

表1 同定されたヒト腫瘍抗原

種類	抗原名
腫瘍/精巢抗原	MAGE, NY-ESO-1
組織特異的抗原	gp100, MART-1, tyrosinase, PSA, PR3
腫瘍特異的(変異)抗原	$\beta$ -catenin, CDK4, MUM-1, BRAF, bcr-abl
分化関連蛋白	CEA, AFP
がん遺伝子・がん抑制遺伝子蛋白	Her2, p53, WT-1, Survivin, ras
ウイルス関連蛋白	HPV16-E7, EBV-EBNA, HTLV-1

さらに Kleinらは、自家腫瘍の系においても同様に拒絶することを示した。MCAの皮下注射によって誘発された腫瘍を切除した後に、同じマウスに同一腫瘍を再度接種(攻撃接種)したところそれを拒絶したのである<sup>2)</sup>。これは化学発がん物質で誘発された腫瘍には、腫瘍関連抗原(腫瘍抗原)が存在し、宿主はそれを免疫学的に拒絶しようということを示すものである。さらに、MCAで誘発された肉腫では、個々の腫瘍に特異的な拒絶反応を誘発する抗原の存在が確認されている(図1)。

このような実験的に誘発された腫瘍にも腫瘍抗原が存在しても、はたして自然発生腫瘍にも同様な抗原が存在するのだろうか。実験的誘発腫瘍では、誘発原因に曝露量が少ないほど腫瘍発症には時間がかかり、かつ免疫原性が低いとされている。

さて、ヒト腫瘍で誘発原因が明らかとなっているがん種は、ヒトパピローマウイルスによる子宮頸癌、ヒトT細胞白血病ウイルスによる成人T細胞白血病、EBウイルスによるパーキットリンガ腫など、大部分はウイルス誘発腫瘍である。多くのがんは、その誘発原因は不明かもしくは非常に長期にわたる誘発因子への曝露の結果、誘発されてくると考えられる。すなわち、その免疫原性は極めて低いことが容易に想定される。

それではヒト腫瘍では標的抗原となりうる腫瘍抗原は存在するのだろうか。実際には紫外線に対する長期曝露が発生に関与する悪性黒色腫では多くの腫瘍抗原が単離され、また悪性黒色腫以外の腫瘍からも多数のヒトT細胞が認識しうる抗原が同定されている(表1)。また限定的ではあるが、これらの標的抗原をターゲットとする抗腫瘍免疫応答が誘導可能であることも示されている。

## [2] ヒトで同定されている腫瘍抗原

### 1) 腫瘍/精巢抗原

MAGE(melanoma antigen)遺伝子ファミリー<sup>3,4)</sup>に代表される抗原系で、MAGE-1やNY-ESO-1<sup>5)</sup>がこれに属する。正常細胞では精巢・胎盤に発現に限られる。こ

れらの抗原は脱メチル化を介して発現し、メラノーマ(悪性黒色腫)、非小細胞肺癌、膀胱癌などに広く発現を認める。近年MAGE-A3蛋白を用いた非小細胞肺癌の術後再発予防を目的とするアジュバント免疫療法の臨床試験の結果が報告され注目されているが、詳細はワクチン療法の項(⇨118頁)で述べる。

### 2) 組織特異的(変異)抗原

組織特異的(変異)抗原はメラノサイトなど、正常細胞にも発現を認めるが、腫瘍細胞では発現が増強しており、細胞傷害性T細胞(キラーT細胞, CTL)が認識しうる抗原である。悪性黒色腫抗原であるgp100<sup>6)</sup>、MART-1、前立腺癌抗原PSA、白血病抗原PR3がこれにあたる。悪性黒色腫ではこの抗原を標的とした免疫療法が積極的にに行われている。抗腫瘍効果とともに正常メラノサイトも傷害され、副作用として白斑が出現することが報告されており、がん免疫療法の標的抗原として利用可能なことが示されている。前立腺癌細胞に高発現しているPSA(prostate-specific antigen, 前立腺特異抗原)は腫瘍マーカーとして臨床で用いられている。

### 3) 腫瘍特異的(変異)抗原

上述の抗原は正常自己蛋白質であるが、がんの遺伝子異常に由来し、蛋白質分子内にアミノ酸変異を起こしている抗原蛋白質が腫瘍特異的(変異)抗原である。悪性黒色腫に発現を認める $\beta$ カテンin  $\beta$ -catenin, CDK4(サイクリン依存性リン酸化酵素 cyclin-dependent kinase 4)、MUM-1(メラノーマ遍在性変異 melanoma ubiquitous mutated 1)、BRAF(変異 B-Raf)、慢性骨髄性白血病でのbcr-ablがこのカテゴリーの抗原である。遺伝子異常に由来する変異蛋白質であることから、腫瘍特異的抗原であり、症例ごとに異なる固有抗原であることが多い。遺伝子異常そのものががんの生存に不可欠な場合は抗原の消失は起こらないことから、免疫療法に適した標的抗原と考えられる。

### 4) 分化関連蛋白

発生初期や胎児期に発現しているが、生後その産生は消失し、ある種の腫瘍で再び発現を認める分化関連抗原がこれにあたる。消化器癌、肺癌、乳癌で高発現するCEA(carcinoembryonic antigen 癌胎児性抗原)や肝癌、胚細胞腫瘍でのAFP(Aフェト蛋白 fetoprotein)は胎児期には発現しているが、生後は消失し、これら腫瘍細胞において再度発現する分化関連抗原の典型である。臨床では腫瘍マーカーとして用いられているが、細胞傷害性T細胞の標的となることが示されている<sup>7)</sup>。

### 5) ウイルス関連蛋白

HPV(ヒトパピローマウイルス human papilloma virus)やEBV(エプスタインバーウイルス Epstein-Barr

表2 抗腫瘍免疫に関与するエフェクター細胞

エフェクター細胞	認識抗原	効果分子	活性化様式
CD8 <sup>+</sup> CTL	抗原ペプチド+ MHC クラス I	パーフォリン グランザイム FasL	TCR/CD28 刺激に加え種々のサイトカイン(IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-12 など)が増殖および活性の増強する
CD4 <sup>+</sup> Th	抗原ペプチド+ MHC クラス II	TNF- $\alpha$ /TNF- $\beta$ IFN- $\gamma$	CD8 <sup>+</sup> CTL と同じ
NK1.1 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> (NK 細胞)	MHC クラス I, HLA-E, MICA/B <sup>*</sup>	パーフォリン グランザイム FasL	IL-2, IL-12, IL-1, IL-18, IFN などにより増殖・活性の増強が誘導される
NK1.1 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> および NK1.1 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (NKT 細胞)	抗原は CD1d 分子上に 提示される	パーフォリン グランザイム FasL	マウスでは Va14/J $\alpha$ 281, ヒトでは Va24/J $\alpha$ 遺伝子でコードされる均一な TCR を持つ, MHC クラス I 類似の CD1d によって提示される糖脂質抗原を認識して活性化する, IL-2/IL-12/IFN- $\gamma$ などが増殖・活性を増強する
マクロファージ	不明	TNF- $\alpha$ NO	T 細胞・NK 細胞より産生される IFN- $\gamma$ により活性化される

virus)のように感染により腫瘍が誘発される場合、ウイルス遺伝子にコードされた蛋白質が発現することがある。この場合、ウイルスの遺伝子配列がすでに決定されていれば、その配列に相当する合成ペプチドを作製し、免疫療法に適用することが可能である。HPV によって誘発される子宮頸癌では HPV-16 E7/E6 抗原が発現し、細胞傷害性 T 細胞の標的抗原となることが示されている。また成人 T 細胞白血病では HTLV-1 の tax 蛋白質を標的とする細胞傷害性 T 細胞が感染宿主内に誘導されていることが示されており、免疫療法の標的抗原として利用可能と考えられる。

### 6) がん遺伝子・がん抑制遺伝子蛋白質

正常細胞ががん化する過程ではさまざまな遺伝子変異が認められ、特にがん遺伝子・がん抑制遺伝子の異常が腫瘍としての形質の獲得に重要であることが示されている。これらの遺伝子変異は自己蛋白質の過剰発現、変異ペプチドや個別の蛋白質が融合した変異蛋白質の形成につながる。自己蛋白質である Her-2/neu は正常遺伝子の *c-erbB2* の産物だが、活性型 *c-erbB2* (neu がん遺伝子) の存在により過剰発現する。胃癌、乳癌、卵巣癌では Her-2 蛋白質の過剰発現が認められることがある。自己蛋白質ではあるが、Her-2/neu 由来ペプチドに対する細胞傷害性 T 細胞が誘導可能で有ることが示されている<sup>9)</sup>。WT-1 (Wilms tumor gene-1) は小児ウィルムス腫瘍の原因遺伝子として単離された。ウィルムス腫瘍はこの遺伝子の欠損や突然変異によって起こることから、WT-1 遺伝子はがん抑制遺伝子に分類されている。しかし、種々の腫瘍でも高発現していることから、がん遺伝子的な機能も持つと考えられている。正常組織では精巣、卵巣、子宮など限定した組織で発現しているが、

消化器癌、肺癌、乳癌など多くの固形癌で高発現している。WT-1 遺伝子産物は、WT-1 ペプチドに対する細胞傷害性 T 細胞 (WT-1 特異的 CTL) を誘導することが報告されている<sup>9)</sup>。また、WT-1 ペプチドをモントナイド (オイルアジュバント) 併用でワクチンにする臨床試験が固形腫瘍、血液腫瘍などを対象として進行中である。

## b. 抗腫瘍免疫におけるエフェクター機構

直接に腫瘍細胞を攻撃し、細胞死を誘導するエフェクター細胞群は大別して3つ存在する(表2)。T細胞群、NK細胞群、マクロファージである。またNK細胞をIL-2により活性化して誘導されるLAK(リンホカイン活性化キラー細胞 lymphokine activated killer)も *in vitro* において腫瘍細胞を傷害する。腫瘍細胞傷害のエフェクター機構には、抗体がFc受容体を有するマクロファージのような細胞とともに、腫瘍細胞を傷害する機構(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC)や抗腫瘍抗体と補体が腫瘍細胞を傷害する機構(antibody-mediated complement-dependent cytotoxicity)も含まれる。樹状細胞はこれらのエフェクター細胞に腫瘍抗原情報を与えたり、活性化するうえで重要な役割を果たす。抗腫瘍免疫応答による腫瘍の退縮は単独の細胞群によって誘導されるのではなく、これらの細胞群、そして抗体を含めた液性因子による影響の総和として誘導されていると考えられる(図2)。以下にそれぞれの特性を概説する。

### [1] T細胞

腫瘍退縮を誘導する代表的な抗腫瘍エフェクター細胞であるCD8<sup>+</sup>T細胞はキラーT細胞や細胞傷害性T細胞

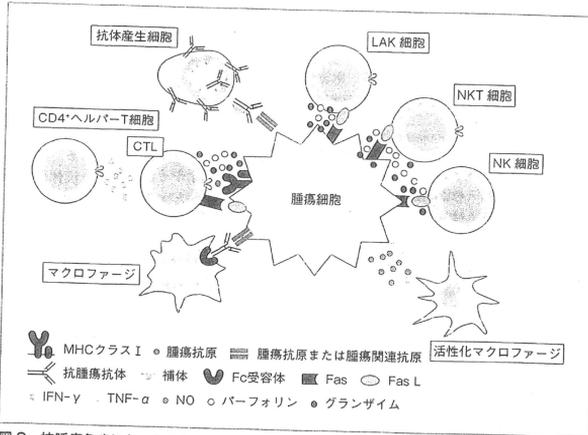


図2 抗腫瘍免疫におけるエフェクター機構

細胞傷害性T細胞(CTL)はMHCクラスI上の腫瘍抗原由来ペプチドを認識し、攻撃する。CTL, NK細胞, NKT細胞, LAK細胞が腫瘍細胞を傷害する機序はパーフォリンによる細胞膜穿孔, グランザイムによるアポトーシス誘導, Fas-Fas ligand(Fas L)からのアポトーシスシグナルの誘導による。CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞はこれらエフェクター細胞の活性化に主にTh1サイトカインの放出によりかわる。抗腫瘍抗体は補体やマクロファージのようにFc受容体を持つ細胞と共同して腫瘍細胞を傷害する。

ンパ球 cytotoxic lymphocyte(CTL)と呼ばれてきた。T細胞の抗原認識機構は、38頁を参考して頂きたいが、MHCクラスI内の腫瘍抗原由来ペプチドを認識し、膜穿孔蛋白であるパーフォリン/グランザイムを放出して、または細胞死を誘導するスイッチであるFas分子を介する経路で腫瘍細胞死を誘導する。CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞はCD8<sup>+</sup>CTLの分化を進める液性因子を提供しながら、サイトカイン特にIFN- $\gamma$ , TNF $\alpha/\beta$ を産生し腫瘍細胞の増殖抑制・細胞死を誘導する。

## [2] NK様細胞

NK様細胞はいわゆるNK細胞(NK1.1<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>)とNKT細胞(NK1.1<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>)に分かれる。NK細胞は、特異抗原を認識するのではなく、自己MHCクラスIの発現量が低下・消失した細胞を傷害する。腫瘍細胞はMHCクラスI発現量が一般に低く、発現しているも個々の腫瘍細胞の発現は不均一であることからこの細胞のターゲットとなりうる。MHCクラスI発現量が高い腫瘍細胞はCTLによって排除されるが、低い腫瘍細胞はこのNK細胞によって排除され、抗腫瘍免疫細胞ネットワークにおいて相補的な役割を果たす。

近年T細胞とNK細胞の両者の性質を持つ細胞が存在することが明らかとなった。このNKT細胞は主にCD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>の2つの亜集団からなりとも

CD3<sup>+</sup>である。NKT細胞の大部分はマウスではVa14-J $\alpha$ 18, ヒトではVa24-J $\alpha$ 18 遺伝子でコードされる均一なTCRを持つ。このTCRはCD8<sup>+</sup>CTLのようにMHCクラスI内の腫瘍抗原由来ペプチドを認識するのではなく、MHCクラスI類似のCD1分子拘束性である。海綿から抽出された $\alpha$ ガラクトシルセラミド( $\alpha$ -GalCer)が抗原提示細胞上のCD1d分子に会合してこのTCRを効率よく刺激する<sup>10)</sup>ことが報告されている。この $\alpha$ -GalCer 活性化NKT細胞を移入する臨床試験が実施されている( $\Rightarrow$ 42頁, NKT細胞の項参照)。

## [3] マクロファージ

マクロファージは細菌の菌体由来成分であるリポ多糖 lipopolysaccharide(LPS)やムラミルジペプチド muramyl dipeptide(MDP), T細胞が産生するIFN- $\gamma$ など各種サイトカインによって活性化される。マクロファージによる腫瘍細胞傷害の誘導にはIFN- $\gamma$ に加えてLPSによる二次刺激が必要である。活性化マクロファージはTNF- $\alpha$ および一酸化窒素 nitric oxide(NO)を放出し、腫瘍細胞を傷害する。

## [4] 樹状細胞

樹状細胞は抗原を取り込んだ後、細胞表面に抗原を提示しながら、所属リンパ系組織・器官に移動する。そこ

表3 がん免疫療法の種類

1. モノクローナル抗体を用いた治療 (抗CTLA4抗体、抗CD25抗体、TLRに対するagonistic抗体)
2. T細胞を主なエフェクターとして用いる免疫療法
1) 能動免疫
a. がん抗原ペプチド・蛋白の投与 (MAGE, NY-ESO-1, gp100, Her2, WT-1 など)
b. 樹状細胞投与 (CD40, TLR 刺激樹状細胞, がん細胞・樹状細胞融合細胞, RNA 感作樹状細胞, 白血病細胞由来樹状細胞)
c. 修飾がん細胞投与
i) サイトカイン・costimulatory 分子遺伝子導入がん細胞の投与 (IL-2, IL-4, IL-12, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CD80 など)
ii) ハプテン修飾がん細胞の投与
iii) ウイルス感染がん細胞 (HSV)
2) 受動免疫
a. 抗原ペプチド刺激培養 T 細胞の投与
b. がん細胞刺激培養 T 細胞 (末梢血, 腫瘍浸潤) の投与 同種ドナー T 細胞の投与 (ミニ移植)
d. がん抗原遺伝子組換えベクター投与 (プラスミド, ウイルスなど)
e. がん細胞抽出抗原成分による免疫 (ペプチド, 蛋白質など)
3. そのほかの細胞を主なエフェクターとして用いた治療
a. NK 細胞を用いた免疫療法 ( $\alpha$ -GalCer を用いた能動的・受動的免疫療法)
b. LAK 細胞療法

で末感作のヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞を活性化する。また B 細胞, NK 細胞, NKT 細胞にも作用し, 免疫機構全体の制御にかかわる。多くの樹状細胞ワクチン療法の臨床試験が実施されているが詳細は次のがん免疫療法で述べる。

### Ⅲ. がん免疫療法

免疫療法には, 抗体や抗腫瘍 T 細胞などの抗腫瘍エフェクター細胞を *ex vivo* で大量に増やして患者に投与する受動免疫療法と, がん抗原ペプチドワクチン療法のように, 患者体内で抗腫瘍免疫を増強させる能動免疫療法に分けることができる。また治療の標的として, ①がん抗原やそれに対する抗体の投与など, 同定された分子を標的とする治療, ②樹状細胞や免疫増強因子など, 抗腫瘍免疫応答を増強させる方法がある(表3)。

#### [1] モノクローナル抗体を用いた治療

近年の抗体工学の進歩により腫瘍細胞を特異的に認識する数多くのモノクローナル抗体が開発され, 臨床応用が急速に進められている。マウス抗体の Fc 部分をヒト抗体に置換したキメラ抗体や抗原結合部位以外をすべて置換したヒト化抗体さらにはマウス胚やマウス抗体産生細胞にヒト遺伝子を導入して作製する完全ヒト化抗体まで開発されている(図3)。これらの抗体は腫瘍細胞と特異的に結合し, Fc 部分を介して NK 細胞やマクロファージによる ADCC や補体による complement-dependent cytotoxicity(CDC)を誘導する。同時に標的分子がシグ

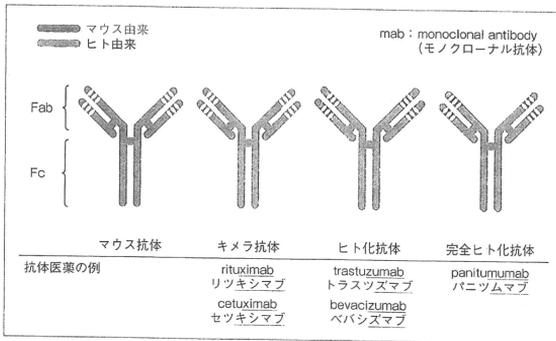


図3 抗体医薬の命名とその種類

モノクローナル抗体(マブ:mab)の語尾に抗体の主構造としてキメラ抗体(キシマブ:ximab), ヒト化抗体(ズマブ:zumab), ヒト抗体(ウマブ:umab)が付加されて命名される。キメラ抗体は可変領域をすべて入れ替えて, ヒト化抗体は可変領域のうち抗原結合領域を入れ替えて作製される。ヒト抗体は遺伝子操作によりヒトの抗体(ヒトの抗体定常領域)を作るマウスを作製し, 標的となる抗原でそのマウスを免疫して作製する。

がん伝達などに関与する場合は、腫瘍細胞の増殖を直接抑制する(図4)。抗体療法の標的分子の探索が進められているが、現状ではがん増殖にかかわる増殖因子を標的とする抗体、がんに特異的もしくは高発現している細胞表面分子に対する抗体、これら兩者にかかわる抗体がすでに臨床応用されている。増殖因子を標的とする抗体としては血管新生を促進する血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial cell growth factor (VEGF)に対するヒト化抗体ベバシズマブ bevacizumab は大腸癌<sup>11)</sup>、非小細胞肺癌<sup>12)</sup>において化学療法との併用で有用性が示されている。上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor)EGFR に対するキメラ抗体セツキシマブ cetuximab はEGFR チロシンキナーゼ活性化遮断によるアポトーシス誘導と ADCC による腫瘍細胞傷害の両者の働きがある。大腸癌<sup>13)</sup>、非小細胞肺癌<sup>14)</sup>に対して化学療法との併用で有用性が示されている。EGFR などの増殖因子は腫瘍細胞での発現が特に高いことから、免疫療法の標的となりうる多くの抗原が存在することを前述した。トラスツズマブ trastuzumab は乳癌に特に過剰発現している HER2 に対するヒト化抗体であり、リツキシマブ rituximab は B 細胞に発現する CD20 を標的とするキメラ抗体で各々乳癌<sup>15)</sup>、B 細胞性非ホジキンリンパ腫<sup>16)</sup>での有効性が示されている。これらの抗体は標的に結合し、ADCC、CDC を誘導し、腫瘍を破壊する。

その他、注目されている抗体療法として抗 CTLA-4 抗体(細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4)、TRAIL(TNF

関連アポトーシス誘導リガンド)受容体に対する抗体がある。CTLA-4 分子は T 細胞活性化に必要な副刺激のなかで、負のシグナルを導入する受容体であり、抗原提示細胞上に発現する B7 のリガンドである<sup>17)</sup>。この CTLA-4 の機能を抗体で遮断し、T 細胞活性化を促進することにより腫瘍退縮を誘導しようとするものである<sup>18)</sup>。制御性 T 細胞が CTLA-4 を介して活性化されるため、抗体によるその遮断効果も関与すると考えられている。一方 B7 の受容体で T 細胞活性化において正のシグナルを導入する CD28 に対するアゴニスティック抗体による臨床試験では投与例に重篤な毒性(サイトカインストーム)が認められており、T 細胞全般の活性化制御にかかわる分子に対する介入では特にその毒性について注意が必要である。TRAIL 受容体に対する抗体とは腫瘍細胞特異的な細胞死を誘導する DR(death receptor) に対するアゴニスティック抗体(細胞死を誘導するシグナルを伝える抗体)である。非ホジキンリンパ腫などでの臨床試験が進行中である<sup>19)</sup>。

免疫療法全般が臨床での有効性を示すのに難渋しているのに対して、抗体療法はその有効性が近年続々と示されている。その理由としてはヒト化抗体など抗体そのものの改良、抗体の新たな標的の探索が進んだこと、そして大量生産、安定した供給が可能であることから、大規模比較試験などエビデンス構築に必須の臨床試験が実行可能である点があげられる。

## [2] T 細胞を主なエフェクターとして用いる免疫療法

腫瘍特異的 T 細胞を *in vivo* で誘導、または *in vitro* で誘導し患者に移入する免疫療法である。*in vivo* で腫瘍抗原特異的 T 細胞を誘導する方法として、がん抗原ペプチドワクチンやがん抗原情報を T 細胞に提示する樹状細胞を投与する方法がある。

樹状細胞はヒトでは脾付着性細胞から発見された。その後末梢血中単核球や顆粒球コロニー刺激因子 granulo-cyte-colony stimulating factor(G-CSF)により末梢血中に動員される CD34<sup>+</sup> 幹細胞から TNF $\alpha$ 、IL-4 を用いて誘導可能であることが明らかとなった。樹状細胞はプロフェッショナル抗原提示細胞である。末梢で抗原を取り込み断片化し、この抗原情報をリンパ系臓器に移動して、T 細胞に提供する重要な役割を担った細胞である。抗原ペプチドをこの樹状細胞に取り込ませて提示させ、抗原特異的免疫を誘導しようとする臨床研究が盛んに行われたが有効例は限られている。末梢での抗原取り込みからリンパ臓器での T 細胞への抗原提示の過程は、未熟樹状細胞から成熟樹状細胞へのダイナミックな機能変化によってもたらされる。*in vitro* で誘導された抗原パルス樹状細胞(抗原を取り込ませた樹状細胞)は抗原提示は強いが遊走能が低かったり、逆に遊走能は高いが抗原提示能が低いなど、生理的なこのダイナミックな変化を模倣

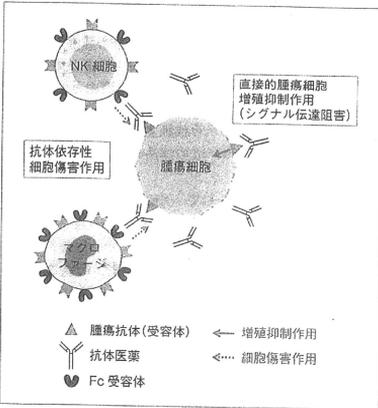


図4 抗体医薬の作用機序

Fc 受容体陽性細胞との共同で腫瘍細胞傷害を誘導する ADCC、腫瘍細胞の増殖等にかかわるシグナルの直接阻害によって作用する。これら直接的傷害に加え、破壊された腫瘍細胞の腫瘍抗原が抗原提示細胞によって T 細胞に提示され活性化されるなど、多くのエフェクター機構が関連すると考えられる。

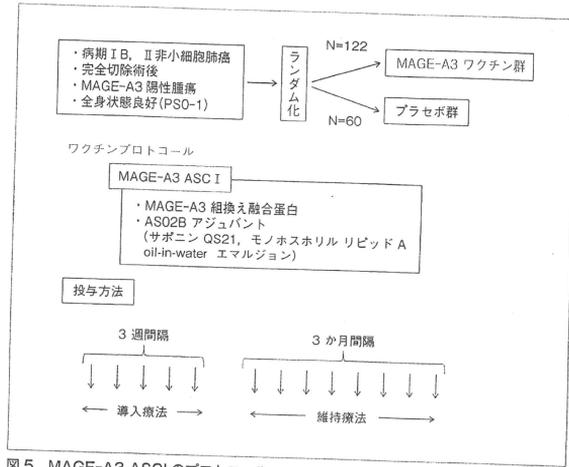


図5 MAGE-A3 ASCIのプロトコール

しきれない点が十分な効果を得られない理由の1つと考えられる。

抗原ペプチドワクチン療法では腫瘍抗原の項で述べた腫瘍/精巢抗原の1つであるMAGE-A3抗原に対する腫瘍特異的抗原免疫治療 antigen specific cancer immunotherapy (ASCI)が注目されている(図5)。MAGE-A3抗原は非小細胞肺癌患者の35~50%に発現が認められる。このMAGE-A3ワクチンは組換え蛋白とアジュバント(サボニンQS21, モノホスホリリピッドAのoil-in-water エマルジョン)で構成されており、この組換え蛋白は認識される複数のエピトープ(抗原決定基)を持つことからCD8<sup>+</sup>キラーT細胞(細胞傷害性T細胞), CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞の両者を誘導・活性化しうる。182人のMAGE-A3抗原の発現が確認されている非小細胞肺癌患者を対象としてすでに第II相臨床試験が実施されている。I B期, II期で完全切除術が実施された症例を無作為にMAGE-A3 ASCI群または、プラセボ群に割り付け、導入療法は3週おきに5回、その後維持療法として3か月おきに8回接種した(図5)。44か月の観察期間では182人中69人が再発し、MAGE-A3 ASCI群に無再発生存期間の延長の傾向が認められている。この結果を検証するための対象者2,000人を超える第III相比較試験が進行中である<sup>20)</sup>。

### [3] エフェクター細胞移入療法

*in vitro*で抗腫瘍T細胞などを誘導し患者へ移入する養子免疫療法が過去に盛んに行われた。T細胞, NK細胞

など生体内の免疫監視機構、腫瘍排除にかかわる細胞を体外で活性化し、抗腫瘍エフェクターとして治療に応用しようとする試みである。腫瘍浸潤細胞や腫瘍所属リンパ節細胞を腫瘍抗原(照射腫瘍細胞など)と組換えIL-2存在下に培養して得られる腫瘍特異的T細胞や担癌患者末梢血単核球分画から組換えIL-2を用いて培養し、誘導されるNK細胞由来のリンホカイン活性化キラー細胞 lymphokine-activated killer cell(LAK)を細胞単独で、もしくはIL-2とともに経静脈的に移入する臨床研究が多数行われた(図6)。悪性黒色腫などごく一部の腫瘍においては有効例も報告されているが、期待された効果は示されていない。移入した細胞の腫瘍局所への集積の問題、移入した後の細胞の寿命、腫瘍免疫の抑制に働く制御性T細胞の関与などがその理由として考えられる。また、細胞培養をはじめとした治療法そのものが非常に煩雑であり、効果を検証するための臨床試験の実施が困難であることも、この療法の大きな問題点である。

新たな細胞移入療法として、NKT細胞移入療法が進行肺癌患者を対象に進められている。α-GalCerを*ex vivo*で調整した樹状細胞にパルスした後、静脈内投与する第I相臨床試験、*ex vivo*活性化NKT細胞を移入する第I相臨床試験が実施され、これらの治療の安全性が示されている<sup>21,22)</sup>。

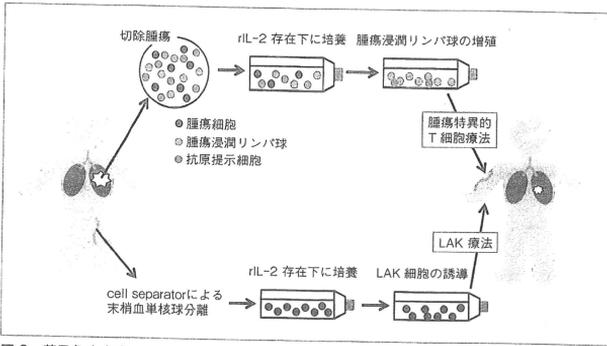


図6 養子免疫療法

腫瘍抗原に対する抗原特異的 T 細胞を誘導するため腫瘍浸潤リンパ球を腫瘍細胞存在下 *in vitro* で培養してから患者に移入する特異的 T 細胞療法, 患者末梢血単核球を細胞分離装置を用いて採取し, *in vitro* で活性化してから移入する LAK 療法.

#### d. 担癌宿主での免疫抑制機構

腫瘍においても何らかの免疫担当細胞や免疫機構が認識可能な腫瘍抗原が存在することを述べたが(⇒113頁), それではなぜ腫瘍は拒絶されないのか。腫瘍抗原の多くは外来抗原や移植抗原のように強い免疫応答を誘導できないことに加え, 担がん宿主に誘導される免疫抑制機構の存在によると考えられる。担がん宿主における免疫応答の研究では, 初期の担がん状態から CD4<sup>+</sup> ヘルパー T 細胞の機能が抑制され, 高度の担がん状態に進行する過程で CD8<sup>+</sup> T 細胞の機能を含めた全般的な免疫抑制状態に至ることが示されている。これらの抑制機構にはサイトカインや他の液性因子, 制御性 T 細胞が大きくかかわっている。

##### [1] サイトカインや液性因子による抑制機構

腫瘍細胞が自ら免疫系への抑制因子を放出することが古くから示されている。トランスフォーミング増殖因子 transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) や血管内皮細胞増殖因子 VEGF などのサイトカインやプロスタグランジン E<sub>2</sub> prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) がこれにあたる。さらに IL-6 や IL-10 も抗腫瘍免疫応答を抑制する。TGF- $\beta$  は *in vitro* において CD4<sup>+</sup> ヘルパー細胞の機能を抑制し, 抗腫瘍にかかわる IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  の産生を低下させる。TGF- $\beta$  はさらに T 細胞分化への影響, 抗原提示細胞の機能・分化抑制に関与するとされている。IL-6, IL-10 は Th2 タイプのサイトカイン(⇒81, 82頁)で, 担がん状態の進行とともにマクロファージを中心に産生が亢進し, Th1 タイプのサイトカイン産生, 特に IFN- $\gamma$  の産生を抑制する。VEGF はマクローファ

ジ, 平滑筋細胞や腫瘍細胞が産生する。腫瘍増殖において必須である血管新生を促進し, 腫瘍への酸素や栄養を供給する血流確保に働く。免疫系に対しては樹状細胞の成熟や分化を抑制する。PGE<sub>2</sub> は主に活性化マクロファージから産生され, 本来炎症を終息させる働きがある。腫瘍や腫瘍間質の線維芽細胞からも産生され, T 細胞活性化や IL-2 などのサイトカイン産生を強く抑制するとともに, マクロファージに働きかけ, IL-10 の産生も促進するなど, 免疫系を広く抑制する。

##### [2] 制御性 T 細胞による抑制機構

近年, クローン除去を逃れた自己反応性 T 細胞は, 免疫抑制的に働く制御性 T 細胞(Treg)(⇒55頁)によって制御されていることが明らかとなった。末梢で自己免疫応答を抑制している細胞群のなかで, 代表的な CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> の Treg は末梢 CD4<sup>+</sup> T 細胞の約 10% を占める。その発生, 分化には転写因子である Foxp3 が強くかかわっている。CD25 は IL-2 受容体  $\alpha$  であり, エフェクター T 細胞と Treg は, この Foxp3 の発現で区別される。Treg は自己免疫以外にも, 炎症, 移植, 腫瘍などあらゆる免疫の制御にかかわっていることが示されている。担癌患者の腫瘍浸潤リンパ球や末梢血には, この Treg が増加しているとの報告がある。卵巣癌やホジキンリンパ腫での研究では腫瘍浸潤細胞中の Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> の Treg が増加しており, その数と予後の相関が示されている<sup>20</sup>。肺癌では腫瘍浸潤リンパ球および末梢血での CD4<sup>+</sup> T 細胞中の CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T 細胞の比率が増加しているとの報告<sup>20</sup>や担癌状態と Treg / エフェクター細胞比が相関する<sup>20</sup>との報告がある。ヌードマウスに正常リンパ球を移入した後, 白血病細胞を移

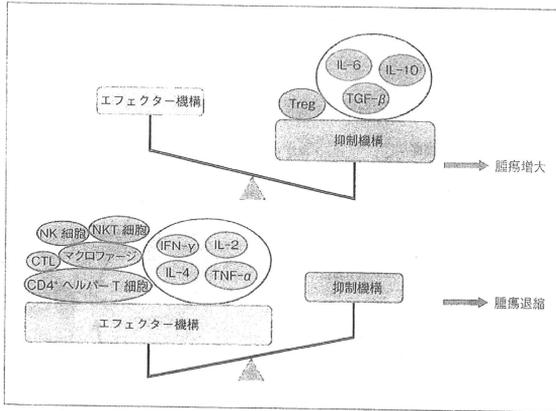


図7 抗腫瘍免疫におけるエフェクター機構と抑制機構のバランス

入する実験では、移入リンパ球から CD25<sup>+</sup>T 細胞を除去して移入すると白血球細胞が拒絶されること、またマウスに抗 CD25 抗体を投与後に腫瘍を移植すると同様に腫瘍拒絶が誘導され、増大が緩徐になるとの報告がある。これらの動物実験の成果に基づき、IL-2 とジフテリア毒素の融合蛋白であるデニロイキンディフチトクス denileukin difitox (ONTAK<sup>®</sup>) を担瘤患者に投与して Treg を減らし、腫瘍退縮を目指す臨床試験が進行中である。

### e. エフェクター機構と抑制機構のバランス

これまで抗腫瘍免疫におけるエフェクター機構、そして抑制機構を示した。これら、拮抗する効果のバランスによって、腫瘍の増大または退縮が誘導される(図7)。例えば腫瘍ワクチンではエフェクター機構が刺激されると同時に抑制性 T 細胞の誘導を導くため、結果として腫瘍退縮が得られない場合も多く存在するだろう。腫瘍免疫療法を成功させるためには単純にエフェクター機構を増強させるのみではなく、抑制機構とのバランスをいかにして正の免疫反応に方向づけるかが重要である。

### f. 今後の課題

多段階の遺伝子異常の結果として自律性増殖、転移能を獲得したがん細胞は、宿主の生存にかかわる存在である。しかし免疫学的には正常細胞との差異はわずかである。一方で担がん宿主内では、腫瘍に対して攻撃に向かう免疫応答と寛容を誘導する抑制性の免疫反応のせめぎ

合いが繰り返されている事実は、免疫系が感知しうる微妙な差異が存在することを示している。その微妙な差異の1つであるがん抗原の研究の進歩は、近年の抗体療法の大きな成果につながり、腫瘍免疫の重要性が臨床の側面からも注目されている。新たながんワクチン療法も続々と臨床応用されており、その成果が期待される。また、これまでの新たな基礎免疫学の発見を腫瘍免疫学の研究に応用する手法に加え、臨床での効果のメカニズムを免疫学的側面から解明し基礎免疫学にフィードバックする両構えの体制で進めることにより、今後さらなる発展が望めるだろう。

### 文献

- 1) Prehn RT, Main JM: Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 18: 769-778, 1957
- 2) Klein G: Tumor antigens. *Annu Rev Microbiol* 20: 223-252, 1966
- 3) De Plaen E, Arden K, Traversari C, et al: Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 40: 360-369, 1994
- 4) Van Pel A, van der Bruggen P, Coulle PG, et al: Genes coding for tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes. *Immunol Rev* 145: 229-250, 1995
- 5) Chen YT, Scanlan MJ, Sahin U, et al: A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 1914-1918, 1997
- 6) Bakker AB, Schreurs MW, de Boer AJ, et al: Melanocyte lineage-specific antigen gp100 is recognized by melanoma-derived tumor-infiltrating lymphocytes. *J Exp Med* 179: 1005-1009, 1994
- 7) Tsang KY, Zaremba S, Nieroda CA, et al: Generation of human cytotoxic T cells specific for human carcinoma.

# 1 分子標的治療薬による副作用の特殊性

癌の分子生物学の進歩により、癌細胞の増殖や転移のメカニズムが分子レベルで明らかにされつつあり、その知見を基に、標的分子を特異的に制御する分子標的治療が広く用いられるようになった。この治療により正常細胞への影響をできるだけ抑えることが可能となり、副作用は軽微なものとなると考えられた。しかし、このような分子標的治療薬が次々と開発され、臨床応用されるにつれ、このような薬剤にも、今までの薬剤とは異なったプロファイルの副作用が発現することが明らかになってきた。従来の薬剤は、代謝拮抗薬や有糸分裂阻害薬などの細胞周期に関わる薬剤はもとより、アルキル化薬やトポイソメラーゼ阻害薬などの直接細胞周期に関わらない薬剤にしても細胞の増殖する過程で効果を示す(図1)。したがって、骨髄、消化管粘膜、生殖器など細胞増殖の盛んな正常上皮にも大きな影響を与え、その結果、副作用は、骨髄抑制、消化器症状(悪心・嘔吐など)、粘膜潰瘍、早期閉経、生殖腺障害などが一般的に認められていた。一方、分子標的治療薬の多くは、細胞増殖に至るシグナル伝達段階で作用し、そのシグナル伝達経路に依存する臓器・組織に影響し、副作用が発現する(図1)。

## 1 一般的細胞傷害型抗癌薬の副作用

一般的な細胞傷害型抗癌薬では、ほとんどの薬剤で骨髄機能に影響が認められる。その作用が細胞分裂周期に関係しているため、抗腫瘍効果を最大限引き出すため、その最大耐用量は通常、細胞増殖が盛んで、生命維持に重要な骨髄の抑制程度で規定される。消化器症状も頻度の高い副作用であり、粘膜炎、下痢、悪心・嘔吐などが認められる。粘膜の傷害は、基底部や陰窩の増殖細胞の傷害が起き発生する。生殖機能障害は、生殖細胞が増殖の早い細胞であるため生じるが、薬剤や治療期間により生殖不能になる場合もある。これらの一般的な副作用に対しては、G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), palifermineなどの投与や、生殖細胞の凍結などの対処法が考慮されている。

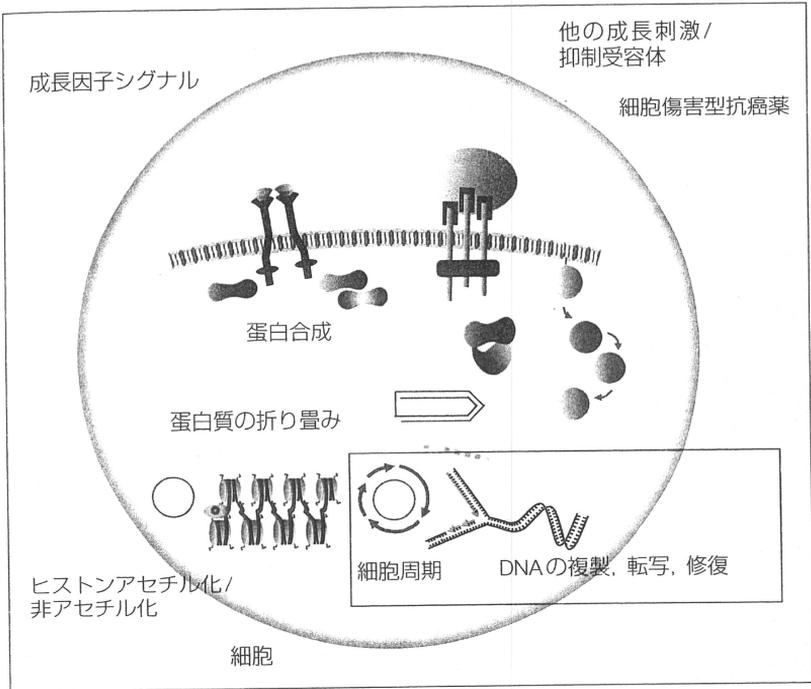


図1 分子標的治療薬

## 2 分子標的治療薬の副作用プロファイル

分子標的治療薬では、前述のような一般的細胞傷害型抗癌薬の副作用とは異なった特異的な副作用が発現している。

### a 皮膚

→「Ⅱ章B-1.皮膚障害」142頁参照

特異的で注目される副作用として、まず皮膚毒性があげられる。上皮成長因子 (epidermal growth factor : EGF) シグナル阻害薬や多標的 (マルチ) キナーゼ阻害薬では、とくに高頻度に特異的な皮膚症状が出現する。EGF

シグナル阻害薬は、gefitinib, erlotinibのようなEGFRチロシンキナーゼ阻害薬、EGFRとHER2のチロシンキナーゼ阻害薬であるlapatinibや抗EGFRモノクローナル抗体であるcetuximabやpanitumumabが用いられているが、それぞれ80%を超える症例でこの障害が認められている。この副作用は、この治療標的シグナルそのものに関わるものであり、表皮細胞の増殖能を低下させ種々の毒性をもたらすと考えられている。多標的キナーゼ阻害薬であるsorafenibやsunitinibは、手足症候群が20～30%の頻度で発生する。日本においてはより高頻度に認められており、その発症メカニズムは明らかではないが、圧力のかかる部分に強く認められ、直接的な薬理作用による角質化異常と考えられている。c-kitやそのリガンドの抑制による色素異常なども発現する。これらの薬剤の皮膚障害は高度となる場合も多く、その場合、その対策は非常に重要であり、治療の中止や減量が必要な場合がある。十分な知識に基づく対応が望まれる。

## b 間質性肺炎

→「II章B-2. 肺障害」152頁参照

間質性肺炎は、gefitinib, erlotinibのようなEGFRチロシンキナーゼ阻害薬で、通常の薬剤よりも頻度が高く認められ、注目された。この毒性は、通常、生命を脅かすような重篤な副作用であり、その頻度は低くとも注意すべき事象である。この事象は、日本人でより高頻度に報告されたが、人種差や環境との関係、既存肺の障害、EGFシグナルとの関係など、明らかにすべき問題がある。

bortezomibについても高頻度に認められたが、予後が比較的よいという報告がなされている。その他の薬剤についても現在全例調査が行われている。中間報告などがなされているが、早急に対処されるべき対策上の問題を除き、評価は十分な観察がなされた後の調査票ベースでの情報で行われるべきである。また、これらの薬剤に関しては、前述のbortezomibに比し予後不良の経過をたどる場合が多い。このような頻度の低い重篤な副作用については、対象臓器により既存肺の状態が異なっていることや肺の観察状況が異なる点などにより、情報が大きな影響を受けることに注意するべきである。一方で、mTOR阻害薬は高頻度に肺障害をもたらすが、軽度の症例が多い。投与継続により重篤化しない症例やステロイド薬治療により改善す

る症例が多いことから、症状の発現まで投与を継続する方法で国際的に投与されている。これは通常の薬剤性肺障害の対応とは異なり、とくに留意すべき点といえる。しかし、わが国では、他国より高頻度に重篤な間質性肺炎が認められたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の例もあり、慎重な観察が重要である。mTOR阻害薬は、製造販売時点で、日本人における十分な使用経験がある薬剤とはいえ、発現後、症状発現まで投与を継続する際は、厳重な観察下での投与継続が「適正使用ガイド」内で求められている。蓄積した日本人の情報をもとに適切な使用方法について検討されるプロセスが重要である。

### c 心毒性, 高血圧, 血栓, 出血 → [「II章B-3. 循環器障害/4. 血管障害」166, 178頁参照]

心毒性も比較的多く認められる。報告が目立つものにtrastuzumabがあり、大規模試験のメタアナリシスから、慢性心不全の相対リスクが5～6倍と報告されている。術後化学療法に用いることや、doxorubicinやpaclitaxelとの併用も行われることから、リスク・ベネフィットバランスを十分に考慮すべき薬剤といえる。その他、高血圧をきたす薬剤が分子標的治療薬の中には多い。血管内皮増殖因子(VEGF)シグナル阻害薬であるbevacizumab、多標的キナーゼ阻害薬であるsorafenibやsunitinibでは、20～50%の頻度で報告されている。VEGFは、AKT/プロテインキナーゼB(PKB)を活性化して血管弛緩や透過性亢進などに関係するため、VEGFシグナル阻害薬では末梢血管抵抗の上昇がこれらに関わると考えられている。これらの薬剤を用いる際、血圧のモニタリングは重要なマネジメントである。その他、これらの薬剤では、心筋梗塞、深部動静脈血栓症や脳塞栓などの血栓塞栓症、脳出血、消化管出血などの出血、消化管穿孔などが認められる。これらの事象は血管新生阻害薬の作用に関わる副作用と考えられている。

### d 蛋白尿

蛋白尿は従来の抗癌薬ではあまり認められない副作用であるが、分子標的治療薬の中には頻度が高く認められるものがある。とくにbevacizumabでは30～40%に認められる。ネフローゼ症候群などの重篤なものは1%程度である。そのメカニズムは明らかではないが、糸球体毛細血管内皮細胞の

機能低下が関わっていると考えられている。その他に cetuximab や sunitinib に頻度が高いとされているが、軽度である場合が多い。

### e 消化器障害

→「II章B-5. 消化管障害」186頁参照

消化器障害は従来の抗癌薬でも認められるが、その症状は異なっている。従来の抗癌薬投与で多い悪心・嘔吐は、分子標的治療薬では軽度である。口内炎は、とくに mTOR 阻害薬で共通してみられ、30%以上の頻度で高度のものが報告されており、治療継続に影響を及ぼす可能性がある。その他、imatinib, sunitinib, sorafenib, cetuximab などでも報告されているが、比較的低頻度である。下痢は、imatinib, sunitinib, sorafenib では、30～40%に認める。腸管の運動調節に関わるペースメーカー細胞の c-kit 阻害によると考えられている。

### f 神経障害

→「II章B-8. 神経毒性」207頁参照

神経毒性も比較的特徴的であり、とくに bortezomib の末梢神経障害は16%と報告されている。感覚性神経障害や神経因性疼痛が主体で、そのメカニズムについては、nerve growth factor の機能障害や蛋白質分解阻害による脱髄など種々のものが関係する可能性がある。中枢神経障害も報告されており、可逆性後白質脳症症候群が bevacizumab, sorafenib, rituximab などでも報告されている。基本的な病態は血管原性浮腫で、脳血管内皮細胞傷害に血圧上昇などが影響して生じると推定される。

### g 甲状腺機能低下症

sunitinib では倦怠感が21%に出現し、重篤例も認められる。その一部には甲状腺機能低下症が認められ、国内では16%と報告されている。sorafenib での概要はまだ明らかではない。

## 3 分子標的治療薬の特殊性と対応

以上のように、分子標的治療薬は今までの一般的細胞傷害型抗癌薬の副作用とは異なったプロファイルを有する。EGF シグナル阻害薬や多標的キ

ナーゼ阻害薬における皮膚障害、VEGFシグナル阻害薬である bevacizumab、多標的キナーゼ阻害薬である sorafenib や sunitinib での高血圧、血栓、出血などは、その薬効に関わり高頻度に生じる薬剤特異的な副作用である。その他、imatinib、sunitinib、sorafenib における下痢、bevacizumab における蛋白尿、mTOR 阻害薬の口内炎や肺障害なども、その薬効に関わることが想定される。このような副作用については、その副作用発現情報や対応方法の知識が重要であり、モニタリングにより重篤化を避けたり副作用を軽減することで治療が継続され、薬剤の十分な抗腫瘍効果を引き出すことが可能になる。この場合、副作用の対処のため薬剤特別チームを作り対応する施設もある。

また、gefitinib や erlotinib の肺障害や sorafenib の肝機能障害など、副作用の場が原発巣と同一である場合、その臓器に既存のダメージが存在することがある。その場合、副作用対応には慣れた担当医が対応するとはいえ重症化しやすいと考えられ、危険因子などの知識を得て、症例選択を行うことがとくに必要となる。

新薬開発のグローバル化が進み、審査のスピードアップがはかられているが、一方で、日本人での使用経験が今まで以上に少ない状態で実地医療に供される。この状況において、日本人における副作用の状況把握がより重要となっており、世界に例をみない製造販売後全例調査が広く行われている。それぞれの薬剤の全例調査報告を表1にまとめる。これらの情報を把握しにいかんにかすが、われわれ癌治療関係者に与えられた課題と考える。

表1 分子標的治療薬の全例調査報告

薬 剤	安全性情報/報告	安全性情報サイト
bevacizumab	特定使用成績調査 中間集計結果	<a href="http://chugai-pharm.jp/hc/ss/di/oncology">http://chugai-pharm.jp/hc/ss/di/oncology</a>
cetuximab	製造販売直後調査 副作用集計結果報告	<a href="http://Erbix.jp">http://Erbix.jp</a>
panitumumab	調査中	<a href="http://www.vectibix-takeda.com/sub.html">http://www.vectibix-takeda.com/sub.html</a>
sorafenib	調査中	<a href="http://www.nexavar.jp">http://www.nexavar.jp</a>
sunitinib	調査中	<a href="http://pfizerpro.jp/cs/sv/sutent">http://pfizerpro.jp/cs/sv/sutent</a>
nilotinib	製造販売直後調査の副 作用集計	<a href="http://novartis.co.jp/product/tas">http://novartis.co.jp/product/tas</a>
dasatinib	スプリセル錠 20 mg ・ 50 mg 使用成績調査 第5回 中間解析結果	<a href="http://www.sprycel.jp/">http://www.sprycel.jp/</a>
erlotinib	特定使用成績調査 中間解析結果 (第3回)	<a href="http://chugai-pharm.jp/hc/ss/di/oncology">http://chugai-pharm.jp/hc/ss/di/oncology</a>
lapatinib	タイケルブ錠 250 mg 使 用成績調査 中間集計結 果 (未報告)	<a href="http://tykerb.jp/research/">http://tykerb.jp/research/</a>
gemtuzumab ozogamicin		<a href="http://pfizerpro.jp/cs/sv/gonet">http://pfizerpro.jp/cs/sv/gonet</a>
bortezomib	ベルケイド注射用 3 mg 中間集計結果	<a href="http://www.janssen.co.jp/inforest">http://www.janssen.co.jp/inforest</a>
everolimus	調査中	<a href="http://www.afinitor.jp/m_medical">http://www.afinitor.jp/m_medical</a>
temsirolimus	調査中	<a href="http://pfizerpro.jp/cs/sv/torisel">http://pfizerpro.jp/cs/sv/torisel</a>

## 2 肺障害

### 1 副作用の概説

肺癌の分子標的治療薬である gefitinib の薬剤性間質性肺炎が社会的に注目された後、薬剤性間質性肺炎に対する詳細な検討がなされ、多くの知見がもたらされている<sup>1)</sup>。その後開発された分子標的治療薬である erlotinib, bortezomib, cetuximab, sorafenib などにおいては施設を限定した全例調査などが行われ、細胞傷害型抗癌薬などに比し、精度の高い情報が報告されてきている。本項では、最近開発された分子標的治療薬による薬剤性間質性肺炎の病態、診断、治療について一般的に概説するとともに、各薬剤におけるこの事象の発現状況についても述べる。

分子標的治療薬による間質性肺炎の発症メカニズムそのものは十分解明されているとはいえないが、一般的には薬剤あるいはその中間代謝物による直接的細胞傷害作用あるいは炎症反応、免疫学的機序を介した間接的細胞傷害作用により発症するとされている<sup>2~4)</sup>。薬剤性肺障害は種々の病態を示すが、最も頻度が高く重要な病態は間質性肺炎であり、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)、好酸球形肺炎 (eosinophilic pneumonia: EP)、器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP)、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) などが中心となる<sup>5)</sup>。一般的に間質性肺炎の臨床像はその病理所見に一致すると考えられ多彩である。EP、OP、過敏性肺炎、NSIP はステロイド薬治療に対し比較的良好に反応する。一方、びまん性肺胞傷害を呈するものは、ステロイド薬に対する反応は不良で、急速に呼吸不全に陥り死に至る場合が多い。慢性に経過する間質性肺炎もステロイド薬の反応は比較的不良で、薬剤投与を中止しても線維化をきたし呼吸不全に陥る場合がある。

### 2 出現頻度と注意すべき薬剤

通常、薬剤性間質性肺炎についての情報は臨床試験成績に基づいた報告

であり、母数が確定した症例で観察が確実になされているうえでの発生頻度であるが、臨床試験の対象症例数は十分とはいえない。その対象症例の選択基準も薬剤により異なり、それぞれの調査を直接比較することには問題がある。また、多くの薬剤で情報が提供されている自発報告や従来の製造販売後調査は、母数の不明確さや観察状況の問題を内在しているといえる。しかし、近年開発された分子標的治療薬については、前述のように施設を限定した全例調査やそれに準ずる対応がなされるようになり、正確で十分量の情報が蓄積している。このような観点から、確度の高い情報を選択してみると、gefitinib（「非小細胞肺癌患者における gefitinib 投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」）<sup>1)</sup>、erlotinib [タルセバ錠 非小細胞肺癌特定使用成績調査（全例調査）中間結果報告、中外製薬]、bortezomib [バルケイド注射用3mg 中間集計結果（500例2サイクルデータを用いた集計結果）、ヤンセンファーマ]、sorafenib [ネクサバル錠 特定使用成績調査（全例調査）、バイエル薬品]などの情報をあげることができる。

これらの調査や解析を通じ、各々の薬剤における薬剤性間質性肺炎の頻度、予後などの正確な状況を把握するとともに、各々の薬剤において一般的な薬剤性間質性肺炎の種々のものが起こり得ること、しかしその間質性肺炎の割合は個々の薬剤で異なっていることなどが明らかになってきている。また注目しなければならないのは、分子標的治療薬の中に後述のような特殊な肺障害の報告がなされていることである。

### 3 マネジメント法の実際

基本的に後述する危険因子の情報を得ることで、その予防に心がけるとともに、この事象発現後2/3以上の症例が回復する状況を踏まえ、投与後、早期に適切な対応を心がけることが重要である。具体的には、①この事象の診断、治療について理解すること、②早期発見のため、患者に発現する症候（乾性咳嗽、呼吸困難、発熱など）を説明し、発現時の状況伝達方法を具体的に理解してもらう工夫を行うこと、③薬剤性間質性肺炎の診断の難解さより、鑑別診断を即座に行える呼吸器専門医と担当領域医師との連携体制を

構築しておくことが必要と思われる<sup>6)</sup>。

## a 分子標的治療薬による肺障害の診断

一般的に薬剤性肺障害の診断は、薬剤の投与歴と臨床症状、検査所見、画像所見、病理所見に基づいて総合的に行われるが、何よりもまず“疑うこと”が重要である<sup>6,7)</sup>(図20)。基本的に認められる症候としては、乾性咳嗽、呼吸困難、発熱などがあげられる。そのような症候を認めた場合、早急に胸部聴診、画像所見、PaO<sub>2</sub>またはSpO<sub>2</sub>などを確認することが必要である。臨床像、病理所見は多彩であり、また画像所見、病理所見は非特異的といえるため、確定診断を下すことは困難な場合が多い。したがって鑑別診断が重要となる。

画像解析の研究は急速に進み、本症の診断には必須の検査となっている。胸部CT(とくに高分解能CT:HRCT)は単純X線に比べて検出力に優れ、より詳細な画像解析が可能である。NSIP、EP、OP、DADなど病理像に対応した画像所見が高分解能CTから得ることができる。gefitinibによる肺障害の高分解能CT像を示す(図21)。

これらの難しい診断の一助になると考えられる臨床検査について概説する。まず白血球増加、CRP上昇、LDH上昇などが認められるが、特異的なものではない。病理学的に好酸球性肺炎を示すものでは、末梢血好酸球増加、IgE上昇が認められることがあり、この診断には大きな意味をもつ。間質性肺炎のマーカー(KL-6、SP-D、SP-Aなど)はときに上昇し本症の診断に有用である。しかし、肺腺癌、あるいはニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、レジオネラ肺炎、肺結核症などの呼吸器感染症でも上昇する場合があります。この点を念頭においた解釈が必要である。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は薬剤性肺障害の診断目的に利用されることが多いが、I・IV型アレルギー以外の機序による肺障害あるいは薬剤の中間代謝物による肺障害は検出できない。また偽陰性および偽陽性の問題があること、技術的な問題として薬剤そのものにリンパ球刺激作用または抑制作用を有している場合には、薬剤の抗原性の評価が困難であること、薬剤の希釈系列で最も反応の強い結果が検査結果とされ、必ずしもヒトにおける曝露量を反映した検査結果とはなっていないことなど、いくつかの問題点を含んでいることに注

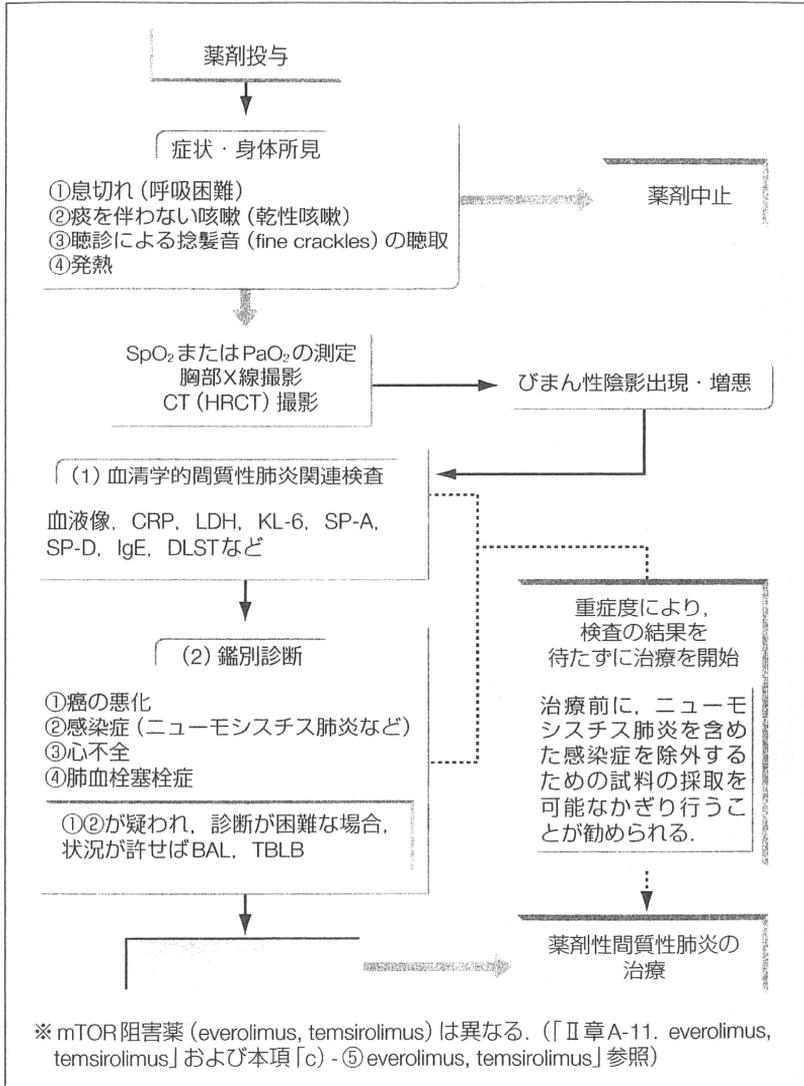


図 20 診断のフローチャート

(工藤翔二 ほか:抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック, 医科学出版, 東京, 2007より改変)

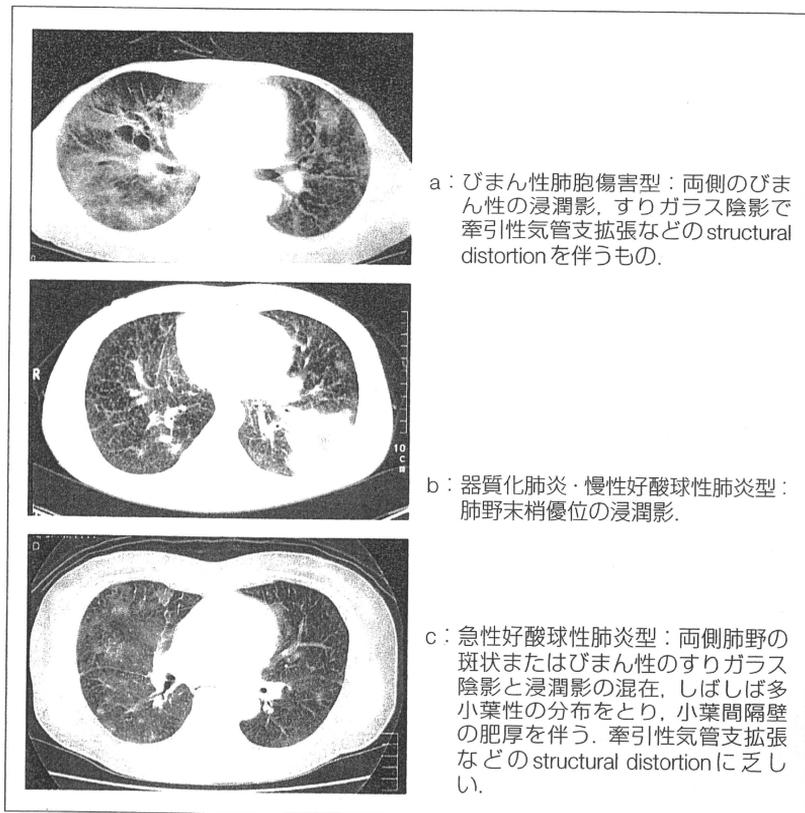


図 21 gefitinib による肺障害

(ゲフィチニブ(イレッサ®錠250)の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議最終報告(2003.3), アストラゼネカより引用)

意すべきである。β-D-グルカン，サイトメガロウイルスアンチゲネミアなどの感染症マーカーや心不全などのマーカーは，鑑別診断のうえで重要である。とくに癌患者は免疫能が低下していることから，日和見感染症を常に念頭におくべきである。

経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)，気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)は，多彩な病理所見を反映する有用な検査