

免疫療法の一つと考えられるこの治療はニューヨークの外科医であった W. Coley によって行われた。当時の新聞記事や論文報告によれば、一定の効果をもたらしたとされているが、当然ながら多くの有害事象等の問題もあり広まることはなかった。以後長い間免疫療法の研究開発は停滞していたかのようにみえた。その後、分子生物学的な手法の進歩とあいまって、1970年代の R. Steinman による抗原提示細胞として重要な樹状細胞の発見や1990年代の T. Boon らによる腫瘍特異抗原の同定によって腫瘍免疫の理解は飛躍的に進歩した。これらの知見を土台として、様々は癌免疫療法が開発され、多くの臨床研究が行われることとなった。代表的なものとして、HLA のクラス I に特異的な腫瘍抗原を合成し癌ワクチンとして用いる治療である、いわゆる癌ペプチドワクチン療法や *in vitro* で誘導した患者由来の樹状細胞を用いた樹状細胞療法といった特異的免疫療法が精力的に進められることになった。我々もこれらの研究に参画し、臨床における効果を確認、報告してきた。一部の症例において、明らかに効果が確認できた症例が存在したが、その効果は極めて限定的であった。実際同様の報告が国内外で次々と報告され、がんワクチン療法の有効性は確認されないとする報告がなされた。しかしながら、免疫療法自体の有効性が否定されたわけではなく、克服すべき課題を理解することが重要とされた。多くの研究者が考慮していた大きな課題は癌患者に存在する免疫抑制メカニズムの存在であり、その抑制状態を解除することである。癌患者における免疫抑制状態には種々の抑制性細胞の存在や癌が産生する免疫抑制性のサイトカインをはじめとして、多くのメカニズムが知られていたが、その中で現在臨床応用に繋がったものが、免疫チェックポイント経路の理解である。免疫システムにおける恒常性維持のためのメカニズムであるが、がん患者における免疫チェックポイントを介した抑制状態は強力であり、その解除が重要ではないかと考えられるようになった。いわゆる免疫チェックポイント分子には多くのものが存在するが、その阻害薬によって臨床効果が確認されているものとして PD-1 (Program Death-1) シグナル経路及び CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) シグナル経路である。進行再発非小細胞肺癌治療において本邦で初めて免疫チェックポイント阻害薬 (ICI が臨床応用されたのは2015年であった、まず進行再発肺癌に対する2次治療以降の症例

を対象とした治療法が確立され、PD-1 に対するリガンドである PD-L1 の腫瘍細胞における発現陽性症例に対する1次治療、殺細胞性化学療法との併用療法と、次々に開発が進められた。さらに切除不能局所進行型の III 期症例に対して放射線化学療法後の維持療法としての有効性が示された。加えて、異なる経路である2種類の ICI を併用する治療も開発され (PD-1 抗体 + CTLA-4 抗体) あるいは PD-L1 抗体 + CTLA-4 抗体の併用療法が使用可能となった。実臨床で現在使用可能な ICI は抗 PD-1 抗体の Nivolumab, Pembrolizumab, 抗 PD-L1 抗体の Atezolizumab, Durvalumab および抗 CTLA-4 抗体の Ipilimumab, Tremelimumab と多岐にわたり、局所進行肺癌を含めた進行再発肺癌に対して中核を成す治療法となった。さらに2002年以降外科治療との併用療法も行われるようになり、すでに術前治療、術後治療の2種類の治療が実臨床で使用できるようになった。今後も周術期治療としての ICI 併用療法の研究結果が続々と報告される予定である。当科は以前からこれらの周術期に関する多くの国際共同臨床研究に参加しており、世界へ向けた新たなエビデンスの創出に関わってきた。これらの研究によって種々のガイドラインが書き換えられ、また教科書的なエビデンスも大きく変化した。ICI の特徴は長期的な効果が期待できることや、癌種横断的な有効性を示すことである。このような薬剤はこれまでなかったことから、大きな期待が寄せられたが、使用経験を積むことで、その効果は一部に限定され効果予測因子の開発が重要であることや、免疫学的有害事象に対する対応といった課題があることが理解されている。これらの課題に対して、当科は外科治療検体を用いて種々の研究を行ってきた。本講演では免疫療法の歴史と当科が行ってきた取り組みについて紹介し、講演のタイトルにも記載した免疫療法の理想と現実について議論したいと考えている。

2. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療と管理の最適化を目指して

福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座

柴田 陽光

本邦では人口の高齢化が進んでいる。平均寿命の延長は概ね達成されているが、いかに“健康寿命”とのギャップを埋めるかが、社会的に問題であると言える。健康寿命延長にはフレイルへの移行を予防し、高齢者を要介護、要支援状態に陥らせない事が

求められる。慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙などの吸入有害物質に長期間曝露されることで発症する慢性疾患であるが、本邦においては40歳以上の9%弱が罹患しており、全国に500万人以上患者が存在していると見積もられている。COPD患者の27～48%がフレイルを併存していると報告されており、本邦におけるフレイルの大きな要因であることが強く示唆されている。

本邦のCOPD患者における大きな課題は①未診断の患者が多く、早期診断がほとんど達成されていない。そのために診断時には病態がすでに重症化していること、さらに②かかりつけ医（呼吸器非専門医）において、適切な治療法・管理方法が普及していないということが挙げられる。これらの課題の克服を目指して、2022年6月に日本呼吸器学会から【COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022（第6版）】が発刊された。本ガイドラインにおいて小生は作成委員長という役を仰せつかった。ガイドラインは書籍にて279頁にもわたるものとなったが、本講演においては、新COPDガイドラインの内容で、特に呼吸器非専門医にも知ってもらいたいことについて解説する。

診断に関して

軽症～中等症COPDは聴診と胸部X線写真で診断することは、ほぼ困難である。しかし増悪を契機に症状が顕在化する。また、検診や他疾患で胸部CT検査が行われた際に、肺気腫が偶然指摘されることも多い。このような機会を逃さずにCOPD診断に結びつける必要がある。喫煙歴を有する60歳以上の高齢者のなかで、特に心血管疾患、糖尿病などで通院中の患者におけるCOPDの有病率は極めて高いことが知られている。COPD-Qなどの質問票を用いることで、COPD高リスク患者を絞り込むことが可能である。高リスク者に対してスパイロメトリーを実施することで効率的にCOPD患者を発見することが出来る。また、COPD質問票（CAT）を用いることで、患者の症状の強さを定量的に評価することが可能である。

治療・管理に関して

管理目標として、Ⅰ現状の改善として【①症状およびQOLの改善、②運動耐容能と身体活動性の向上および維持】、Ⅱ症例リスクの低減として【①増悪の予防、②疾患進行の抑制および健康寿命の延長】が必要である。疾患進行の抑制には原因である有害物質（タバコ煙）の吸入曝露からの回避が必須である。また、治療によって疾患の進展が抑えられる事が示されており、早期診断・早期治療介入をすることも重要である。西暦2000年以降、吸入薬による薬物治療は確実に進歩してきており、ガイドラインに記載されている安定期の管理アルゴリズムに基づいた治療が実践されるべきである。また、今回のガイドライン発刊に際して行われたシステムティックレビューによって、呼吸リハビリテーションの優れた効果が改めて証明された。残念ながら、本県において呼吸リハビリテーションはあまり普及していないが、福島市、南相馬市においては外来呼吸リハビリテーションが実施できるようになってきており、今後更なる普及が望まれる。SNSを利用した遠隔リハビリテーションと施設リハビリテーションとの併用も要望されるところである。

併存症について

全身性炎症、骨粗鬆症、骨格筋障害（サルコペニア、フレイル）、心血管疾患、精神疾患、代謝性疾患（糖尿病、メタボリックシンドローム）消化器疾患（胃潰瘍、GERD）、睡眠時無呼吸、貧血がCOPDの併存症として挙げられる。COPD患者は呼吸不全に限らず、心血管疾患や肺癌によって死亡することも多い。年間2%の患者が肺癌に罹患する事が示されており、低線量CT検査による年次スクリーニングが求められる。

最後に

COPDガイドラインに基づいた治療・管理が実践され、多くの患者により良い転帰がもたらされることを期待する。