

〔特別企画 福島県近代医学教育 150 年顕彰記念シンポジウム総説〕

福島県立医科大学が目指すがん治療

—— 地域に根ざした先進医療の実践 ——

鈴木 弘 行

福島県立医科大学呼吸器外科学講座
(受付 2022 年 9 月 27 日 受理 2022 年 9 月 27 日)

Cancer Treatment Strategy by Fukushima Medical University Aims to Achieve

Hiroyuki Suzuki

Department Chest Surgery, Fukushima Medical University

要旨：がん死亡数は年々増加傾向にある。なかでも肺がんの死亡数はがん死亡の第一位を占めており、さらなる治療法の改善が望まれている。近年のがん治療において最大のトピックスは外科治療におけるロボット手術の普及と、免疫療法の登場である。当院でも 2021 年に最新のロボット手術支援機器 (Da Vinci Xi, X システム) を導入し 2 台体制で診療を開始している。また 2015 年以降免疫抑制状態の解除を目的とした免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が上市され、これまで治療が見込めなかった進行肺がんにおいて長期生存が期待されるようになった。このような大きな治療法の変化によって治療成績の改善が期待されるようになった一方で、高度医療に伴う有害事象対策の重要性も増している。当院では医療安全改革に取り組み 2019 年よりアクションプランを制定し多方面から医療安全の向上に取り組んできた。その他、高度医療の安全性の向上のため、2022 年 4 月に先端的低侵襲手術センターを設置し、診療科横断的な情報共有と診療内容の相互レビューができる体制を整備した。加えて、ICI の有害事象対策チームとして 2020 年 9 月に ACiST Fukushima を立ち上げ、有害事象対策を共有し安全な治療の遂行をサポートする体制を進めている。本稿では肺がん治療を中心にこれまでの治療の変遷と当院での取り組みを紹介する。

索引用語：肺がん、免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬、低侵襲手術、ロボット手術

Abstract： The number of cancer deaths is increasing every year. Lung cancer, in particular, is the leading cause of cancer death, and further improvements in treatment are needed. The major topics in cancer treatment in recent years are the robotic surgery as a less invasive surgery and the emergence of immunotherapy. In 2021, we have introduced robotic surgical support devices (Da Vinci Xi and X system) and start treatment using these two units. In addition, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been on the market since 2015 to cancel immunosuppressive state of patients, and are expected to provide long-term survival for patients with advanced lung cancer, for which no cure has been expected until now. While such major changes in treatment methods are expected to improve treatment outcomes, prevention of adverse events associated with treatment are also becoming increasingly important. Our hospital has been working on the reconstruction of medical safety and established an action plan in 2019 to improve medical safety from various perspectives. In addition, to improve the safety of advanced cutting edge medical care, we established the Center for Advanced Minimally Invasive Surgery in April 2022, and established a system that enables cross-departmental information sharing and mutual review of medical care. Furthermore, ACiST Fukushima was established as a consultation team for immune-related adverse events in ICI to share countermeasures against adverse events and to support safety. This paper describes the evolution of ICI treatment and our efforts to date, with a focus on lung cancer

treatment.

Key words : lung cancer, Immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors, Minimally invasive surgery, Robotic assisted surgery

緒 言

本邦の2020年のがん死亡数はがん情報サービスの資料によれば378,385人であり、(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) がん死亡原因の第一位を占めている。がん種別にみると男女合わせると肺がんが最も多く年間75,585人が亡くなっている。男性の肺がん死亡数は53,247人ですべてのがんのうち最多であり、女性では22,338人で大腸がんに次いで第2位である。世界的にみてもこの傾向は同様であり、肺がん治療成績のさらなる向上はがん治療における喫緊の課題である¹⁾。肺がん治療は集学的治療、すなわち外科治療、殺細胞性薬物療法、放射線治療の3つの柱の組み合わせによって行われてきた。近年ここに分子標的療法と免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬: ICI)が加わった。特に免疫療法であるICIの登場によって肺がん治療は劇的に変化し、これまで治癒は期待できなかった進行肺がんにおいて長期生存が期待されるようになった。本稿では免疫療法を中心に肺がん治療の現状を確認するとともに、本学におけるがん治療の実践について紹介する。

肺がんに対する免疫療法の進歩

1) 進行肺がんに対する免疫療法の進歩

がん免疫療法を初めて行ったのはW. Coleyと考えられており“免疫療法の父”と呼ばれている^{2,3)}。彼はニューヨークで1900年代の初めに活躍した外科医であり、手術で治癒が見込めない進行がん患者に細菌毒素を投与することで治療を行ったと報告されている。現在の免疫学の知見に基づけば、これは非特異的な免疫療法の一つと考えられ、免疫療法の原型ともいえる治療法であった。この治療は有害事象も多く広く行われることはなかった。免疫療法の領域での大きなブレイクスルーはR. Steinmanらによる樹状細胞の同定⁴⁾と、T. Boonらによる癌抗原の同定⁵⁾であった。これらの進歩によって新たながん免疫療法として樹状細胞ワクチン療法とがんペプチドワクチン療法の研究が精力的に行われるようになった。後述するが、本学でもこの双方について臨

床研究を実際に行ってきた歴史がある。世界中でこれらの免疫療法の臨床研究が進められてきたが、2004年にRosenbergらによってその総括がなされている。この報告によれば、これらのがんワクチン療法は一定の効果はあるものの、その有効性は極めて限定的であること、臨床応用が可能となるような治療となるにはさらなるブレイクスルーが必要であることが指摘された⁶⁾。また、同時期にO. Finnらによってがん患者には様々な免疫抑制のメカニズムが存在しており、この抑制機構を解明し、克服することによって免疫療法は新たな展開を迎えるだろう、と述べている⁷⁾。このような中、米国のJ Allison⁸⁾と日本のHonjo⁹⁾らによって新たな免疫療法としてICIが開発され、迅速に臨床応用されるに至った。ICIの特徴はがん種横断的な効果が期待できることである。ICIはがんそのものを標的とするのではなく、体内に存在するリンパ球を標的としているため、多くのがん種に効果が発揮されることは容易に想定される。肺がんにおいて実臨床に登場したのは2015年である。最初に使われるようになったのはPD-1抗体であるNivolumabであった。切除不能進行再発肺がんに対して、2次治療以降の有効性が確認され、Nivolumab単剤療法が広く行われるようになった。その効果は驚くべきもので、これまで5年生存率はほぼゼロであった進行肺がんに対してNivolumabを投与し、画像上有効性が確認された症例では60%程度の5年生存率が確認された¹⁰⁾。このような劇的な効果が確認された一方で、有効症例は20~30%程度の患者群に限られることが明らかになり、さらなる治療成績の改善が望まれるようになった。その後、ICIと従来の殺細胞性の薬物療法との併用療法や¹¹⁾、2種類の異なるICIの併用療法が開発された。患者対象も2次治療以降のいわゆるlate lineの患者群から1次治療患者群も対象とされるようになり¹²⁾、分子標的療法とともに、薬物療法の中心的地位を占め、治療成績も飛躍的に改善した¹¹⁾。現在、さらなる成績向上のため、新たな免疫療法薬との併用療法など多くの研究が進捗している¹³⁾。

2) 周術期免疫療法の進歩

ICI 療法は外科治療との併用療法へと新たなフェーズを迎えている。現在多くの国際共同第 3 相試験が行われており (表 1), すでに一部は試験が完了し研究結果が報告されている。このうち術後補助療法としての ICI 治療の有効性が示され, 2022 年に歴史上初めて手術と ICI の併用療法が承認された。現在すでに実臨床で使用可能となっている。これは II-III A 期の局所進行肺がんの完全切除後に従来の標準的な化学療法を行った後, 維持療法として 1 年間 PD-L1 抗体の Atezolizumab を投与するものである。これまで術後補助化学療法の有効性として, 再発を約 5% 程度減らすことが知られていたが, ICI を上乗せすることで 10% 以上再発を減らすことが明らかにされ, 20 年来改善が見られなかった術後補助療法の標準治療が大きく書き換えられることとなった¹⁴⁾。その後術前治療として ICI を用いる研究も複数開始され, 最近 Checkmate-816 試験の結果が報告された¹⁵⁾。日本から本学を含めて 16 施設,

世界では約 100 施設が加わった本試験は II-III A 期の局所進行肺がん対して, 術前に化学療法と ICI (Nivolumab) を併用する治療群と化学療法単独群と比較するものである。従来の化学療法群では病理学的完全奏効割合 (pCR) がわずか 2% であったのに対して, 術前 ICI を併用すると 24% の症例で pCR が得られた。ICI の併用による効果が明らかであった。ICI を併用すると無再発生存率や全生存率も有意に良好であり, 本試験を持って, 米国 Food and Drug Administration (FDA) は 2022 年 3 月 4 日にこれを承認し, 実臨床へ導入されている。本邦でも承認申請が行われた。今後さらにこのような周術期の ICI 治療が実臨床に導入される見通しであり, 各医療機関には有害事象対策を含め, 診療体制の充実が求められているところである。

本学におけるがん治療の実際

1) 本学における免疫療法の歴史

本学においても, 以前から樹状細胞を用いたワク

表 1A. Ongoing and completed Neo-adjuvant ICI containing phase III trial

| TRIAL NAME/ Registry ID | Patient recruited Number | Target stage | Treatment | Adjuvant treatment | Endpoint |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| KEYNOTE-671/ JNCT03425643 | 786 | IIB-III A | Cx*±Pembrolizumab | Pembrolizumab/Placebo | EFS**, OS ^{\$} |
| CheckMate-816/ NCT02998528 | 642 | IB-III A | Cx±Nivolumab/ Nivolumab+Ipilimumab | Chemotherapy±Radiotherapy | pCR [#] , EFS |
| Impower030/ NCT03456063 | 302 | II-III B | Cx±Atezolizumab | Atezolizumab/Placebo | EFS/MPR ^{\$\$} |
| AEGEAN/ NCT03800134 | 300 | II-III B | Cx±Durvalumab | Durvalumab | MPR |
| CheckMate77T/ NCT04025879 | 452 | II-III B | Cx±Nivolumab | Nivolumab/Placebo | EFS |

*Cx: Chemotherapy, **EFS: Event-free survival, ^{\$}OS: Over-all survival, [#]pCR: Pathological complete response, ^{\$\$}MPR: Major pathological response

表 1B. Ongoing and completed Adjuvant ICI containing phase III trial

| TRIAL NAME/ Registry ID | Patient recruited Number | Target stage | Treatment | Endpoint |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------|---|--------------------------|
| ALCHEMIST, ANVIL/ NCT02595944 | 900 | IB-III A | Nivolumab | EFS**, OS ^{\$} |
| Impower010/ NCT02486718 | 1,280 | IB-III A | Cx*×4 → Atezolizumab/Placebo | EFS |
| BR.31/ NCT02273375 | 1,360 | IB-III A | Durvalumab | EFS |
| KENOTE-091/ NCT02504372 | 1,080 | IB-III A | Pembrolizumab | EFS |
| ALCHEMIST Chemo-IO/ NCT04267848 | 1,263 | IB-III A | Cx×4/Cx×4+Pembrolizumab/Cx×4 → Pembrolizumab | DFS ^{\$\$} , OS |

*Cx: Chemotherapy, **EFS: Event-free survival, ^{\$}OS: Over-all survival, ^{\$\$}DFS: Disease-free survival

チン療法と腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法を実施してきた。樹状細胞ワクチンはプロフェッショナルな抗原提示細胞である樹状細胞を *in vitro* で誘導し腫瘍抗原を反応させることで成熟化させ患者に投与する治療法である。当院では各種固形がん 53 例に対して本治療を行っており、2012 年に結果をまとめている¹⁶⁾。肺がんについては 8 例登録し治療を行った。いずれも標準治療無効症例である。腫瘍抗原は MUC1 を用いているが、8 例中 3 例で抗原特異的なリンパ球の反応が確認され、いずれも病勢制御が得られた。このうち一例については、治療開始後に明らかな腫瘍マーカーの低下を確認しがん性胸水が減少する効果を認めた。一方で、腫瘍抗原を用いたペプチドワクチン療法も行っており、早期臨床試験の結果を報告しているが、ワクチンに対する皮膚反応が確認された症例では明らかな予後の延長が確認されている¹⁷⁾。

近年ではこのようながん免疫療法の経験を踏まえ、ICI のバイオマーカー研究として腫瘍の微小環境の解析や¹⁸⁻²⁰⁾、T 細胞レセプターのレパトア解析を進めているところである²¹⁾。

2) 外科治療の進歩（ロボット手術の導入）

外科治療に関しては当院では 2021 年に最新のロボット手術システムを 2 台導入し、泌尿器、消化器、婦人科、そして我々呼吸器領域で症例を積み重ねているところである（da Vinci Xi, X システム）。

肺がんに対しては、約 1 センチの創を四か所と 2 センチ程度の創を一か所追加し、このシステムで手術を行っている（図 1）。肺がんの他、縦隔腫瘍に対して本術式を適応し症例を集積しているところである。

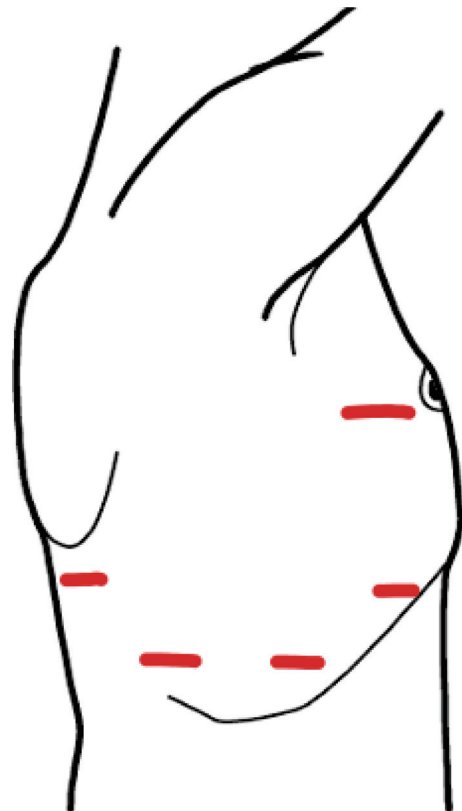


図 1.

本学が行う先進的治療に対する支援体制

こうした先進的な医療を安全に行っていくためには、これらをサポートするシステムも非常に重要である。大きく五つのサポート体制を敷いている。

その一つは 2019 年に策定された『医療安全改革アクションプラン』である。当院の安全管理体制を抜本的に見直して非常に安全性の高い医療を県民の皆様提供できるよう体制を再整備した。

また、心臓カテーテル等を使った高度医療、ある

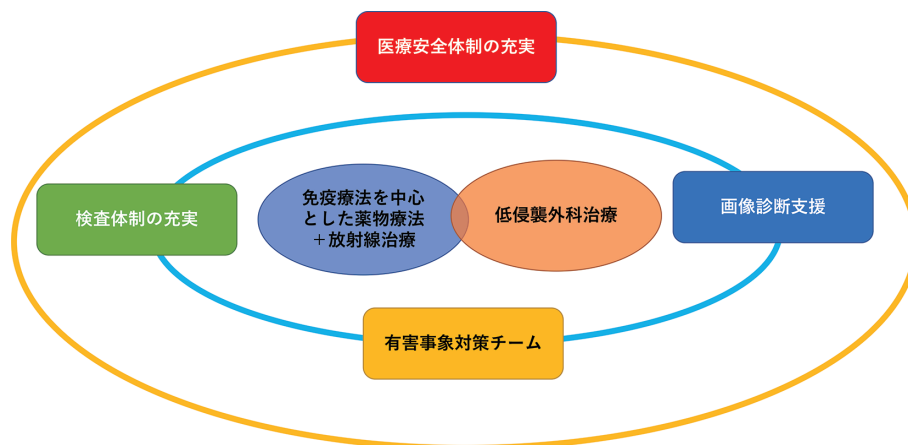


図 2. 本学のがん治療の実施、サポート体制のまとめ

いはロボット支援手術などの難易度の高い治療を安全に行うため、診療科横断的な低侵襲手術センターを設置している。2022年4月に本格稼働しており、診療科横断的な議論ができる体制として安全な診療の遂行に貢献するものと期待している。

さらにICIを中心とした免疫療法に関して、有害事象を全病院的にサポートしてくためのチームであるACiST@Fukushimaを2020年9月に立ち上げた。現在では新型コロナウイルスの感染拡大時期に重なったこともあり、現在は主にリモートでディスカッションを進めている。その他、最新の検査機器システムの導入やAIを用いた自動画像診断システムなども導入し、安全かつ効率的な医療の実践と、患者サービスの向上に病院をあげて取り組んでいる(図2)。

文 献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, **71**: 209-249, 2021.
2. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: With a report of ten original cases. *Am J Med Sci*, **105**: 487-510, 1893.
3. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*, **9**: 361-371, 2009.
4. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, **392**: 245-252, 1998.
5. Boon T, De Plaen E, Lurquin C, et al. Identification of tumour rejection antigens recognized by T lymphocytes. *Cancer Surv*, **13**: 23-37, 1992.
6. Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med*, **10**: 909-915, 2004.
7. Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Rev Immunol*, **3**: 630-641, 2003.
8. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol*, **3**: 611-618, 2002.
9. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol*, **17**: 133-144, 2005.
10. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol*, **20**: 1395-1408, 2019.
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **378**: 2078-2092, 2018.
12. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, **381**: 2020-2031, 2019.
13. Zhou F, Qiao M, Zhou C. The cutting-edge progress of immune-checkpoint blockade in lung cancer. *Cell Mol Immunol*, **18**: 279-293, 2021.
14. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, **398**: 1344-1357, 2021.
15. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*, **386**: 1973-1985, 2022.
16. Nakamura I, Kanazawa M, Sato Y, et al. Clinical evaluation of dendritic cells vaccination for advanced cancer patients at Fukushima Medical University. *Fukushima J Med Sci*, **58**: 40-48, 2012.
17. Suzuki H, Fukuhara M, Yamaura T, et al. Multiple therapeutic peptide vaccines consisting of combined novel cancer testis antigens and anti-angiogenic peptides for patients with non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, **11**: 97, 2013.
18. Muto S, Inomata S, Yamaguchi H, et al. CTLA-4 Expression in Tumor-infiltrating Lymphocytes Is Irrelevant to PD-L1 Expression in NSCLC. *Anticancer Res*, **41**: 6267-6272, 2021.
19. Owada-Ozaki Y, Muto S, Takagi H, et al. Prognostic Impact of Tumor Mutation Burden in Patients With Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer: Brief Report. *J Thorac Oncol*, **13**: 1217-1221, 2018.
20. Fukuhara M, Muto S, Inomata S, et al. The clinical significance of tertiary lymphoid structure and its relationship with peripheral blood characteristics in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a single-center, retrospective study. *Cancer Immunol Immunother*, **71**: 1129-1137, 2022.
21. Takeda K, Kitaura K, Suzuki R, et al. Quantitative T-cell repertoire analysis of peripheral blood mononuclear cells from lung cancer patients following long-term cancer peptide vaccination. *Cancer Immunol Immunother*, **67**: 949-964, 2018.