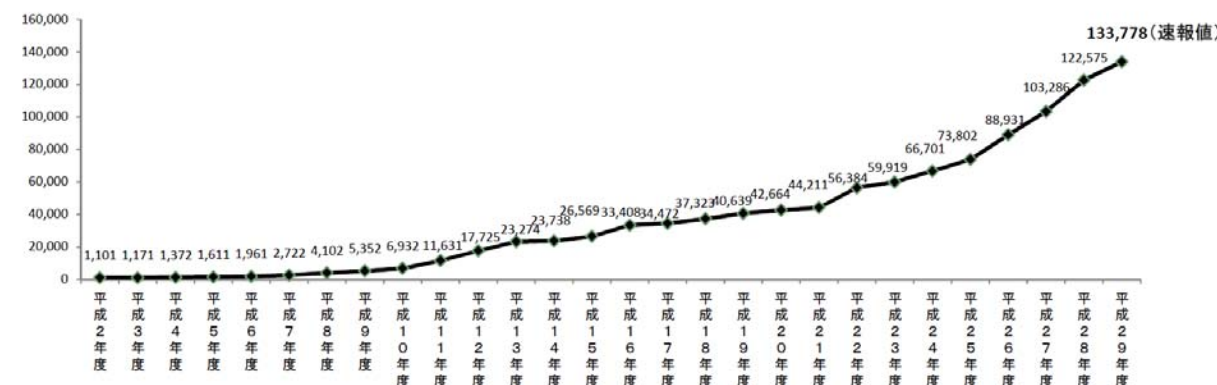
非小細胞肺癌で使用する免疫チェックポイント阻害剤

免疫チェックポイント阻害剤	抗体タイプ	非小細胞肺癌における現状	PD-L1 検査薬 (抗体)
抗 PD-1抗体			
ニボルマブ	IgG4 (ヒト型)	適応: PD-L1発現にかかわらず2次治療	28-8
ペムプロリズマブ	IgG4 (ヒト化)	適応: PD-L1発現陽性1次治療(単剤または化学療法併用)および2次治療	22C3
抗 PD-L1抗体			
アテゾリズマブ	IgG1 (ヒト化)	適応: PD-L1発現にかかわらず1次治療(化学療法併用)および2次治療	SP142
デュルバルマブ	IgG1 (ヒト型)	適応: PD-L1発現にかかわらず切除不能III期化学放射線療法後(化学放射線療法後増悪なし)1年間	SP263

ClinicalTrials.gov.

Slide credit: clinicaloptions.com

児童虐待相談対応件数の推移



職場探訪



大学病院の専門医療と 地域の中核病院 としての整形外科

茨城医療センター整形外科は、大学病院の専門医療と救急医療を含めた地域の中核病院としての整形外科の両立を科の目標としております。現在スタッフは教授1名、准教授2名、助教3名、後期研修医1名の7名です。

救急医療として、総合救急センターの外科系の救急車窓口を当科のドクターがメインに対応しております。各スタッフは、脊椎疾患・関節疾患・上肢疾患・足部疾患・小児整形疾患・変形矯正・骨粗鬆症などの専門外来を行い、その領域の専門性を活かした手術を行うと同時に、各領域の技術と知識を外傷治療に生かしております。

平成25年度からオープンであった一般初診外来を予約制として、地域支援としての整形外科医療機関と大学病院としての当科の役割分担を明確化するとともに、3診体制で行っていた午前の外来を2診と

整形外科のご紹介



減らすことで、手術に対応できる医師を増やしました。手術件数は赴任する平成23年度以前400件台でしたが、保険医療機関指定取り消しの平成24年度も減少することなく年々増加し、平成30年度は740件ほどとなりました。

当科の問題点は、医師数が少ないことです。手術中に救急車対応をせざるを得ない状況が多々あります。今後、地域医療支援病院の承認獲得に向け、当科の地域における役割をより明確にし、貢献していきたいと考えております。

(整形外科 科長 石井朝夫)



TOPICS -トピックス-

放射線部新人紹介

今年度から診療放射線技師として働いています、竹井と濱田です。新人の私たちに出来ることは限られていますが、少しでも検査に訪れる患者様の不安を和らげ、安心して検査を受けられるような雰囲気を作ることが出来るよう、日々業務に励んでいます。そのために、検査に関して何か疑問に思うことがありましたら、何でもお声掛けください。経験は浅いですが、出来る限り患者様に寄り添って検査を行えるよう頑張りたいと思います。



診療放射線技師は患者様と接する時間が他の医療スタッフと比べると短いので、少し印象が薄いかもしれません。その中で皆様とどう関わるかを考え、思いやりと責任を持ち、相手の立場に立って物事を見られるようになりたいと思っています。(濱田実千花)



診療放射線技師になって日は浅く、経験も少ないですが、患者様と近い目線でしっかり検査を行えるように精一杯取り組んでいこうと思っています。検査に訪れた際にはどうぞよろしくお願ひします。(竹井のぞみ)

世界禁煙デー

世界禁煙デーとは、世界保健機関 (WHO) が制定した禁煙を推進するための記念日であり毎年5月31日が世界禁煙デーとなっています。WHO (世界保健機構) では、「1995年時点で世界の喫煙者は10億1000万人であり、約5人に1人の割合となっている。毎年世界で300万人が、喫煙が原因とみられるがんや心臓病で亡くなっており、このままでは2030年代初頭には喫煙による死亡者が年間1000万人に達する」と警告しています。日本では1992年(平成4年)より、5月31日から6月6日までの1週間が「禁煙週間」となっています。

当センターでは、敷地内完全禁煙を実施しており、令和元年5/31~6/6の間、外来本館正面玄関にポスター掲示、パンフレット配布を実施いたしました。患者様、ご家族様に喫煙のリスク、禁煙治療の方法などを是非知ってもらいたく、



実施いたしました。禁煙治療に関する専門外来も開設しておりますので、禁煙を目指す方は、是非、禁煙外来の受診を検討してみてください。



医療連携紹介

当院との医療連携登録医療機関を紹介するコーナーです。
第53回目は、菊地内科医院（土浦市）をご紹介します。

菊地内科医院

内科・消化器内科

TEL 029-821-3770
FAX 029-821-3780
土浦市下高津1-19-37



院長
きくち まさおみ
菊地 正臣

東京医科大学茨城医療センターにおかれましては、日頃より、当院で対応困難な場合や緊急を要する患者様にもご対応いただき、深謝申し上げます。今後とも密接な連携のほど、宜しく願い申し上げます。

当院は平成25年、私の出身地である土浦市下高津に開業いたしました。専門は消化器内科で、苦痛の少ない内視鏡検査（胃カメラ・大腸カメラ）をメインに診療を行っております。患者様とのコミュニケーションを第一に、地域の皆様に信頼していただけるかかりつけ医となれるよう、精進してまいりますので、今後ともよろしく願い致します。



診療時間 9:00～12:00
14:00～18:00(土曜は14:00～17:00) 休診日 木・日・祝日

市民公開講座のご案内

第73回

「がんについて考えてみませんか？」 ～なる前・なった後、自分・家族がすべきこと～

講師：臨床腫瘍科 小山 信之

2019年10月5日(土)

14:00～15:00

**入場無料
申込み不要**

どなたでも
ご自由に参加できます

会場 東京医科大学茨城医療センター
医療・福祉研究センター1F 多目的ホール

第73回 市民公開講座

「がんについて考えてみませんか？」
～なる前・なった後、自分・家族がすべきこと～

東京医科大学茨城医療センター
臨床腫瘍科 小山 信之

日時 令和元年 10月5日(土) 14時～15時

場所 東京医科大学茨城医療センター
医療・福祉研究センター1F 多目的ホール

入場無料、申し込み不要、どなたでもご自由に参加できます。

主催：東京医科大学茨城医療センター
広 報 委 員 会
<事務局>
総務課
稲敷郡阿見町中央3-20-1
TEL: 029-887-1161 (内線 7691, 66本)

共催：東京医科大学
東京医務
東京医科大学茨城医療センター
医 師 会

小山 信之

