

# ランチョンセミナー

## LS1

# 患者満足度の向上から見た喘息治療薬の選択 ～ ICS/LABA から ICS/LABA/LAMA へ～

金澤 博

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

---

喘息治療薬のキー・ドラッグとして ICS/LABA が広く臨床応用されるようになり、医療者の治療満足度は飛躍的に向上した。しかしながら、喘息患者を対象とした治療実態調査の結果からは、さらなる患者満足度の向上への取り組みが期待される。また、今後の課題として、吸入薬のアドヒアランスを向上させるとともに、喘息の良好なコントロールと将来的なリスクの軽減を達成するためにトリプル吸入薬(ICS/LABA/LAMA)のポテンシャルを最大限に生かす治療戦略の構築が求められる。そこで、本講演では、患者満足度の向上の観点から、トリプル吸入薬を用いた喘息の新たな治療指針を提示したい。

## LS2

## 肺非結核性抗酸菌症治療の新しい夜明け

藤田 昌樹

福岡大学 医学部 呼吸器内科学

---

近年、肺非結核性抗酸菌症症例が増加傾向を示している。治療に対して抵抗性ということもあり、70歳代の有病率は10万人に対して100人近くになった。治療の進歩が求められる呼吸器感染症の一つであることは異論がない。クラリスロマイシンをkey drugとして、エタンブトール、リファンピシンを軸とした治療を行い、重症例ではアミノグリコシド、また時にはキノロン系抗菌薬が導入されることが多いが、はっきりとしたエビデンスが構築されていない。治療を行っても高頻度に再燃することが知られている。また、治療時の菌が必ずしも再発するのではなく、新たな菌に再感染することも多いことが明らかになっている。治療に伴う有害事象も視力低下、肝機能障害、QT延長など数多い。長年に亘る、治療が必ずしも完治に至ることが少ない本症に対して、どのような治療を、どのような症例を対象にして、いつから、いつまで治療をするのか、解けない臨床的疑問も山積みである。感染症に対する新規薬剤が数少なくなる中、本症への新規薬剤開発も厳しい状況である。その中で、本年7月にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液(アリケイス<sup>®</sup>)が難治性肺MAC症に対して使用できるようになった。薬剤の特徴、治療成績に加えて、当院での多職種を交えた導入方法も含めて、解説を行いたい。

## LS3-1

# 非小細胞肺癌における複合免疫療法の可能性 ～イピリムマブ併用が切り開いた新たな可能性～

白石 祥理

九州大学病院 呼吸器科

ドライバー遺伝子陰性非小細胞肺癌の初回薬物治療は、抗PD-1抗体の単剤療法や抗PD-1/抗PD-L1抗体+プラチナ製剤併用療法の複合免疫療法に加えて、2020年11月に新たな複合免疫療法としてニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ製剤併用療法の選択肢が加わった。

抗CTLA-4抗体のイピリムマブは、T細胞の活性化が誘導されるプライミングフェーズに作用し、抗PD-1/抗PD-L1抗体とは異なるフェーズでT細胞の活性化を促す作用を有していることから、2つの異なるフェーズでT細胞の活性化制御を阻害し、がん免疫サイクルを回し続けることにより、抗PD-1/抗PD-L1抗体だけでは効果が不十分な集団への効果やより長期的な効果の持続が期待されている。

今回、CheckMate-227試験(ニボルマブ+イピリムマブ併用療法)及びCheckMate-9LA試験(ニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ製剤併用療法)のフォローアップデータを中心に、ドライバー遺伝子陰性非小細胞肺癌の薬物治療の現状について解説を行う。

## LS3-2

# 実地臨床における オブジーボ・ヤーボイ±化学療法の使用経験

松尾 規和

久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

---

本邦においてもニボルマブ+イピリムマブ±化学療法併用療法が承認され約1年が経過しようとしており、リアルワールドにおける経験が蓄積されてきている。本講演で、久留米大学病院において2020年12月の承認時から2021年7月にかけて、本併用療法を導入した約40例の解析に加え、導入症例のなかで興味深い症例について具体的に提示する。

## LS5

喘息気道における IL-4/13 の活性化をいかに捉え、  
いかに治療すべきか？

松永 和人

山口大学 医学部 呼吸器・感染症内科

喘息では、IL-4/5/13などの Type2炎症性サイトカインの持続的刺激を背景として、反復する気道狭窄・気道過分泌などが生じ、息切れ・喘鳴・咳・喀痰など様々な喘息特有の臨床症状を呈する。

特に IL-4/13は Type2炎症の中心かつ幅広い役割をもつサイトカインであり、Th2の分化や ILC2の活性化、気道構成細胞への関与など様々な働きがあることが知られている。

気道における IL-4/13の活性化を捉えるには、呼気一酸化窒素 (FeNO) 測定が重要である。

FeNOは気道炎症の指標で症状や増悪の予測因子に加え、呼吸機能(経年低下)と密接に関係しており、可能な限り測定を行いモニタリングすることは、気道炎症の制御という喘息管理目標達成において重要である。

また、喘息の管理には、十分な抗炎症による症状ならびに気流制限の改善、増悪抑制のすべてが求められる。Type2炎症による気道狭窄がもたらす3つの臨床像(症状・気流制限・増悪)に対して、IL-4/13両方のシグナル伝達を阻害する Dupilumab が果たす役割を、臨床試験、最新の知見とともに紹介する。

## LS6

## 新たな COPD 治療 ～トリプル製剤の立ち位置は？～

小林 哲

三重大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野／代謝内分泌内科学分野

日本は世界的にみて最も高齢化社会が急速に進行している社会である。WHO 等の定義では、人口に占める 65 歳以上高齢者の割合が 7% を超えた社会を「高齢化社会」、14% を超えた社会を「高齢社会」、21% を超えた社会を「超高齢社会」としている。日本は 2007 年に世界最速で超高齢化社会となり、2020 年の 65 歳以上高齢者の人口に占める割合は 28.7% となっている。一方で、高齢であっても元気に過ごしたいというのが国民の皆さんの希望であろう。近年の我が国の人口動態統計から COPD 患者の死亡時平均年齢は 82 歳を超えていて、COPD であるからと言って、必ずしも早く死亡するわけではなく、平均寿命程生存できることが分かってきた。しかし、前述の如く、せつかくであれば元気に頑張りたいというのが COPD 患者さんの希望であろうし、出来得る限りそのようになるよう治療したいというのも医療者側の希望であろう。

日本呼吸器学会より、「COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第5版 2018」が、第4版から5年ぶりに改訂され現段階では最新のガイドラインとなっている。COPD を疑う特徴としては、特に 40 歳以上で喫煙歴があり、咳や痰、喘鳴があり階段や坂道の登りなどでの息切れ、風邪が治りにくくその際に前記の症状が出るような方である。COPD の診断基準としては 3 つあり、1 つめは長期の喫煙歴などの曝露因子があること、2 つめは気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーで FEV1/FVC (1 秒量 / 努力肺活量 : 1 秒率) が 70% 未満であること、3 つ目は他の気流閉塞を来たしうる疾患を除外することである。COPD の管理目標としては大きく 2 つあげられている。1 つ目は現状の改善であり、これは症状および QOL の改善と運動耐用量と身体活動性の向上および維持の事である。2 つ目は将来のリスクの低減である。これは予後に強く影響する増悪の予防と全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療の事であり、これら 2 つが達成されれば、疾患進行抑制と死亡率の低下が期待できるとされる。

治療としてまずは禁煙やワクチン接種の推奨などを行い、身体活動性の維持に努めていく。薬物治療としては吸入剤として長時間作用性  $\beta$ 2 刺激薬 (LABA) や長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) の単剤使用あるいは併用治療を行うが、最近では吸入ステロイド (ICS) も合わせたトリプル吸入製剤も上市されている。本セミナーでは特にトリプル製剤にフォーカスを当ててみたい。

LS7

## 非扁平上皮非小細胞肺癌における 免疫療法の現状

東 公一

久留米大学医学部 内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

---

抗CTLA-4抗体であるイピリムマブが悪性黒色腫に認可されて以降、CTLA4、PD-1ならびにそのリガンドであるPD-L1を標的とした免疫チェックポイント阻害剤が次々と開発され、日常臨床において欠かせない治療となっている。非小細胞肺癌に関しても、PD-1/L1阻害薬が臨床導入され、現在ではCTLA4阻害剤も使用可能である。しかし、治療レジメンの選択、免疫関連有害事象のマネージメント、治療継続期間、再投与のタイミングなどの問題点が、多くの臨床家を悩ませている。これらの問題点に関して臨床医の観点から、学会・論文発表並びに臨床経験に基づいて発表を行い、また、今後のチェックポイント阻害剤の展望についても私的意見を述べたい。



LS8

## ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する ALK 阻害剤の展望

瀬戸 貴司

国立病院機構九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

2007年に間野先生らによって *EML4-ALK* 融合遺伝子が発見されて以降、複数の ALK 阻害剤が開発されてきた。

最初に *EML4-ALK* 融合遺伝子陽性肺癌への効果が確認されたクリゾチニブは、その当時、標準治療とされていた細胞障害性抗癌剤と比較した複数の第三相試験において有効性が確認されただけでなく、1次治療から使用することで、アウトカムが良い傾向にあることが示された。またその後開発されたセリチニブは細胞障害性抗癌剤に勝る有効性を示したのに加え、クリゾチニブ耐性後の症例においても効果が確認された。

国内で開発されたアレクチニブは日本で早期臨床開発が行われた。国外ではクリゾチニブ耐性後の2次治療で有効性が確認された後、1次治療としてクリゾチニブと直接比較した国内外の臨床試験において有効性が示され、現在肺癌診療ガイドラインにおいて1Aで推奨されている。

日本ではアレクチニブ治療後の治療薬が最も臨床的に大切な問題である。ロルラチニブは ALK 阻害剤の治療歴のある症例において有効性が示されているが、アレクチニブ既治療例に対するデータは乏しい。

ブリゲチニブは本邦においてアレクチニブの治療歴がある症例をメインコホートに設定した承認臨床試験を実施、有効性が証明され承認された。一方で、1次治療としてクリゾチニブに対する無増悪生存期間とクオリティーオブライフの向上が示され、本邦でも1次治療にも適応可能である。毒性については早期肺事象のマネージメントが重要であり、90mg/日から導入し十分な観察の下、180mg/日に増量することが重要である。

今後はこれら複数の ALK 阻害剤の使い分けや ALK 阻害剤治療後の耐性機序に基づいた治療シーケンスを開発していくことが今後の課題となり、ALK 阻害剤を有効に使うためのコンパニオン診断薬の開発・実用化が求められる。

今回は、ALK 阻害剤に関して総説する。