

# イブニングセミナー

## ES1

間質性肺疾患における診療  
～ UP TO DATE ～

近藤 康博

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

近年、間質性肺疾患(ILD)において、従来の患者管理にも関わらず進行性の線維化病態を呈する一群の症例が、進行性線維化性ILD(PF-ILD)あるいは慢性線維化性ILDの進行性フェノタイプとして注目されている。種々のILDに伴うPF-ILDを一括してnintedanibの有効性が検討したINBUILD試験では、nintedanibが疾患進行を半減する有効性が報告されている(N Engl J Med. 2019; 381(18): 1718-1727.)。この結果、PF-ILDと判定すれば、抗炎症薬に加え抗線維化薬の使用が可能となり、各疾患・症例毎に抗線維化薬の位置づけ・導入タイミングについて検討する必要が出てきた。特に、原疾患のコントロールとしてステロイド・免疫抑制剤が標準治療とされることが多い膠原病に伴うILDでは抗線維化薬の位置づけを見定めることが重要である。

IPFで注目されている急性増悪に対しては、本邦から世界で初めてのRCTによるリコンビナントトロンボモジュリンの有効性の検討が行われた。残念ながら結果はnegativeであったが急性増悪研究として貴重な一歩を刻んだ。ステロイド療法はエビデンスレベルは低いものの推奨治療とされているが本療法への警鐘となる報告も出ている。抗線維化薬は急性増悪の予防効果に加え急性増悪例についても予後改善効果が示唆されている。また、予後因子の検討でも多くの報告がなされている。このようにIPFの急性増悪については多くの治験が集積しており、また、IPF以外についても注目され、進行性フェノタイプとの関係等も議論されている。

本セミナーでは、上記、PF-ILD、CTD-ILD、急性増悪の最近のトピックスについて概説したい。

## ES2

## 肺癌に対する最新の話題 ～ドライバー遺伝子変異陽性 NSCLC の新たな戦略～

堀之内 秀仁

国立がん研究センター中央病院

非小細胞肺癌においては、ドライバー遺伝子変異に対する治療薬、免疫チェックポイント阻害剤等、近年劇的に治療の選択肢が広がってきている。中でも、他癌腫に先駆けて、初回治療開始前に多数のドライバー遺伝子変異を同時に解析できるオンコマイン DxTT が保険診療で実施可能となった。まさに、Precision medicine が実装された領域といっても過言ではない。

ドライバー遺伝子変異の中でも最多を占める EGFR 遺伝子変異は、日本人の肺腺癌の約半数にみられ、わが国においては第1世代 EGFR-TKI の一つであるゲフィチニブが2002年、世界に先駆けて承認された。2018年には、FLAURA 試験の結果から第3世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが承認された。FLAURA 試験や ARCHER 1050 試験など、近年の EGFR 変異を有する未治療進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験では、主に Exon 19 del または L858R などの EGFR 遺伝子変異陽性患者が対象とされてきた。EGFR 遺伝子変異の内訳については、これまでの報告によれば、Exon 19 del が44.8%、L858R が39.8%とされており、いずれも EGFR-TKI に高い感受性を示す。ただ、変異のサブタイプによって有効性が異なる事も事実であり、分子生物学的な違いが影響している可能性も示唆されている。近年では、EGFR-TKI と細胞傷害性抗癌薬や血管新生阻害薬との併用療法を検討した報告が相次いでいる。2020年には、活性型 EGFR 変異を有した未治療進行 NSCLC 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同二重盲検無作為化試験である RELAY 試験の結果をうけて、エルロチニブと抗 VEGFR-2抗体薬ラムシルマブとの併用療法が新たに承認された。

さらに、オンコマイン DxTT を駆使することにより、より頻度の少ない稀な遺伝子変異を初回治療時に診断することが可能となってきた。EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子陽性症例だけでなく、さらに新しい遺伝子変異に対する治療薬が増えることが期待されている。多様な治療オプションを、最適な患者さんに届けるべく、臨床試験で提供されたエビデンスに基づき、実臨床の経験を活用した治療戦略が求められている。本セミナーでは、ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の初回治療を中心に、最新の知見を共有したい。

## ES3

肺がん治療における  
免疫チェックポイント阻害剤の役割

山本 信之

和歌山県立医科大学 医学部 内科学第三講座

肺がん治療においては、ほとんどの場合、薬物療法が標準的治療に組み込まれているが、免疫チェックポイント阻害薬であるPD-1/PD-L1阻害薬の登場により、特に進行期肺がん治療に大きな変化をもたらされた。

その中でも、PD-L1阻害剤の一つであるデュルバルマブは、2018年に切除不能Ⅲ期非小細胞肺癌、2020年に進展型小細胞肺癌において承認されている。

切除不能・根治的胸部放射線治療可能のⅢ期非小細胞肺癌の標準的治療は化学放射線療法であり、その治療目標は根治あるが、その5年生存率は15%程度であり、また長らく(20年程度)治療成績の向上も認めていないことから、新規標準的治療の確率が切望されていた。そのような中、化学放射線療法後に一定の基準を満たした患者に対するデュルバルマブ投与により有意に生存期間が延長されることが確認され、上述のように2018年に承認されている。

承認から数年が経過し長期のフォローアップデータも報告されおり、改めて有効性に関する報告を整理した上で、治療可否に重要なポイントとなる肺臓炎マネジメントについて紹介する。

小細胞肺癌もⅢ期非小細胞肺癌と同様、併用化学療法が確立して以降、数十年にわたり大きな進展がみられなかった。2019年に進展型小細胞肺癌の一次治療において、PD-L1阻害薬の併用による生存期間の延長が示され治療戦略に変化をもたらされた。

2020年はCASPIAN試験の結果が報告され、進展型小細胞肺癌においてもデュルバルマブが承認され治療の選択肢が広がった。

本セミナーでは、進展型小細胞肺癌のこれまでの治療変遷を辿った上で、最新の免疫チェックポイント阻害剤であるデュルバルマブのエビデンスと臨床的ベネフィットについて紹介する。

## ES4

## 高齢者肺炎と誤嚥性肺炎と医療介護関連肺炎

小宮 幸作

大分大学 医学部 呼吸器・感染症内科学講座

肺炎の多くは高齢者に生じ、高齢者の肺炎は誤嚥性肺炎が多いとされ、さらに誤嚥性肺炎が多くを占める医療介護関連肺炎という概念が存在する。この3つの表現は互いに重複する部分が多いが、全く同じものではない。高齢者肺炎は、文字通り高齢者に生じた肺炎である。誤嚥性肺炎は客観的な基準が存在しないものの、嚥下機能障害がある者に発症した肺炎と定義される。医療介護関連肺炎は、介護施設や血管内治療を行っている者に生じる肺炎とされ、2005年に米国で提唱された医療ケア関連肺炎に由来にする。

当初、医療ケア関連肺炎は耐性菌が検出される割合が高く、かつ死亡率が高い肺炎として、市中肺炎より院内肺炎に近い肺炎として報告された。そのため、当時のガイドラインでは医療ケア関連肺炎に対し、広域抗菌薬の投与を推奨していた。しかし、医療ケア関連肺炎に広域抗菌薬にて治療を行っても、予後が改善されないことがその後の検証にて示された。これは、耐性菌の存在が死亡率と統計的に関連しても因果関係はなく、耐性菌が真の原因菌と一致しないという懸念とともに、虚弱な宿主因子という患者背景が交絡していることが推察された。さらに、医療ケア関連肺炎の定義が必ずしも耐性菌の危険因子を予測するものではないことも証明され、2016年ATS/IDSAの院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎ガイドラインでは、医療ケア関連肺炎を疾患概念として扱わないことを決定した。つまり、この一連から施設に入所している高齢者は耐性菌を保有している可能性は高いものの、広域抗菌薬は必ずしも推奨されず、耐性菌の危険因子とともに耐性菌を保有することの意義、効果的な治療法の探索、虚弱な高齢者に生じた肺炎の捉え方といった問題が再提起されることになった。

医療ケア関連肺炎の定義を用いることの意義が薄れた今、超高齢社会においては虚弱な高齢者に生じる誤嚥性肺炎を明確に定義し、その診療指針を検討することが重要であるように思われる。誤嚥性肺炎の診療指針に求められるものは、予防可能な側面がある場合はその対策を講じること、老衰の過程で生じていることを認識し緩和の要素を取り入れること、耐性菌を生じさせない効果的な治療法を推奨することに集約されると考える。本講演では、高齢者肺炎、誤嚥性肺炎、医療介護関連肺炎の概念を整理しながら、今後の高齢者に生じる肺炎診療を再考したい。