

2019年版

もっと

知ってほしい

# がんの免疫療法 のこと

監修

国際医療福祉大学医学部 教授

慶應義塾大学医学部 特任教授

河上 裕

国立がん研究センター中央病院 先端医療科

北野 滋久

Know [≠No] More Cancer

# ANSWER CANCER IMMUNOTHERAPY

がん免疫療法を受ける前に担当医に質問しておきましょう



がん免疫療法およびその治療に使う薬について理解することが大切です。次のような質問を担当医にしてみましょう。

私のがんのタイプについて教えてください。ほかの臓器に広がっていますか

-----  
-----  
-----

治療の選択肢について説明してください

-----  
-----  
-----

私が受けるがん免疫療法はどのような治療法ですか

-----  
-----  
-----

がん免疫療法の目的と利点、この治療が効く可能性を教えてください

-----  
-----  
-----

がん免疫療法とほかの薬剤、またはほかの治療法を併用する必要がありますか

-----  
-----  
-----

がん免疫療法で使用する薬剤はどのように投与するのですか

-----  
-----  
-----

治療に伴う副作用にはどのようなものがありますか

-----  
-----  
-----

副作用や後遺症への対処法、予防法を教えてください

-----  
-----  
-----

治療は日常生活（仕事、学業、家事、育児、趣味）にどのように影響しますか

-----  
-----  
-----

質問があるときや副作用が出たときにはどこに連絡すればよいですか

-----  
-----  
-----

私が参加できる臨床試験はありますか

-----  
-----  
-----

治療費はどのくらいですか。経済的なことはどこで相談したらよいですか

-----  
-----  
-----

私や家族が精神的なサポートを受けたいとき、どこに相談すればよいですか

-----  
-----  
-----

私がほかに聞いておくべきことはありますか

-----  
-----  
-----

# 「免疫療法」について知りたいあなたへ がん治療で行われる

免疫チェックポイント阻害薬の登場以降、がんの免疫療法は、手術、放射線療法、抗がん剤や分子標的薬などによる薬物療法に続く「第4の治療法」として認められるようになりました。

がんが免疫にブレーキをかける物質をブロックし、患者さん自身が持つ免疫の力を賦活して、がんを排除するという免疫チェックポイント阻害療法の概念は、免疫療法の新しい時代を開いたといわれています。

免疫チェックポイント阻害薬の一種である抗PD-1抗体薬の開発者、本庶佑氏が2018年のノーベル生理学・医学賞を受賞したことから、この治療法のインパクトの大きさがわかります。

現在、免疫チェックポイント阻害薬だけでなく、免疫のさまざまな働きを活かす免疫療法の開発が進んでいます。

この冊子では、免疫療法の種類や免疫チェックポイント阻害薬の作用・副作用について取り上げています。免疫療法について詳しく知りたいあなたに、この冊子が役立つことを願っています。



## CONTENTS

免疫の仕組みとがんとの関係について教えてください	4
がんの免疫療法とは、どのような治療法ですか	7
免疫チェックポイント阻害療法とは、どのような治療法ですか	9
免疫チェックポイント阻害薬にはどのような副作用がありますか	12
苦痛を和らげてくれる専門家がいます	15

# 免疫の仕組みとがんとの関係について教えてください

**A. 私たちの体を守る免疫は、細菌やウイルスだけでなく、がん細胞も排除しようとします。一方で、がん細胞も免疫に感知されないようにしたり、免疫を抑制したりして生き残りを図り、増殖していきます。**

## 免疫を担当する白血球が

### 二段構えでがん細胞と闘う

免疫とは、病気を引き起こす細菌やウイルス、がん細胞などの異物から体を守る仕組みの総称です。免疫で活躍するのは白血球です。白血球には好中球、マクロファージ、好塩基球、マスト細胞、好酸球、樹状細胞、NK細胞（ナチュラルキラー細胞）、T細胞、B細胞などがあり、それぞれが大切な役割を果たしています。NK細胞、T細胞、B細胞の3つはリンパ球と呼ばれます。

免疫には、体内に備わっていて、侵入してきた異物とすぐに闘う「自然免疫」（図表1の2）と、自然免疫からもらった情報を用いて、ある異物を特定し、T細胞とB細胞を増やして強力に闘い、さらにその異物を記憶して再度の侵入に備える「獲得免疫」があります（図表1の3～6）。

自然免疫にも獲得免疫にも「自己」と「非自己」（異物）を見分け、異物でも食べ物のように体に必要なものは攻撃しないシステムが備わっているのも特徴です。

その仕組みについて説明しましょう。最初に異物が入ってきたとき、体内を流れている食細胞と呼ばれる好中球やマクロファージが異物（抗原）を食べて、それ以上の害が広がらないようにします（自然免疫）。好中球やマクロファージだけでは処理できないときには異物を食べた樹状細胞が活躍します。

まず抗原の情報を持った樹状細胞が近くのリンパ節に移動して、まだ抗原に出会ったことがないナイーブT細胞やナイーブB細胞に抗原の情報を渡します。すると、ナイーブT細胞やナイーブB細胞は活性化します。活性化したT細胞は、自らが異物を攻撃したり免疫の司令塔となったりするヘルパーT細胞、攻撃力を持つキラーT細胞に変わります。また、活性化したB細胞は抗体を出して、異物を攻撃します。さらに、2回目以降の抗原の攻撃に備えて抗原の情報を記憶する記憶T細胞や記憶B細胞などに変わり、次に同じ異物が侵入してきたときに備えるのです（獲得免疫）。

食細胞やT細胞は、さまざまな物質（サイ

## 免疫療法や薬物療法の効果を左右する、がんの遺伝子、体質や環境因子

がんと免疫は強い結びつきがあります。

がんの種類、大きさ、性質をはじめ、薬物療法の効果や副作用と関連する因子には、個人差があることが明らかになってきています。

中でも、

- ①がんの細胞が持っている遺伝子異常
  - ②もともと持っている遺伝的な免疫体質（遺伝子多型、HLAのタイプ）
  - ③さまざまな環境因子（喫煙、紫外線、腸内細菌、食事、肥満・やせ、ストレスなど）
- などが、がんの治療効果を左右することが知ら

れています。

このような患者さん一人一人のがん細胞の特徴や体質、環境因子などに応じて適切に行う診断や治療は、「個別化医療」「プレジジョン・メディシン」「パーソナル医療」などと呼ばれており、とくにがん細胞が持っている遺伝子や染色体の異常に対応した診断・治療は「がんゲノム医療」として進められています。

免疫療法においても、このような患者さんの体質やがんの状態に応じて薬の種類や組み合わせを勘案するようになってきています。

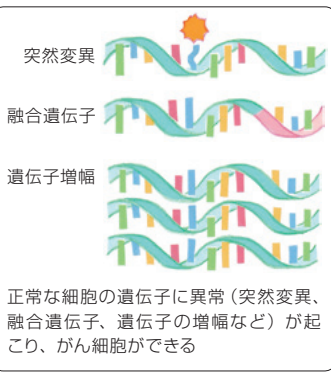
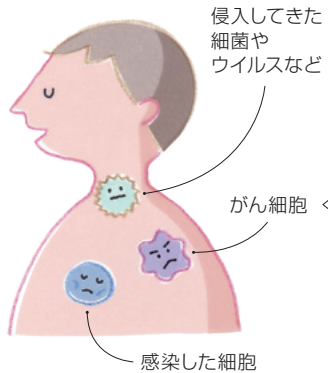


図表1 免疫の仕組みと、免疫から逃れようとするがんの働き

自然免疫

獲得免疫

1 異物の侵入・不要な細胞の発生



2 自然免疫チームの細胞が体内をパトロールし、見つけた異物を攻撃

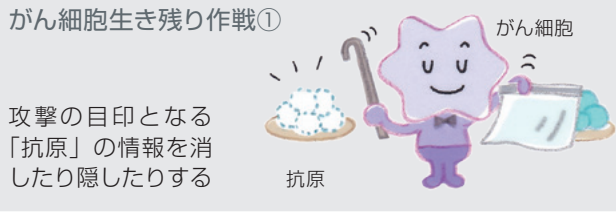


自然免疫チーム

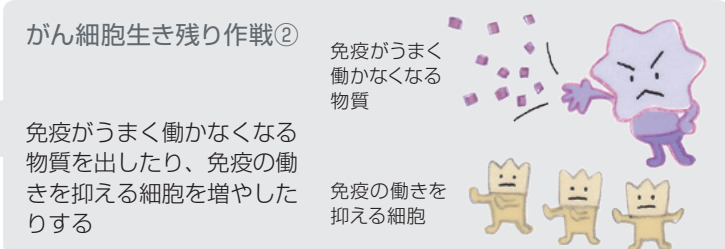
樹状細胞



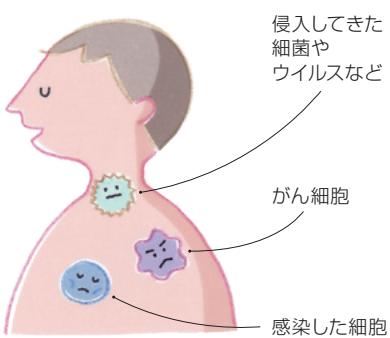
3 自然免疫チームの一員である樹状細胞が獲得免疫チームに異物の目印である「抗原」の情報をリンパ球（T細胞、B細胞）に伝える



4 獲得免疫チームは自然免疫チームから「抗原」の情報を受け取ると活性化して増殖し、異物を攻撃する。さらに、異物の目印を記憶し、次の攻撃に備える



5 異物の再侵入・不要な細胞の再発生



6 獲得免疫チームは記憶している異物と同じものを見つけて素早く攻撃する



国際医療福祉大学 河上裕氏 提供資料などを参考に作成

## セカンドオピニオンとは？

担当医から説明された診断や治療方針に加えて、さらに情報がほしいときに別の医師に意見を求めることを「セカンドオピニオン」といい、希望する場合は担当医に紹介状や検査記録、画像データなどを用意してもらいます。利用にあたっては担当医の意見をまずはしっかり聞くこと、セカンドオピニオンの内容を担当医に伝え、もう一度治療方針についてよく話し合うことが大切です。

セカンドオピニオン外来のある病院の情報は、近隣のがん診療連携拠点病院の相談支援センターで得られます。要予約、有料の病院が多いので、事前に受診方法と費用を確認しましょう。

トカイン)を出して、ほかの白血球に情報を伝えたり、ほかの白血球を呼び寄せたり、活性化させたり、自ら異物を攻撃したりします。こうして異物などが侵入した部位には、さまざまな免疫細胞が集まってきて活動し、その結果、免疫反応が起こります。

半面、免疫が働きすぎると自分の細胞を攻撃することがあります。そこで、免疫をコントロールする制御性T細胞などが免疫の働き

にブレーキをかけて、自分の細胞を攻撃しないようにするシステムがあります。さらに異物の処理後に活性化した免疫にブレーキをかけるシステムが備えられています。

### がん細胞は免疫から逃れるために 免疫のブレーキ機構を悪用して増殖する

誰の体内にもがん細胞は発生していますが、それが免疫によって排除されることで健康を保っていると考えられています。

がん細胞は正常細胞から発生するものの、正常細胞とは異なる物質を出しており、それをT細胞などが感知して攻撃することがわかっています（免疫細胞が認識する物質は抗原と呼ばれる）。

一方、がん細胞も生き残りをかけて巧妙な細工を仕掛けてきます。T細胞に認識されるタンパク質を出さずに獲得免疫から逃れたり、免疫にブレーキをかけるタンパク質を作って、免疫の働きを抑えたりします（図表1）。こうして、がん細胞は増え続けます。さらに、がんが増殖するにつれて、がんの組織内でがん細胞自体が変化していくため、免疫による排除や治療が難しくなっていきます。

## 臨床試験とは？

### ●新しい治療法の開発には臨床試験が不可欠

新しい薬や治療法は、臨床試験を通じて開発されます。これは、人間（患者）を対象に有効性と安全性を科学的に調べ、有効で安全な薬や治療法を選び出す手続きです。臨床試験には、主に安全性の確認を行う第1相試験、有効性を確認する第2相試験、標準治療と有効性や安全性を比較する第3相試験の3段階があります。

このような手続きを経て、有効性と安全性が確認された薬や治療法が厚生労働省の承認を受け、公的健康保険制度上で価格がついた段階（保険収載）で、保険診療として治療で使えるようになります。

その後はさまざまな条件の患者さんに使うこととなりますが、臨床試験では予測できなかった副作用が起こる可能性があるため、市販後の調査が行われます。

すでに標準治療となっている薬や治療法のほとんどは、このような臨床試験や市販後の調査を経ており、その有効性と安全性が確かめられ、製造から流通、使用までが厳しく管理されているものです。

### ●一定の基準を満たした患者さんが参加できる

日本でも免疫療法の臨床試験が多数行われています。臨床試験に参加するには、がんの種類やステージ、それまでの治療方法など、試験ごとにあらかじめ決められている一定の基準を満たす必要があります。また、臨床試験はまだ確立した治療ではないため、既存の薬や標準治療に比べて、より有効あるいは安全ともいえないことも知ったうえで参加することになります。

どんな臨床試験が行われているのか、自分が臨床試験に参加できるかどうかなどは担当医に聞いてみましょう。

なお、国立がん研究センター がん対策情報センターのホームページ「がんの臨床試験を探す」([https://ganjoho.jp/public/dia\\_tre/clinical\\_trial/search/search1-1.html](https://ganjoho.jp/public/dia_tre/clinical_trial/search/search1-1.html))では、がんの種類別に臨床試験を検索できます。

自分で臨床試験の情報を探して参加する場合も、病状や治療の経緯がわかる書類を担当医に出してもらう必要があります。

臨床試験に参加することは、将来同じ病気で困る患者さんのための標準治療を作っていくことにも貢献します。

## がんの免疫療法とは、 どのような治療法ですか

**A. がんの免疫療法は、手術、放射線療法、薬物療法に続く第4の治療法として開発されてきました。体内の免疫を活性化させるための研究がいろいろ行われてきましたが、その効果や副作用に関する科学的根拠はまちまちです。**

### 効果や作用、副作用について よく説明を受けたうえで選択を

がんの主な治療法には、手術、放射線療法、抗がん剤などによる薬物療法があり、三大標準治療といわれています。

さらに、第4の治療法として、免疫の力を活用する方法が長年にわたり研究されてきました。

がんの免疫療法には、本来備わっている自分の免疫を体内で増強する方法として、がんワクチンなどを使う「能動免疫療法」と、免疫のブレーキをはずす「免疫チェックポイント阻害療法」などがあります。さらに、がんを攻撃するT細胞や抗体といった免疫の主役を体外で増やして投与方法として、「養子免疫療法」や「抗体療法」があります(図表2)。

ただし、免疫療法は三大標準治療に比べると発展途上にある治療法で、①臨床試験を経て医薬品として承認されたもの、②臨床試験中のもの、③先進医療として研究されているもの、④標準治療との比較がなされていないものなどがあり、その効果や副作用に関する科学的根拠もまちまちです。

また、公的健康保険が適用されている治療法はごく一部で、適用されていない場合は自己負担になるため、効果が科学的に証明されていないにもかかわらず、高額の治療費がかかる免疫療法も少なくありません。手術ができないといわれるなど、治療が難しい状況に置かれたときほど、患者さんや家族は免疫療法に対して強い期待を持ってしまう傾向があるようですが、公的健康保険制度に基づいて行われる治療は薬機法\*などの法律に則り、安全性と有効性が科学的に確認

された治療法です。まずはそれらの治療法を検討することが重要です。

免疫療法を希望する場合には、その治療を提供する医療機関の医師から効果や副作用、費用などについてよく説明を受けると同時に、別の医師にセカンドオピニオンを取ることをおすすめします。

### 自分の免疫を体内で増強する 免疫療法の種類と効果

能動免疫療法は、これまでに4つの治療法が開発されています。このうち臨床試験を経て医薬品として承認されたものはサイトカインと一部の非特異的免疫賦活薬です。

サイトカイン療法は、もともと体内にある生理活性物質を合成して薬として使うもので、腎臓がん、白血病などで使われるインターフェロン、血管肉腫や腎臓がんで使われるインターロイキン-2などが知られています。ただし、使用頻度は限られています。

また、非特異的免疫賦活薬には胃がんや大腸がんに使われるカワラタケ抽出物のクレスチンなどがあります。臨床試験を経て効果が確認されているのはその一部で、手術や薬物療法と組み合わせて使われることがあります。

一方、臨床試験中の能動免疫療法には、がんワクチン療法や樹状細胞療法があります。現状は安全性や有効性を確認する初期段階で、標準治療との比較においてより有効であるかどうかを確認されるまでには相当時間がかかります。現在、日本では承認された治療法はありません。

免疫のブレーキをはずし、結果として体内の免疫を増強する免疫チェックポイント阻害療法についてはp.9以降で解説します。

\*医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律



図表2 がんの免疫療法の分類

		がんに対する免疫を増強する物質や細胞を投与する		がんによる免疫の抑制を解除する	
体内で免疫を増強する	能動免疫療法	非特異的免疫賦活薬	免疫を活性化すると考えられる物質（微生物やキノコの抽出物など）を体内に入れる	免疫抑制を解除する薬を使う 免疫チエックポイント阻害療法 <sup>(9)</sup>	がん細胞が免疫に対抗して発現するタンパク質などの免疫をストップさせる物質と免疫細胞とが結合しないようにする薬を使う
		サイトカイン療法	免疫細胞を集めたり、異物を攻撃したりするサイトカインを合成し、体内に入れる（インターフェロン、インターロイキン-2などが使われている）		
		がんワクチン療法	免疫ががん細胞を異物と認識する目印であるがん細胞のタンパク質「がん抗原」をワクチンとして少量体内に入れ、それによってT細胞の活性化を導く		
		樹状細胞療法	がん抗原の情報をT細胞に伝える樹状細胞を体外に取り出し、がん抗原を覚えさせた後、体内に戻す		
体外で増やした免疫細胞や抗体を入れる	養子免疫療法	非特異的リンパ球療法	患者さんの血液からT細胞やNK-T細胞、NK細胞を取り出し、サイトカインを加えて活性化したうえで体内に戻す		—
		がん抗原特異的T細胞療法	がん組織内にあるがん抗原特異的T細胞（腫瘍浸潤リンパ球：TIL）を抽出して増殖させ、体内に入れる。あるいは、がん抗原を特異的に認識する受容体遺伝子を入れて作ったT細胞（CAR導入T細胞、TCR導入T細胞）を体内に入れる（CAR-T療法、TCR-T療法）		
	抗体療法	B細胞が作る抗体を人工的に作製して体内に入れる。がんの薬物療法で使われる分子標的薬の一部は、抗体療法である。また、新しいタイプの抗体として、1つの分子ががん細胞と免疫細胞の両方に結合する二重特異性抗体（bispecific抗体）の開発も進んでいる			

国際医療福祉大学 河上裕氏 提供資料などを参考に作成

### 免疫の主役を体外から投与する

#### 免疫療法の種類と効果

がんを攻撃する細胞を体外で増やして投与する養子免疫療法には、がん抗原特異的T細胞療法と非特異的リンパ球療法の2つがあります。がん抗原特異的T細胞療法は、これまでの臨床研究で、効果が認められる場合があることがわかっています。現在では、人工的ながん抗原特異的T細胞を作製できるようになったため、臨床試験が行われています（CAR-T療法、TCR-T療法）。

2019年3月には小児を含む25歳以下のCD19陽性再発・難治性B細胞性急性リンパ芽球性白血病、および成人のCD19陽性再発・難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者さんに対するCAR-T療法が承認され、

使えるようになりました。

非特異的リンパ球療法は、長い間、試行錯誤しながら研究されてきたものの、今のところ、その効果は十分には確かめられていません。

抗体療法は、人工的に作製した抗体を体外から入れるものです。乳がんや胃がんに使われるトラスツズマブや悪性リンパ腫のリツキシマブ、大腸がんなどのベバシズマブ、成人T細胞白血病リンパ腫などに使われるモガムリズマブといった分子標的薬が挙げられます。

現在、これらの免疫療法を複数組み合わせる、あるいはほかの標準治療や免疫調整剤と組み合わせることによって効果を上げる、複合がん免疫療法の臨床試験がさかに行われています。



## 免疫チェックポイント阻害療法とは、 どのような治療法ですか

A. 近年、話題の免疫チェックポイント阻害薬を用いる免疫チェックポイント阻害療法は、免疫が過剰に働かないように制御する仕組みを緩めて免疫を活性化し、がん細胞を攻撃するT細胞などを増強して、がん細胞を排除する治療法です。

### 免疫のブレーキをはずす薬を投与する

免疫は異物を見つけると排除する一方で、その作用が過剰になりすぎて体を傷つけないようにブレーキをかける仕組みも持っています。p.6で説明したように、がん細胞はこの免疫を抑制するブレーキを増強することで、免疫から逃れています。

近年、注目を浴びている免疫チェックポイント阻害療法とは、免疫細胞やがん細胞の表面にある、免疫にブレーキをかける免疫チェックポイント（門番）にピンポイントに働きかけて、免疫のブレーキを解除し、免疫を活性化させる免疫チェックポイント阻害薬を用いる薬物療法です。

日本では2019年4月現在、抗CTLA-4抗体薬、抗PD-1抗体薬、抗PD-L1抗体薬の3つのタイプの免疫チェックポイント阻害薬が承認されています（図表3）。これらはすべて点滴薬です。

### T細胞の働きを強める抗CTLA-4抗体薬

抗CTLA-4抗体薬は、日本では2015年に手術で切除できない悪性黒色腫の成人患者の治療薬として承認されました。

CTLA-4は、ナイーブT細胞が活性化したときに発現するタンパク質で、免疫の反応が進みすぎないようにブレーキをかける働きがあります（図表4）。抗CTLA-4抗体薬がこのCTLA-4に結合してブレーキをはずし、ヘルパーT細胞やキラーT細胞の増殖や活性化を増強・持続させます。

また、制御性T細胞と呼ばれる免疫を抑制するT細胞があり、これがCTLA-4を常に出して、樹状細胞や活性化したキラーT細胞の働きを抑えます。抗CTLA-4抗体薬は制御性T細胞のCTLA-4に結合し、その結果、キラ

ーT細胞の働きを高めます。

### がん細胞とT細胞をつなぐ分子に働く

#### 抗PD-1抗体薬と抗PD-L1抗体薬

抗PD-1抗体薬は、T細胞上にあるタンパク質PD-1に働きかける薬です。T細胞のPD-1が、がん細胞などが出すタンパク質PD-L1に結合するとT細胞の活性が抑えられ、免疫にブレーキがかかります（図表4）。そこでPD-1がPD-L1に結合する前に、抗PD-1抗体薬がPD-1に結合して、免疫のブレーキがかからないようにするのです。

抗PD-1抗体薬は手術で切除できない成人の悪性黒色腫患者の治療薬として2014年に世界で最初に日本で承認されたニボルマブとペムブロリズマブの2種類が承認されています。また、がん細胞側のPD-L1に結合して、T細胞のPD-1に結合させないようにする抗PD-L1抗体薬（図表4）も、日本で2018年に3剤承認されました。

CTLA-4、PD-1、PD-L1のほかにも、免疫細胞やがん細胞の表面にある約10種類の

図表3 国内で販売中の免疫チェックポイント阻害薬

種類	一般名	適応
抗CTLA-4抗体薬	イピリムマブ	悪性黒色腫、腎細胞がん
抗PD-1抗体薬	ニボルマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫
	ペムブロリズマブ	悪性黒色腫、非小細胞肺がん、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮がん、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) のある固形がん
抗PD-L1抗体薬	アベルマブ	メルケル細胞がん
	アテゾリズマブ	非小細胞肺がん
	デュルバルマブ	非小細胞肺がん

2019年4月現在

図表4 がん細胞がT細胞の働きを止める仕組みと免疫チェックポイント阻害薬の働き

**START!**

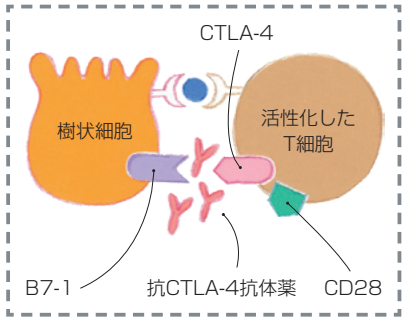
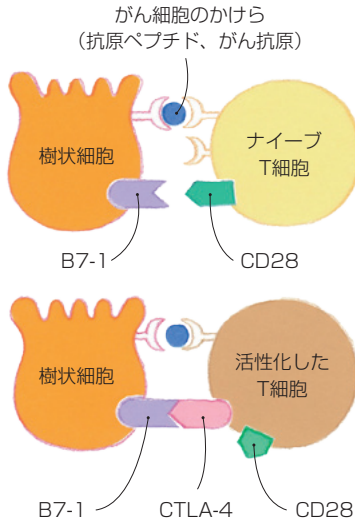
抗原提示細胞（樹状細胞やマクロファージなど）ががん細胞を見つけて、接触したり、食べたりした後、がん細胞のかげら（抗原ペプチド、がん抗原）を、他の免疫細胞に提示する



**ナイーブT細胞とCTLA-4**

樹状細胞がナイーブT細胞にがん細胞のかげらを渡して、がんの情報を伝える。ナイーブT細胞の表面にはCD28があり、がんの情報が伝わるときに、樹状細胞の表面に出ているB7-1 (CD80/CD86)\*に結合する。そうすると、ナイーブT細胞ががん細胞を攻撃する力を持つ、活性化したT細胞に変わる。

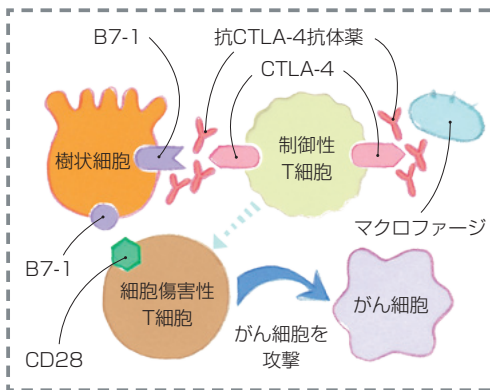
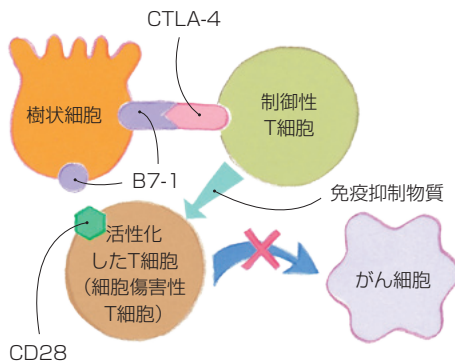
ところが、活性化されたT細胞には免疫が暴走しないように働くCTLA-4が発現し、CD28よりも強くB7-1に結合する。すると活性化したT細胞を抑制してしまう



抗CTLA-4抗体薬は、活性化されたT細胞のCTLA-4に結合し、樹状細胞のB7-1にCTLA-4が結合するのを阻止。活性化したT細胞はがん細胞を攻撃できるようになる

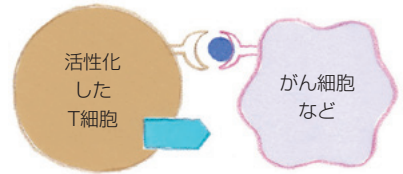
**制御性T細胞とCTLA-4**

制御性T細胞の表面に常に出ているCTLA-4は、細胞傷害性T細胞のCD28に比べて樹状細胞のB7-1により強く結合することができ、それによって樹状細胞を弱らせる。また、制御性T細胞から免疫抑制物質が出て、活性化したT細胞のがん細胞への攻撃にブレーキがかかる

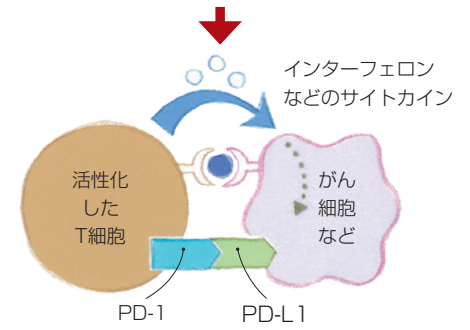


抗CTLA-4抗体薬は、制御性T細胞のCTLA-4に結合し、樹状細胞のB7-1にCTLA-4が結合するのを阻止。また抗CTLA-4抗体薬はマクロファージを介して制御性T細胞を除く作用をもつ。それにより、細胞傷害性T細胞が制御性T細胞による免疫の抑制を受けずにがん細胞を攻撃できるようになる

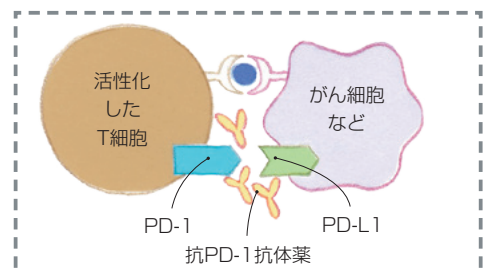
**PD-1とPD-L1**



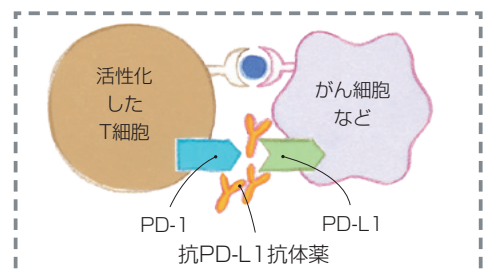
がん細胞を攻撃するために活性化したT細胞がインターフェロンなどのサイトカインを出す



サイトカインの刺激を受け、がん細胞はPD-L1を表面に出し、活性化したT細胞のPD-1と結合してT細胞の働きを止める。がん細胞自身が遺伝子異常のために勝手にPD-L1を出している場合もある



抗PD-1抗体薬ががん細胞のPD-L1より先に、活性化したT細胞のPD-1と結合することで、がん細胞のPD-L1が結合するのを邪魔し、T細胞が抑制されなくなって、がん細胞を攻撃できるようになる



一方、抗PD-L1抗体薬は、活性化したT細胞のPD-1より先に、がん細胞のPD-L1と結合することで、活性化したT細胞のPD-1との結合を阻害する。するとT細胞の働きが抑制されなくなり、T細胞ががん細胞を攻撃できるようになる



国際医療福祉大学 河上裕氏への取材をもとに作成

\*CD80/CD86、樹状細胞に発現する、T細胞の活性化に必要な補助刺激分子

分子が、免疫チェックポイント分子として明らかになっています。そして、これらのチェックポイント分子に結合する薬が次々と開発されているところです。

### がん治療への期待が高いが、効果のない人も多い

免疫チェックポイント阻害薬そのものは、がん細胞を直接殺すことはありませんが、免疫を高めることでがん細胞を間接的に減らすため、がんの種類に限らず、効果があると期待されています。

また、薬を使い終わった後もがんが大きくなりたくない患者さん、長期生存の患者さんがこれまでの標準治療に比べて多くみられるのも特徴です。免疫チェックポイント阻害薬がいったんT細胞などに働きかけると、免疫が活発になり、免疫細胞ががん組織に入っていくことで、がん細胞を間接的に排除する効果が持続すると考えられています。

一方で、がん細胞にPD-L1が発現していない人、腫瘍の周囲に集まっているT細胞が少なめの人には抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬の効果が低いことが明らかになっています。T細胞は遺伝子の傷（突然変異）によってがんを見分けますが、その傷が少なめの人には効きにくいのです。現時点では免疫チェックポイント阻害薬が効く患者さんは使用した患者さんのうちの2割前後とされています。

免疫チェックポイント阻害薬は、これまでがんの治療に用いられてきた抗がん剤や分子標的薬とはがんに対抗する仕組みが異なること、また開発されたばかりの薬であることから、使用法をはじめ効果や副作用などについて、今後十分に検討される必要があります。

また、臨床試験に参加した患者さんの人数も比較的少ないため、承認後に使用した全例について、効果や副作用を調べる使用成績調査（市販後の調査）が行われています。

この療法をいつまで続けるべきかも、現段階でははっきりしていません。使っているうちに抵抗性が出てくることも確認されています。ほかの治療法に変えるタイミングを逸する可能性もあり、相談が必要です。

### 薬の種類と使用法はがんの種類によって異なる

免疫チェックポイント阻害薬は、保険収載

(p.6下のコラム)の段階でがんの種類やステージ、検査の結果による使用の縛りがあり、さらに学会で最も適切な使い方を提示する診療ガイドラインによって、最適で最新の使い方が定められています。

承認された直後は単剤で用いられていましたが、免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法、抗がん剤、分子標的薬や放射線療法との併用療法も進んでいます。また、対象となる患者さんの範囲も広がっています。

例えば、2018年には悪性黒色腫と腎細胞がん、抗CTLA-4抗体薬イピリムマブと抗PD-1抗体薬ニボルマブの免疫チェックポイント阻害薬同士の併用療法が承認されました。

手術での切除が難しい非小細胞肺がんでは、分子標的薬の効果を調べる遺伝子検査で遺伝子の変異がないとわかった場合に、抗PD-1抗体薬や抗PD-L1抗体薬の単剤使用のほか、抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブと抗がん剤、抗PD-L1抗体薬アテゾリズマブと抗がん剤や分子標的薬の併用療法、化学放射線療法を受けた患者さんに対する抗PD-L1抗体薬デュルバルマブの使用など選択肢が増えました。

このように免疫チェックポイント阻害薬の使い方は、薬の組み合わせや使う順序、用量などが複雑化しています。併用療法によって効果が増す一方で、副作用が強くなり、その症状も多様化することが予想されています。

## 免疫チェックポイント阻害薬使用前の検査

### ●非小細胞肺がん進行期の一次治療前にはPD-L1検査を行う

非小細胞肺がん手術での切除が難しい症例では、手術や生検で採った組織を用いてPD-L1検査が行われます。この検査は分子標的薬の適応を調べる遺伝子検査と同時にされるのが一般的です。遺伝子検査が陰性かつPD-L1分子を発現する腫瘍細胞の割合が1%以上の陽性の場合に抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブを単剤で使います。PD-L1検査が陰性でも抗PD-1抗体薬が効く例もあり、効果予測マーカーの研究が進んでいます。

### ●マイクロサテライト不安定性が予想される固形がんでも検査が行われる

がんの原因となる遺伝子の傷の修復機能が低下している状態（マイクロサテライト不安定性:MSI）のある固形がん（大腸がん、胃がん、子宮体がんなど）には抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブがよく効きます。2018年にMSI検査が承認され、ペムブロリズマブの適応判定に使われています。



## 免疫チェックポイント阻害薬にはどのような副作用がありますか

**A. 免疫チェックポイント阻害薬は、これまでがんの治療に使われてきた抗がん剤や分子標的薬とは作用が異なり、自己免疫様の副作用に注意が必要です。副作用について知っておき、自身の体調の変化に気をつけましょう。**

### さまざまな部位に自己免疫様の障害が起こる

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫そのものを増強するため、副作用として自分の体を攻撃する自己免疫様の障害が起こることがあります。このタイプの反応は全身のどこにでも起こる可能性があり（図表6）、また、出現する症状や時期、強さも個人差が大きいのが特徴です。

免疫チェックポイント阻害薬を使った後に出る自己免疫様の障害は、自覚症状が乏しいことが多く、また、症状が出たとしても患者さんも医療スタッフもそれががんの進行による症状や、別の治療の副作用、感染症などによる症状と区別しにくいのが難点です。

とくに下垂体や甲状腺、膵臓など内分泌に関連する臓器の副作用にはそのような特徴があります。治療開始後しばらくしてから、あるいは薬の使用終了後に副作用が出ることがあるので、図表5のチェックが行われます。

また、関節リウマチなどの自己免疫疾患に使われる抗体薬などでもみられる使用直後の発熱、悪寒、かゆみ、発疹、血圧の上昇・低下、呼吸困難などは、免疫チェックポイント阻害薬を使ったときにも起こることがあります（投与時の急性反応。インフュージョン・リアクションとも呼ばれる）。とくに初回や2回目の投与では注意が必要です。

免疫チェックポイント阻害薬は承認されてからそれほど時間が経っておらず、ようやく使用が広まりつつある薬です。臨床試験では綿密な管理体制のもとに使われていましたが、市販後は臨床試験では観察されなかった副作用にも留意しなければなりません。それだけに患者さん自身も、そして家族も、使用前に

効果や副作用について詳しく説明を受けて理解しておくことが大切です。

免疫チェックポイント阻害薬は単剤だけでも副作用が起こりますが、p.11で述べたように免疫チェックポイント阻害薬同士、あるいは抗がん剤や分子標的薬との併用によって副作用の頻度や程度が上がるのがわかってきました。

ただし、併用療法の副作用についてはまだ不明な点が多いのです。

研究段階では、薬剤の組み合わせや投与の順番によって、副作用が異なることが報告されています。現在のところでは併用する薬の組み合わせ、投与の順番、用量などについて、効果を上げ副作用を減らすための確立した方法はなく、世界中で行われている臨床試験の結果が待たれるところです。

### 使用中だけでなく、使用後数か月から数年でも副作用が現れることがある

免疫チェックポイント阻害薬の副作用をできるだけ早期に発見し、適切に対処するために、薬剤を点滴注射する前の診察で、問診や

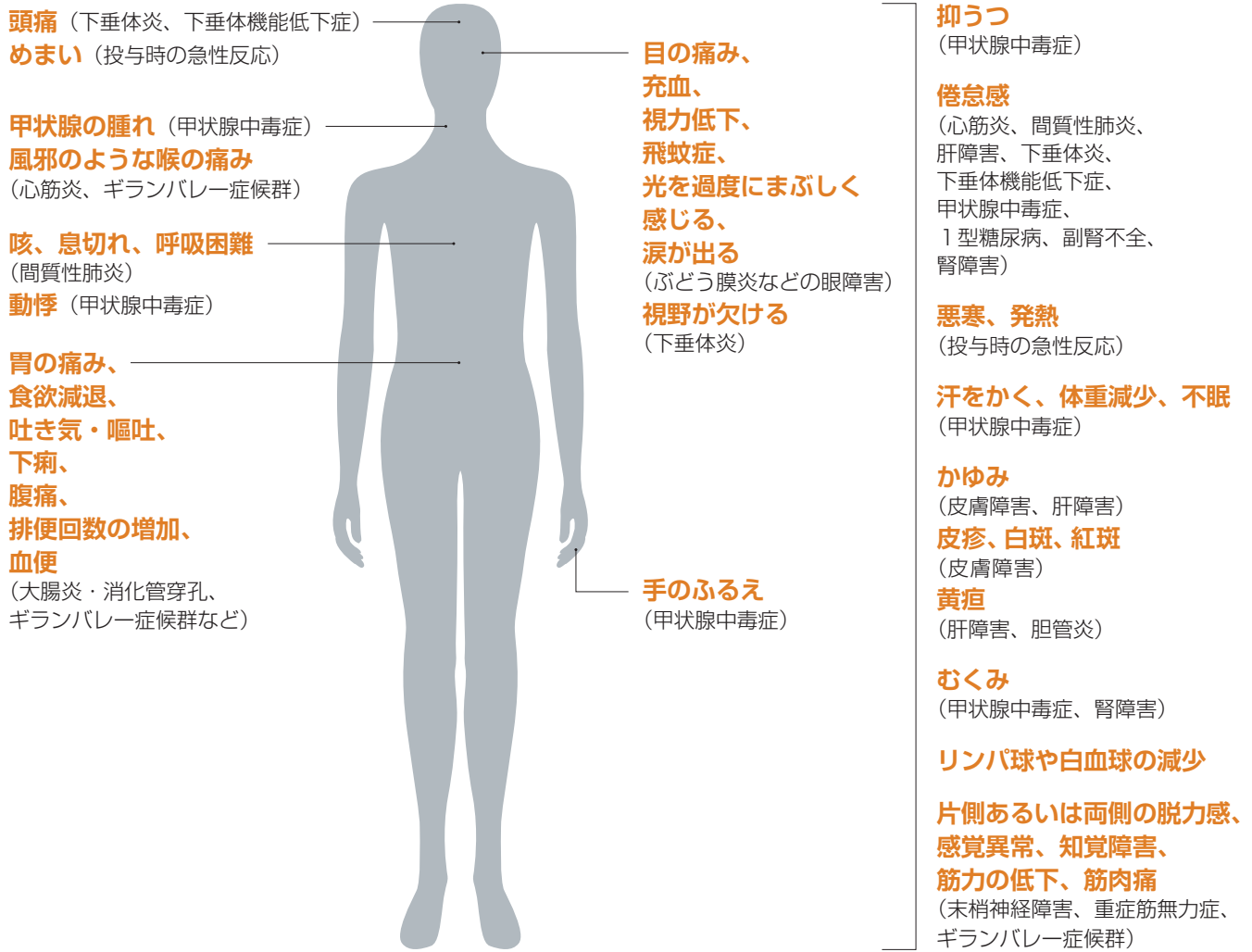
図表5 自覚症状が乏しく、検査によってわかる副作用の例

下垂体不全  
副腎不全  
心筋炎  
膵炎  
1型糖尿病  
肝障害  
胆管炎  
腎障害

※急激に病態が悪化することがあるので要注意



図表6 免疫チェックポイント阻害薬の副作用として予測される症状



「がん免疫療法ガイドライン第2版」  
日本臨床腫瘍学会編、金原出版、2019年版などを参考に作成

血液検査に加え、胸部X線検査、甲状腺機能検査、肝機能や腎機能の検査などが行われています（図表7）。それでも、薬を使い始めてから体調が急激に悪化したと感じたら、診察日を待たずに担当医や薬剤師、看護師にすぐに相談しましょう。

免疫チェックポイント阻害薬は効果や副作用が長く続くのが特徴です。これまでの臨床試験では数年にわたって効果が持続することが知られています。

一方で、免疫チェックポイント阻害薬の治療を終えた後、患者さん自身がこの薬を投与されたことを忘れてしまう例があります。その場合、救急病院や、がんの治療を受けた病院とは異なる病院で診察を受け、体調悪化の原因が免疫チェックポイント阻害薬の副作用であるにもかかわらず、それとわからないケ

ースもあり得ます。医療機関では免疫チェックポイント阻害薬を使った経験があることを伝えるようにしましょう。

**自己免疫様の障害には  
ステロイドを積極的に使用**

抗がん剤や分子標的薬と同様に、免疫チェックポイント阻害薬も副作用が強く出ている場合は使用を延期し、程度が強い場合には中止します。抗がん剤とは異なり、使用量を減らして対応することは原則としてありません。

「がん免疫療法ガイドライン」では、副作用の症状ごとに重症度と対処方法が決められています。

一般に、軽症から中等症であれば、治療は続行されます。重症であれば、治療が中止され、さらに重症の場合は入院での観察や治療が必要になります。

ただし、副作用が生じた臓器によっては、対応が異なることがあります。

免疫チェックポイント阻害薬を使い始めて早期の段階で最もよくみられる副作用の一つである皮膚障害では、軽症は、びらんや水疱以外の皮疹が体表面積の10%未満、中等症は10~30%未満と決められており、軽症と中等症であれば治療は続行されますが、それ以上になれば原則中止されます。

自己免疫様の障害に対しては、副腎皮質ホルモン（ステロイド）などの免疫を抑える薬を使います。ステロイドは免疫を抑える効果がある薬で、併用した場合、免疫チェックポイント阻害薬のがんに対する効果を低下させる可能性がないとはいえません。

ただし、どの程度低下するかはわかっておらず、今のところ、副作用が重症化しないよう、ステロイドは積極的に使用すべきだと考えられています。なお、ステロイドによって、副作用の症状が軽快した後、ステロイドの服用を急にやめると障害がぶり返すことがあるので、担当医の指示に従い、徐々に量を減らすことが大切です。

自己免疫様の内分泌系の副作用は、急激に起こって悪化するケースがまれにあります。例えば、1型糖尿病や下垂体炎、副腎不全などです（図表6）。その場合には、ステロイドを使ってもホルモン産生機能の回復が望めないケースが多いため、最初からステロイドを使わずにインスリンや下垂体ホルモンなどのホルモンを補充する治療を行うことを、日本内分泌学会が推奨しています。

このホルモン補充療法は、免疫チェックポイント阻害薬の治療を続けるか否かにかかわらず、一生継続することがほとんどです。

図表7 免疫チェックポイント阻害薬の投与の前後に行われる主な検査

問診
バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）
血液酸素飽和度検査（SpO <sub>2</sub> ）
血液検査
（血球数、生化学検査、血糖値、肝機能検査、腎機能検査）
甲状腺機能検査

### ワクチンを接種する場合は その前に担当医に確認を

免疫チェックポイント阻害薬の使用中有るいは使用後は、薬の効果によって免疫が増強されているため、ワクチンの副反応が強くなる可能性があります。生ワクチンあるいは弱毒性生ワクチン（麻疹、風疹、おたふく風邪、水痘、BCGなど）、不活化ワクチン（ジフテリアなどの4種混合・3種混合・2種混合、日本脳炎、インフルエンザ、肝炎、肺炎球菌、ポリオなど）を接種しなければならない場合は、接種前にかんの治療を受けている医療機関とワクチンを受ける医療機関の両方に相談しておきましょう。

なお、免疫チェックポイント阻害薬は、高齢者には慎重に使うこととされ、妊娠中や授乳中の女性についてはその影響が確認されていないため、原則として使えません。男性の患者さんでパートナーが妊娠する可能性がある場合、あるいはパートナーが妊娠を希望している場合は、臨床試験では、免疫チェックポイント阻害薬の投与終了後、半年から1年間は避妊することとしています。詳細は担当医に相談してください。

こんな症状が出たときには  
担当医や看護師に  
連絡を！

- 高血圧に吐き気、頭痛、胸・背部痛、息苦しさを伴うとき
- 38℃以上の発熱、息苦しさを、咳が続く
- 下痢がひどく、水分も取れない ● 腹痛が続く ● 血便
- 強い倦怠感 ● 口渇 ● 脱水症状 ● 視野が欠ける

夜間・休日の緊急時の連絡先と連絡方法を、わかりやすい場所に貼っておきましょう。

## 体の痛みや心のつらさを我慢しないで!

# 苦痛を和らげてくれる 専門家がいます



### 体の痛みに対するケア

がんの痛みにはがんそのものが原因となる痛み、治療に伴う痛み、床ずれのような療養に関連した痛みなどがあります。がん対策基本法では「初期からの痛みのケア」の重要性が示されており、痛みのケアはいつでも必要なときに受けられます。痛みがあったら我慢せずに、まずは担当医や看護師に伝えましょう。在宅療養中も含め、痛みの治療を専門とする医師、看護師、薬剤師、リハビリの専門家などが、心の専門家（下欄）とも連携して、WHOのがん疼痛治療指針に沿ってがんに伴う苦痛を軽減するケアを行っています。

#### ・緩和ケア外来

がんの治療中、またはがんの治療を中止、あるいは一段落した患者さんと家族を対象に、がんや治療に伴う苦痛のケアを行う外来です。

#### ・緩和ケア病棟（ホスピス）

積極的治療が困難になり、入院して痛みや苦痛のケアを必要とする患者さんを対象にした病棟です。

#### ・緩和ケアチーム

一般病棟の入院患者さんに対して担当医や病棟看護師と協力し、多職種のチームで痛みの治療やがんに伴う苦痛の軽減を行います。

#### ・在宅緩和ケア

痛みのケアは自宅でも入院中と同じように在宅医や地域の在宅緩和ケアチームから受けられます。

### 心のつらさに対するケア

「がんの疑いがある」といわれた時点から患者さんとその家族は不安になったり怒りがこみ上げてきたりと、さまざまな心の葛藤に襲われます。家族や友人、医師、看護師、相談支援センターのスタッフにつらい気持ちを打ち明けることで徐々に落ち着くことが多いものの、2～3割の患者さんと家族は心の専門家（下欄）の治療が必要だといわれています。眠れないなど生活に支障が出ているようなら担当医や看護師に相談し心の専門家を紹介してもらいましょう。

#### ・精神腫瘍医

がん患者さんとその家族の精神的症状の治療を専門とする精神科医または心療内科医のことです。厚生労働省や日本サイコオンコロジー学会を中心に精神腫瘍医の育成や研修が行われています。

#### ・心をケアする専門看護師

がん看護専門看護師や精神看護専門看護師（リエゾンナース）、緩和ケア認定看護師が、患者さんと家族の心のケアとサポートも行います。不安や心配ごとは我慢せずに伝えましょう。

#### ・臨床心理士

臨床心理学にもとづく知識や技術を使って心の問題にアプローチする専門家のことです。がん診療連携拠点病院を中心に、臨床心理士は医師や看護師と連携して心のケアを行っています。

### 経済的に困ったときの対策は?

治療費や生活費、就労の問題などで困ったときはかかっている病院の相談室、または近くのがん診療連携拠点病院の相談支援センターに相談しましょう。相談支援センターでは、地域のがん患者さんや家族からの相談も受け付けています。

公的医療保険には、高額な治療費がかかったときの自己負担を軽減する高額療養費制度があります。公的医療保険の窓口申請して「限度額適用認定証」を受け取り、事前に病院に提出すれば、外来でも入院でも窓口の支払いが自己負担限度額の範囲内で済みます。

## 免疫療法 医学用語集

### 抗原

免疫細胞や抗体が認識する物質。

### 抗体

細胞が産生して抗原に反応するタンパク質。

### 自己免疫反応

自己と非自己を見分け、非自己を攻撃するはずの免疫が自分の体の細胞やタンパク質を攻撃する反応。自己免疫疾患の原因となる。

### 生存率

治療や臨床試験開始から一定期間（1年、5年など）経過したときに生存している患者の割合。

### 奏効率

薬物療法の効果判定基準。国際的な基準（RECISTガイドライン）では、画像検査で病変が消失した完全奏効（CR）と30%以上縮小した部分奏効（PR）の割合の合計と定義している。

### 有害事象

因果関係の有無にかかわらず、薬物を投与した後に生じた好ましくない症状。薬物との因果関係がある「副作用」と区別して使うことがある。

### 分子標的薬

がん細胞の増殖や転移にかかわる特定の分子に作用する薬剤。従来の抗がん剤ががん細胞も正常細胞も攻撃するのに対し、分子標的薬はがん細胞の分子的特徴に応じて効果を発揮する。

### EBM

過去の臨床試験や文献により、最適な治療を選択し実践する科学的根拠（エビデンス）に基づいた医療。

### 標準治療

臨床試験などの結果をもとに科学的に検討されたもので、現時点で最も効果が出る可能性が高い最善かつ最良の治療法のこと。

### 先進医療

将来的な保険導入のための評価を行うものとして、厚生労働省が保険診療との併用を認めている最新医療。先進医療の対象となる検査や治療は自費になる。

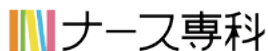
### 新薬の市販後の調査

販売が開始された新薬に関して、有効性・安全性を確認したり、治療ではわからなかった新たな作用・副作用を調べたりするために行われる調査。調査項目は薬によって異なる。

メディアサポーター



- JUMP OVER CANCER  
<https://www.mbs.jp/joc/>



- ナース専科  
<https://nurse-senka.jp/>

後援



- 公益社団法人日本臨床腫瘍学会  
<http://www.jsmo.or.jp/>



- 特定非営利活動法人日本肺癌学会  
<https://www.haigan.gr.jp/>



- 日本がん免疫学会  
<https://www.jaci.jp/>



- 一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会  
<http://www.skincancer.jp/index.html>

制作：NPO法人キャンサーネットジャパン



※本冊子の無断転載・複写は禁じられています。  
内容を引用する際には出典を明記してください。

2019年5月作成

●この冊子のダウンロードはこちらから

<https://www.cancernet.jp/meneki>