

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2016年12月1日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ⑦ 教育講演12-2

メラノーマの新しい治療法

免疫チェックポイント阻害剤の効果と副作用」

山梨大学大学院 皮膚科  
講師 猪爪 隆史

## はじめに

免疫チェックポイント阻害薬、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体は従来の抗がん剤と明らかに異なる革新的メラノーマ治療薬です。日本ではメラノーマを診療する皮膚科医が初めて使用しました。メラノーマ以外の進行期癌への優れた効果が証明されるにつれて、社会的にも期待が集まっています。一方で今後の適応拡大に伴う膨大な医療費も問題視されています。こうした状況であるからこそ、皮膚科医がこの薬剤の特性についてさらに理解を深め、適正使用について考えて行くべきだと思っております。

本日は免疫チェックポイント阻害薬の基礎的知識から課題について、3つのパートに分けてお話いたします。

- 1, 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序について。
- 2, 免疫チェックポイント阻害薬の効果と副作用について。
- 3, 現状の問題点と課題です。

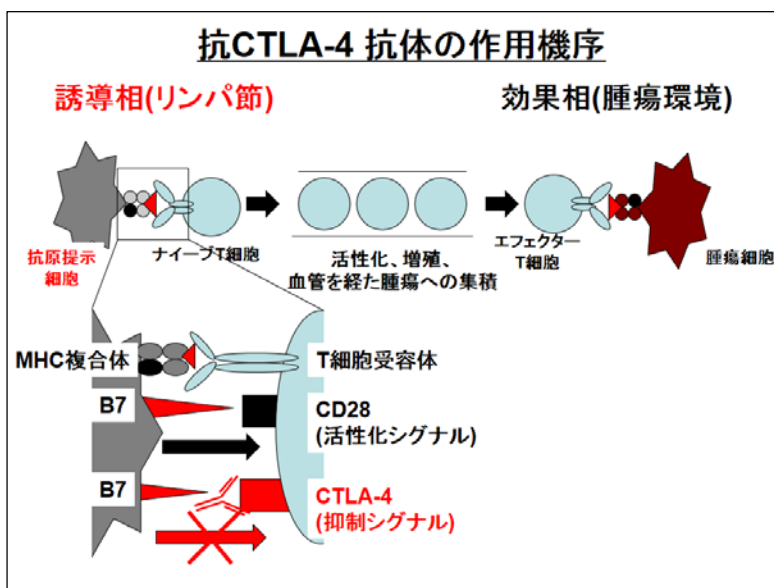
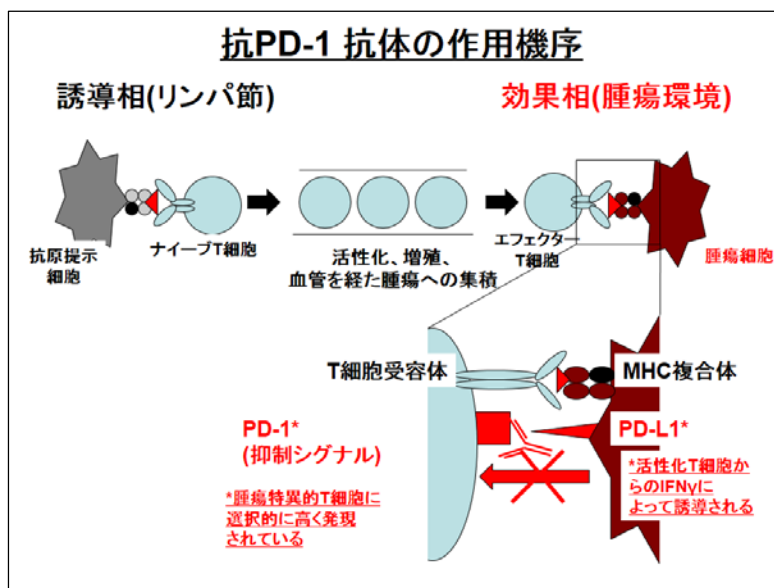
## 免疫チェックポイント阻害薬の作用機序

まずは1の免疫チェックポイント阻害薬の作用機序についてです。免疫チェックポイントとは免疫恒常性を保つ、つまり過度の反応や自己免疫反応を防ぐためにT細胞に備わったブレーキです。そして免疫チェックポイント阻害薬とは簡単に言えばT細胞のブレーキをはずしてT細胞を活性化して癌を拒絶させる治療です。この説明だけですと免

疫の暴走を招く危険な治療という印象を受けますが、少なくとも、現在治療標的になっている PD-1 というブレーキ分子は、癌に反応する T 細胞に、選択的に強く働いていることが分かっています。そして PD-1 のブレーキを解除しても、必ずしも強い自己免疫がおきるわけではないことが、マウスでもヒトでも証明されています。

免疫チェックポイント阻害薬の作用機序をよく理解するために、腫瘍に対する T 細胞獲得免疫の 2 つの段階を話します。まず最初は腫瘍を貪食した抗原提示細胞によって、抗原に対応する未熟な T 細胞が教育を受ける誘導相です。主にリンパ節内で教育されます。教育された T 細胞は活性化、増殖して、全身の血管内を巡り、癌の周りに到達します。そして、癌に到達した癌特異的 T 細胞が、癌細胞を見つけて攻撃する最終段階を効果相と呼びます。まず PD-1 はこの最終段階、効果相で働きます。T 細胞は癌細胞にたどり着いて癌を認識すると活性化します。この活性化ではほぼ例外無く出現するのが PD-1 というブレーキです。しかしブレーキを踏む足がなければブレーキはかかりません。癌細胞は活性化 T 細胞が放出する IFN $\gamma$  というサイトカインを悪用して、PD-L1 というブレーキを踏む足を表出し、積極的に T 細胞のブレーキを踏み込みます。つまり腫瘍の周辺では癌を認識して活性化した結果、PD-1 を出した T 細胞のみに、殺されかけた癌細胞が PD-L1 を伸ばして抑制をかける、という出る杭は打たれる状況になっています。もともとメラノーマでは癌組織内に強力な抗腫瘍活性を示す T 細胞が浸潤していることが知られていました。それにも関わらず通常は癌が増大し続ける重要な理由の一つが、この PD-1-PD-L1 結合であることが最近判明したのです。抗 PD-1 抗体はこの抑制されている腫瘍浸潤リンパ球を局所で再活性化して癌を縮小させる治療と考えられています。

一方、もう一つの治療標的、CTLA-4 は対照的に最初の教育段階、誘導相で T 細胞を抑制します。癌抗原を抗原提示細胞から提示された未熟な T 細胞が



活性化するにはさらに抗原提示細胞の B7 という分子から T 細胞の CD28 という分子にむけて送られる活性化シグナル、アクセラが必要で。しかしブレーキである CTLA-4 は T 細胞の活性化に伴って速やかに表出され、B7 を CD28 から横取りし、強力なブレーキシグナルを T 細胞に送ります。これにより、誘導相から先への T 細胞反応を止めてしまうのです。抗 CTLA-4 抗体はこの B7-CTLA4 結合を阻害してブレーキシグナルを阻止し、かつ B7-CD28 のアクセラシグナルを復活させるのが主な作用機序と考えられています。しかし CTLA-4 は PD-1 よりも免疫恒常性を保つ分子としての役割が強いことがノックアウトマウスの性質から知られており、ヒトで実際に阻害した場合にも PD-1 よりも自己免疫現象が起りやすいことが報告されています。

### 免疫チェックポイント阻害薬の効果と副作用

つぎに 2 の免疫チェックポイント阻害薬の実際の効果と副作用についてです。まず、抗 CTLA-4 抗体の効果は、抗がん剤の効果判定基準、RECIST で評価すると、完全寛解と部分寛解が約 1-2 割、病状安定を合わせて 3-4 割程度です。しかし奏効例については効果が持続するのが最大の特長で、2015 年に発表されたアメリカでの 1,000 例以上のプール解析では、治療を受けた約 2 割の患者が 10 年以上の長期生存となることが証明されました。一方、抗 PD-1 抗体の効果はさらに高く、完全寛解と部分寛解が約 3-4 割、病状安定を合わせると 6-7 割で、まだ CTLA-4 ほどの長期観察データはありませんが、同様に効果が持続することが示されています。さらに抗 PD-1 抗体は肺癌、消化器癌、腎臓癌、血液癌にも高い効果を示すことが分かっており、国内では最近、肺癌にも承認されました。皮膚科領域ではメルケル細胞癌に著効することが分かり、話題になっています。このように多くの種類の癌に、従来の抗がん剤よりも長期間持続する効果を示すというのが最大の特長です。

一方、副作用も特徴的です。前述のように、患者によっては自己免疫現象が起こります。種類も多様です。消化管、内分泌器官、中枢や末梢神経、筋肉、肝臓、腎臓などあらゆる臓器の自己免疫現象が報告されています。Grade 3,4 の重篤なものが起こる頻度は抗 PD-1 抗体で 1 割程度、抗 CTLA-4 抗体で 2-3 割程度とされています。患者の QOL や生命予後を悪化させる可能性から、重篤化にとりわけ注意が必要なのは、主に抗 CTLA-4 抗体で見られる大腸炎と下垂体炎、主に抗 PD-1 抗体で見られる間質性肺炎、重症筋無力症、劇症 I 型糖尿病などです。こ

免疫チェックポイント分子ごとに抗腫瘍免疫、自己免疫への関与の程度が異なる			
	1,抗PD-1抗体	2,抗CTLA-4抗体	3,併用
奏効率 (CR+PR)	43.7%	19%	57.7%
治療関連副作用 (Grade 3,4)	16.3%	27.3%	55%

Larkin J. et al., NEJM 2015

れらへの対処の原則は、早期発見、早期治療です。したがって、2-4週間に1回は問診、採血、画像検査によるスクリーニングを行うことが望ましいと考えます。患者にも注意すべき徴候をしっかりと伝え、少しでも異変を感じたら連絡すること、また医療者側もいつ有害事象が起きても対処可能なように、各臓器の自己免疫疾患専門の医師と情報を共有しておくことが重要と考えます。また大まかな初期対応については適正使用ガイドが役に立ちます。肺炎や腸炎の重篤化を防ぐためには早期のステロイドや免疫抑制剤投与が重要とされています。ステロイドや免疫抑制剤が抗腫瘍効果を明らかに妨げるというデータは今のところありません。

### **特に注意すべき副作用**

以下はすべて“**自己免疫性**”

- 間質性肺炎
- 甲状腺炎、下垂体機能低下、I型糖尿病
- 大腸炎
- 重症筋無力症、ミオパチー
- 肝炎
- 腎炎
- 神経障害

**直接の薬剤毒性でないため、中止しただけでは改善しない  
投与終了後も発症をケアしてゆく必要がある**

### **現状の問題点と課題**

最後に、3の現状の問題点と課題です。

まずは治療効果増強と副作用回避に関することです。海外の臨床試験では抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の併用で抗腫瘍効果が著しく増強することが示されました。一方で重篤な自己免疫現象も5割以上に観察されました。免疫チェックポイントはCTLA-4、PD-1以外にも多数存在しますが、PD-1とCTLA-4の2つを比較するだけでも、それぞれの癌免疫への関与、免疫恒常性維持への関与の度合いが大きく異なるのは前述の通りです。したがって、より腫瘍免疫の抑制に特化した、自己免疫抑制への関与が弱い、新しい免疫チェックポイント分子をできるだけ多く同定し、予測される効果、副作用に応じて組み合わせるような治療の開発が重要です。当科を含む様々な施設で進められています。具体的にはTIGIT、LAG-3、Tim-3などの分子が第3の免疫チェックポイントとして注目されています。患者ごと、腫瘍ごとに標的とすべき最適な免疫チェックポイントを予測する方法の開発も重要です。

つぎに、より効率的な投与方法の検討です。免疫療法の特性を改めて考えた場合に、現状よりも投与回数、量を節約する余地は多いにあると考えています。例えば大量IL-2や腫瘍浸潤リンパ球移入療法など古典的癌免疫療法で完全寛解に至ったメラノーマ患者の9割は追加治療無しで10-20年以上無病生存することが知られています。同様に抗PD-1抗体の副作用のため投与中止した患者の観察では、少なくとも完全寛解例のほとんどは長期にわたり再発無し、と報告されています。これらの事実は、一度強い免疫反応を惹起できればあとは生体反応として効果が持続する、という免疫療法の最大の特長を示すと考えます。そもそも治療効果が容量、投与間隔に依存するというデータが存在し

ないため、現状の容量、投与間隔が最適かどうかは今後検討されるべきだと考えます。

免疫チェックポイント阻害薬の適応を決めるバイオマーカーの研究も進んでおり、治療前組織でのPD-L1発現、浸潤T細胞の数、また強い抗原性をもつ変異蛋白、neoantigenを生成する遺伝子変異の頻度などが有力視されていますが、結果がコンスタントでない、手技が煩雑、生検組織が必要などの欠点があり、汎用化にはまだ時間がかかりそうです。

## おわりに

最後にまとめますと、解決すべき課題は山積ですが、進行期メラノーマ患者の多くに、劇的な長期奏効が期待できる画期的な薬剤であることに変わりはないと考えます。免疫チェックポイント阻害薬が最もよい適応となるメラノーマを扱う皮膚科医こそが、その特性を正しく理解する必要があると考えます。

## まとめ

- 免疫チェックポイント阻害薬** (抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体)はメラノーマを始め、**多種類の癌に長期寛解**をもたらす一方で副作用として**自己免疫現象**を惹起する、**新しい作用機序の治療薬**(免疫療法)である。
- 抗腫瘍効果も副作用も薬剤の直接効果**でなく、“**患者の免疫系にスイッチを入れる**”ことで惹起された持続する**生体反応**であることを念頭に置く必要がある。