

他科の先生に 知って欲しい 豆知識・・・内科編⑧

肺がん薬物療法の効果と副作用

川崎医科大学総合医療センター 副院長/内科部長 瀧川 奈義夫
川崎医科大学 学長補佐/総合内科学4 教授



進行肺がんの治療は、この20年間で大きく変わってきました(図1)。2002年に分子標的薬のゲフィチニブが上市されました。恩恵にあずかる人が多い反面、薬剤性肺炎で命を失った方もおられました。当時はどのような患者さんに効くのか、肺炎はなぜ起こるのかはわかっていませんでした。2004年に発見されたEGFR遺伝子変異のある肺がんに着効するということが証明されましたが、肺炎を生じる機序は今でも明らかではありません。以降も多くの治療標的となる肺がん遺伝子が発見されました。保険適用の分子標的薬があるのは、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、BRAF遺伝子変異、MET exon14 skipping、およびNTRK融合遺伝子のある肺がんです。進行非小細胞がんでは、これらの遺伝子を調べるのが治療の第一歩となります。遺伝子変異をひとつひとつ調べるのではなく、多数の遺伝子変異を一括して検査できるパネル検査もあります。最近では、KRAS遺伝子変異肺がんの中で12番目のグリシンというアミノ酸がシステインに変化する異常(G12C)に対する分子標的薬が米国で承認されています(2021年5月30日)。腫瘍組織だけでなく、血液中の循環腫瘍DNAを用いた遺伝子検査ができ、実際にEGFRとMET変異は保険診療となっています。血漿を用いた次世代シーケンサーによる324種類のがん関連遺伝子検査も、2021年3月22日に本邦でも承認(保険償還未)されました。

これら分子標的が見つからない場合はどうでしょうか。2015年、非小細胞肺がんの二次治療で、

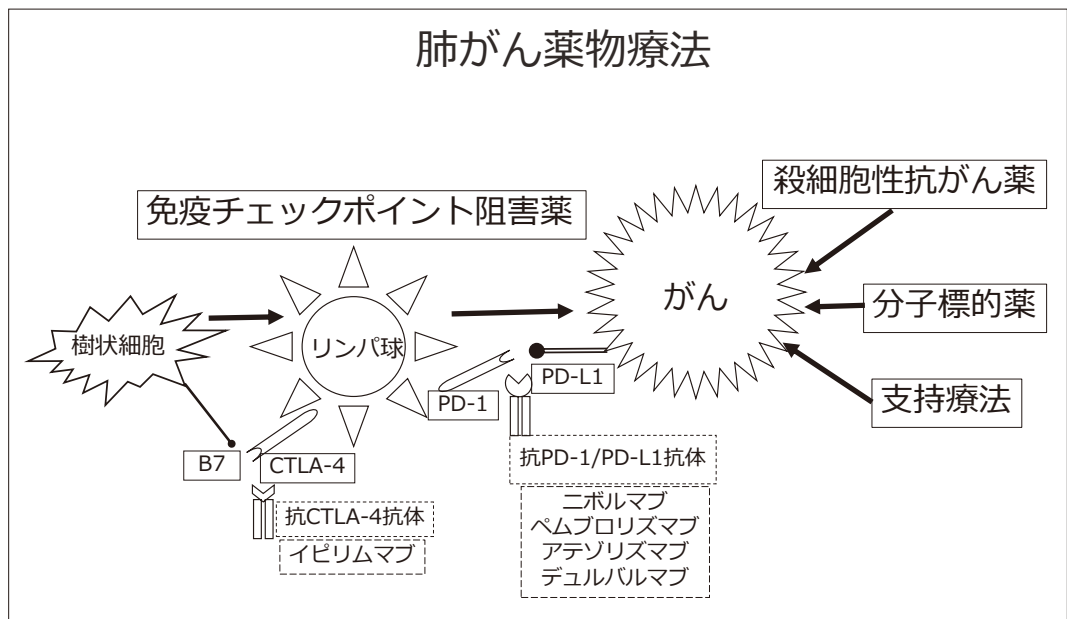


図1

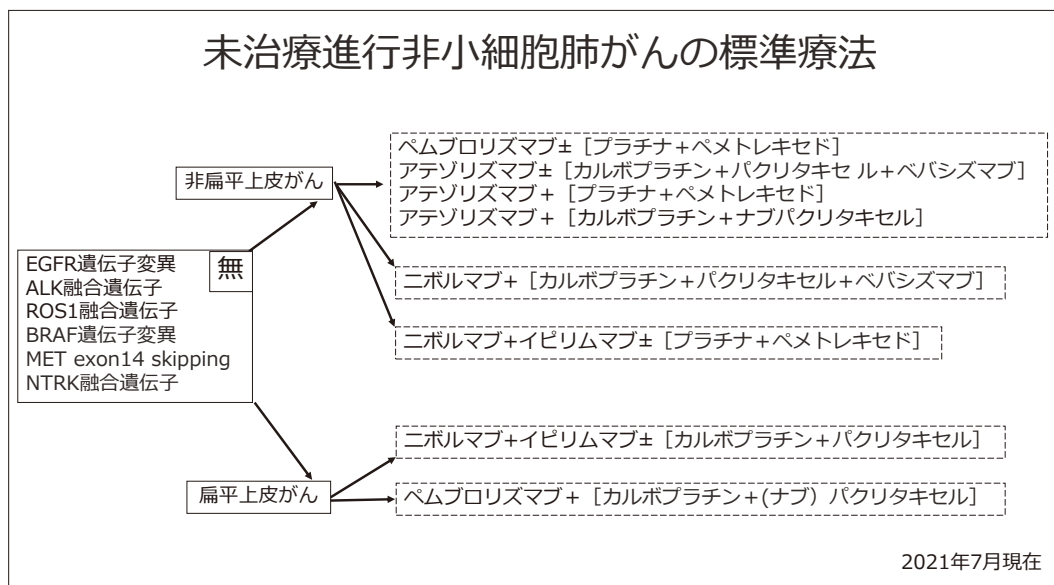


図2

抗PD-1抗体の免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が殺細胞性抗がん薬より生存期間を延長させたことが報告されました。2016年、一次治療でも、ICI単剤療法が従来のプラチナ併用化学療法に生存期間で優越性を示しました。2018年にICI+プラチナ併用化学療法、2019年にICI 2剤（抗PD-1抗体+抗CTLA4抗体）、2020年にICI 2剤+プラチナ併用化学療法も標準治療のひとつとなり（図2）、この領域も飛躍的に進歩しています。

一方、ICIの副作用は多岐にわたります。リンパ球を活性化しますから、免疫関連の全身性の有害事象が増えます。皮膚障害、炎症性腸疾患、間質性肺炎、1型糖尿病、内分泌障害、肝炎、腎炎、神経炎、筋炎、心筋炎、脳炎などがあります。肺がんの治療を受けている方が、かかりつけ医を受診されることも多々あると思います。副作用の多くはホルモン補充やステロイド療法が有効です。急速に悪化して重症となることもあります。私たちも、重症筋無力症、心筋炎、腎炎、下垂体炎、ぶどう膜炎、および血球貪食症候群を経験しました。幸いにも早期に発見できたので死につながることはありませんでしたが、一時的に危険な状態となっていました。ICI治療を受けている患者さんが先生方を受診された際に、いつもと違うなと思われたら、遠慮なくご連絡をいただければと思います。治療開始後約2カ月以内に起こりやすいといわれますが、投与終了後1年ぐらいで生じることもありますので、ご注意ください。