

慈大

2017  
feb. 29-1

## 呼吸器疾患研究会誌

Jikei Journal of Chest Diseases

豊胸術後にシェーグレン症候群と胸膜肥厚を認めたヒトアジュバント病の1例 ————— 花田豪郎ほか ———	1
第90回研究会記録 —————	2
-----	
胸部CTでスリガラス状陰影を呈した左肺腫瘍の1切除例 ————— 米山果織ほか ———	3
肺がんの新しい薬物療法—免疫チェックポイント阻害薬— ————— 滝口裕一 ———	4
第91回研究会記録 —————	10

共催：慈大呼吸器疾患研究会  
エーザイ株式会社

*Jikei University Chest Diseases' Research Association*

慈大呼吸器疾患研究会ホームページ <http://www.jcdra.org/>

**豊胸術後にシェーグレン症候群と胸膜肥厚を認めたヒトアジュバント病の1例****A case of Sjögren's syndrome with pleural thickening associated with breast augmentation as a part of autoimmune syndrome induced by adjuvants.**

花田豪郎<sup>1)</sup>, 高橋由以<sup>1)</sup>, 竹安真季子<sup>1)</sup>, 小川和雅<sup>1)</sup>,  
村瀬享子<sup>1)</sup>, 望月さやか<sup>1)</sup>, 宇留賀公紀<sup>1)</sup>, 高谷久史<sup>1)</sup>,  
宮本 篤<sup>1)</sup>, 諸川納早<sup>1)</sup>, 黒崎敦子<sup>2)</sup>, 藤井丈士<sup>3)</sup>, 岸 一馬<sup>1)</sup>  
(虎の門病院 呼吸器センター内科<sup>1)</sup>, 複十字病院 放射線診断科<sup>2)</sup>,  
虎の門病院 病理部<sup>3)</sup>)

症例は85歳女性。40本/日×50年の喫煙歴あり。1965年にシリコンによる両側豊胸術、2000年に子宮頸癌に対して広汎子宮全摘術を施行された。2010年6月に術後の経過観察目的で施行した胸部CTで肺気腫、右下葉のすりガラス影、胸膜肥厚を指摘され、当科を紹介された。胸部聴診上、背側下肺でfine cracklesを聴取した。採血上、KL-6 694 U/ml, SP-D 113 ng/ml, SP-A 92 ng/ml, 抗核抗体 (Homogeneous, Speckled), PR3-ANCA, SS-A抗体が陽性だった。口腔内乾燥症状があり、シルマー試

験は陽性だった。以上より間質性肺炎 (non-UIP), 気腫型 COPD (GOLD stage II), シェーグレン症候群と診断し, LABA, ビロカルピンを開始した。2015年8月に両側乳房の発赤, 腫脹, 疼痛が出現し, 胸水貯留と胸膜肥厚の悪化を認めた。抗菌薬を投与したが改善なく, 9月に両側乳房異物摘出術を施行した。病理組織では異物巨細胞浸潤を伴う肉芽組織を主体とする高度の炎症所見を呈した。術後, 体表の局所所見に加え, 口腔内乾燥症状, 胸水, 胸膜肥厚はいずれも改善した。

## 第 90 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2016 年 3 月 7 日（月）18:30～20:00

会 場：東京慈恵会医科大学 1 号館 5 階講堂

製品情報紹介（18:30～18:35）——————エーザイ株式会社

開会の辞（18:35～18:40）

当番世話人 桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

症例検討会 1（18:40～19:20）——————座長 岸 一馬（虎の門病院 呼吸器センター内科）

画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）

病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

検診で指摘されたびまん性肺疾患の一例

東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

○佐々木諒子	柳澤治彦	皆川俊介
栗岩早希	佐藤研人	長谷川司
内海裕文	橋本典生	和久井大
小島 淳	原 弘道	沼田尊功
荒屋 潤	金子由美	中山勝敏
桑野和善		

症例検討会 2（19:20～20:00）

座長 中山勝敏（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

豊胸術後にシェーグレン症候群と胸膜肥厚を認めた一例

虎の門病院 呼吸器センター内科<sup>1)</sup>

複十字病院 放射線診断科<sup>2)</sup>

虎の門病院 病理部<sup>3)</sup>

○花田豪郎 <sup>1)</sup>	高橋由以 <sup>1)</sup>	竹安真季子 <sup>1)</sup>
小川和雅 <sup>1)</sup>	村瀬享子 <sup>1)</sup>	望月さやか <sup>1)</sup>
宇留賀公紀 <sup>1)</sup>	高谷久史 <sup>1)</sup>	宮本 篤 <sup>1)</sup>
諸川納早 <sup>1)</sup>	黒崎敦子 <sup>2)</sup>	藤井丈士 <sup>3)</sup>
岸 一馬 <sup>1)</sup>		

閉会の辞（20:20）——————桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

## 胸部 CT でスリガラス状陰影を呈した左肺腫瘍の 1 切除例

米山果織<sup>1)</sup>, 山下 誠<sup>1)</sup>,  
塚本 遥<sup>1)</sup>, 柴崎隆正<sup>1)</sup>,  
森 彰平<sup>1)</sup>, 浅野久敏<sup>1)</sup>,  
尾高 真<sup>1)</sup>, 森川利昭<sup>1)</sup>,  
土井紀輝<sup>2)</sup>

(東京慈恵会医科大学 呼吸器外科<sup>1)</sup>,  
東京慈恵会医科大学 病院病理部<sup>2)</sup>)

今回我々は胸部 CT でスリガラス状陰影 (GGO) を呈し肺孤立性毛細血管腫 (Pulmonary solitary capillary hemangioma: PSCH) と診断した切除例を経験した。症例は 63 歳女性。4 年前に子宮体癌に対して内性器全摘術を施行した。1 年前の胸部 CT で左肺下葉 S8 に辺縁に GGO を伴った小結節を認めた。本年の胸部 CT で同結節は僅かに増大したため当科を受診した。高分化型肺腺癌を否定できないため手術を施行した。病理診断で悪性所見を認めず、径 1.5cm の範囲にわたり毛細血管の増生を認めた。肺毛細血管腫症 (Pulmonary capillary hemangiomatosis: PCH)

と類似した病理所見であったが、臨床経過と画像所見から PSCH と診断した。

PSCH は CT 画像では高分化型肺腺癌による結節との鑑別を要し、病理組織学診断では肺高血圧症の原因となる PCH と組織像が類似し鑑別を要する。そのため、診断治療目的に手術を施行した症例として、現在まで 10 数例程度の報告を認めるのみの非常に稀な疾患である。

### Key words

肺孤立性毛細血管腫, 肺毛細管血管腫症, 肺癌

## 肺がんの新しい薬物療法—免疫チェックポイント阻害薬—

## A new drug therapy for advanced lung cancer – implication of immune checkpoint inhibitors

滝口裕一

(千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学)

**Abstract :**

Although molecular targeted therapy has significantly improving survival data in the treatment of advanced non-small cell carcinoma, the strategy is unable to cure the disease partly because of the emerging resistance mechanisms. A newly developed therapy taking advantage of immune checkpoint inhibitors raises a hope that advanced melanoma would be cured with the agents. The strategy is now extended to the field of non-small cell lung cancer, renal cell cancer and head & neck cancer. The present article reviews the current status and future directions of this new therapeutic modality.

**1. ドライバー・オンコジンを標的とした分子標的治療薬の進歩と限界**

非小細胞肺がん、特に肺腺がんの一部は epidermal growth factor receptor (EGFR) や anaplastic lymphoma kinase (ALK) の遺伝子異常 (point mutation, deletion, translocation) により発がんしたものが含まれる。こうしたがんにおいては活性化がん遺伝子の増殖シグナルなしには増殖ができない状態 (oncogene addiction) になっていることから、それぞれ EGFR や ALK に対する tyrosine-kinase inhibitor (TKI) が有用であることが多くの臨床試験で確認され、これら肺がんにあっては従来標準的治療とされたプラチナ併用化学療法に比べ有意で顕著な progression free survival (PFS) の延長が得られることが証明されている (1, 2)。EGFR および ALK 変異陽性

進行肺腺がんに対する一次治療の標準は、それぞれ EGFR-TKI, ALK-TKI による治療である。さらに ROS-1, RET, BRAF 変異に対するそれぞれの TKI の有効性を示す初期臨床試験結果も既に報告されており、近い将来これら TKI も保険承認されると期待される。分子標的治療薬による肺がん治療のパラダイムシフトがさらに進行することは間違いない。

しかしこれら顕著な有効性にもかかわらず TKI による治療を継続すると多くは 1 年前後で耐性化するため、その後は従来のプラチナ併用化学療法にスイッチする必要がある。その結果一次治療で TKI による治療を行って耐性後に二次治療としてプラチナ併用化学療法を行っても、その逆でも結局 overall survival (OS) には有意な差が認められない。

一方、EGFR, ALK 変異陽性例における TKI の耐性メカニズムも一部解明されてきた。EGFR-TKI 耐性となったがんの約半分で EGFR-T790M に二次変異が認められ、これが第 1 (gefitinib, erlotinib)、第 2 世代 (afatinib) EGFR-TKI 耐性の原因となる。しかし新たに開発された第 3 世代 EGFR-TKI (osimertinib) は T790M 変異を要する EGFR 変異陽性がんにも有用性が示された (3)。従って、一次治療の EGFR-TKI に不応になればその時点で生検 (re-biopsy) を行い EGFR-T790M 変異の有無を確認し、陽性であれば osimertinib、陰性であればプラチナ併用化学療法による治療を行う。もちろん、薬物耐性になった時点で安全に re-biopsy が実

施可能な病変があるかどうかによって方針は異なる。しかし、たとえ T790M 変異が陽性で osimertinib による治療を行えたとしてもやはり 1 年前後で耐性化することも分かっている。その時の耐性機序についても一部解明されているが、それに対する治療はまだ確立されていない。ALK-TKI の耐性機序も一部解明されており、TKI の種類によって頻度は異なるもののやはり ALK の二次変異が原因のひとつである。二次変異の種類と各 ALK-TKI が抗腫瘍作用を示すスペクトラムを理解すれば耐性後の TKI の変更を理論的に計画することもできるが、そのようなストラテジーの臨床的評価は確立されていない。そもそも現状では保険診療において ALK-TKI の耐性二次変異を検査することすらできない。

一次治療の TKI に耐性化したら re-biopsy で耐性機序を検索し、その耐性機序を克服する分子標的治療薬を二次治療で使用し、さらに耐性化したらまた re-biopsy を行って…というストラテジーが繰り返しできるかきわめて疑問である。Re-biopsy の臨床的困難さは血漿中 free-DNA を検索対象にすることにより将来解決できる可能性がある。しかし、一次治療の TKI を開始したときに、たった一種類の耐性機序が新出するとは考えにくく、複数の耐性機序が併行して新出し、もっとも早く主たる腫瘍集団に達する耐性機序が検出されているとしたら、二次治療、三次治療と繰り返す毎にそれぞれの PFS が短くなるはずであり、耐性克服薬による治療ストラテジーは間もなく有用性を失うことが予想される。そもそも初回治療で腫瘍は縮小するのみであり、たとえ臨床的に完全寛解しても少数の残存細胞が残ることが現在の薬物療法の限界である。残存細胞を根絶できない限りその場で耐性を克服しつつ薬物療法を繰り返しても必ず新たな耐性細胞が出現し、これが新たな主要細胞集団になる。この残存細胞が残る機序は完全に解明されている訳ではないが、上皮間葉転換、がん幹細胞などの機序が有力視されている。

## 2. 分子標的治療薬後の残存細胞を根絶するためのストラテジー

上記の限界を打破する方法として、初回治療から分子標的治療薬と作用機序の異なる薬物を併用することが考えられる。

### 2.1 殺細胞性抗腫瘍薬との併用

EGFR 変異陽性非小細胞肺癌を対象に gefitinib と同時、または交互にプラチナ併用化学療法 (carboplatin + pemetrexed) を併用する第 II 相試験 (4)、および gefitinib を 2ヶ月投与後にプラチナ併用化学療法 (cisplatin + docetaxel) を 3 コース投与しさらに gefitinib を投与する第 II 相試験が行われ、いずれにおいても優れた PFS が報告されている。いずれもその有用性を検証すべく第 III 相試験が行われている。初回治療として gefitinib を単独で投与し、耐性化してからプラチナ併用化学療法にスイッチする従来の方法に対し、初回から gefitinib とプラチナ併用化学療法を併用していくストラテジーにより OS の延長が認められるのか、また長期無再発生存率に向上が認められるのかきわめて興味深いところである。

### 2.2 血管新生阻害薬との併用

一般に腫瘍増殖に際し autocrine, paracrine によって VEGF, HGF, FGF などの増殖因子が腫瘍環境中に産生され、これらは直接腫瘍増殖を促進すると同時に腫瘍血管新生を促進する。EGFR 変異陽性非小細胞肺癌の初回治療において、erlotinib 単剤と erlotinib に bevacizumab を併用する治療を比較した第 II 相試験が行われた (5)。併用による PFS は TKI 単独に比べ有意で著明な延長を示した。現在同じレジメンによる第 III 相試験、および bevacizumab の代わりに別の血管新生阻害薬 (ramcirumab) と erlotinib の併用効果を検証する企業主導試験が進行中である。

### 2.3 がん幹細胞 (CSC)、上皮間葉転換 (EMT) を標的とする治療薬との併用

造血管腫瘍、乳がんなどでは CSC が存在することが知られている。肺がんでの CSC の存在も示唆されているが確実ではない。また薬物療法により EMT が起こることも示唆されてい

る。CSC, EMT 細胞はいずれも薬物療法, 放射線療法, 免疫応答に耐性を示す。一方, metformin, mTOR 阻害薬などは CSC, EMT を抑制することが知られており, 動物モデルでは殺細胞抗腫瘍薬や分子標的治療薬との併用効果が示されている (6-8)。現在, CSC, EMT を標的とした早期臨床試験が行われつつあり, 今後の研究に期待したい。

## 2.4 その他のアプローチ

その他, epigenome を修飾するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬などの併用も試みられている。また, 最近では全く異なった機序, すなわち免疫チェックポイント分子を阻害する抗体薬による治療の臨床応用が始まっており, めざましい成果をあげつつある。以下これについて述べる。

## 3. 免疫チェックポイント阻害治療の現状

がんは DNA の体細胞性変異の結果として生じるため, 必然的に変異 DNA 産物による neoantigen (腫瘍抗原) を提示し, がん細胞は非自己として免疫作用により排除されるはずである。抗原提示細胞 (APC) が MHC-I/ 抗原ペプチド複合体を CD8 陽性 T リンパ球 (CTL) に提示する過程で, APC の B7 (リガンド) が CTL の CD28 (受容体) を刺激することが必須であるが, この時 CTL の CTLA-4 (受容体) は B7 と強く結合し, CD28 への刺激をブロックする。また活性化 CTL が特異的 MHC-I/ 抗原ペプチド複合体をもったがん細胞を攻撃するとその結果としてがん細胞は PD-L1, PD-L2 (リガンド) を発現し, これは活性化 CTL の PD-1 (受容体) と強く結合することにより, CTL の殺細胞性をブロックする。また制御性 T リンパ球 (Treg) は腫瘍内において腫瘍免疫を抑制する。こうしてがん細胞の免疫寛容が成立する (9)。従って, 最近開発された抗 CTLA-4 抗体, 抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体は免疫寛容を解除することが期待され, 実際臨床的有用性が次々に明らかにされつつある。なお, Treg も CTLA-4 を発現しており, 抗 CTLA-4 抗体は Treg の抑制を介しても免疫寛容を解除する。

## 3.1 メラノーマにおける臨床知見

2010 年の米国臨床腫瘍学会で進行メラノーマに対する抗 CTLA-4 抗体 (ipilimumab) の早期臨床試験結果が発表された。PFS の生存曲線は多くの症例が早期に再増悪したことを示すと同時に, 一定期間再増悪しない患者は長期にわたって無増悪を保っており, 一見治癒したかに見える患者集団がいることを明白に示していた。この初期結果 (10) に引き続き, 進行メラノーマには抗 PD-1 抗体 (nivolumab) も有効であること, ipilimumab と nivolumab の併用はそれぞれ単剤よりも有効性が高いこと (11) などが相次いで報告されており, これらは現在進行メラノーマの一次治療としてもっとも強く推奨される標準的治療となっている (併用療法は保険承認外であり臨床試験が進行中)。さらに pooled analysis では, その臨床経過中に ipilimumab を投与されたことのある進行メラノーマ患者のうち, 3 年経過時点で生存している全体の 2 割の患者はその後 10 年に至るまでほとんど死亡しないという驚異的な結果が示された (12)。しかしここで注意すべきは, メラノーマはもともと免疫原性の高いがんであり, 高用量 IL-2 によってもこれときわめて酷似する結果が既に 1999 年に報告されていることである (13)。高用量 IL-2 は ipilimumab や nivolumab に比べきわめて毒性の強い治療であり, 臨床的重要性を比較できるものではないが, メラノーマにおける免疫チェックポイント阻害治療の結果をもって, 他のがん腫における効果を楽観視することはできない。一方, ぶどう膜原発メラノーマに対しては抗 PD-1 抗体, 抗 PD-L1 抗体はあまり有効でないことも示されており (14), この機序を解明することは免疫チェックポイント阻害治療の今後の開発に重要なヒントとなる可能性がある。

なお, メラノーマに対する抗 PD-1 抗体薬の耐性機序も一部明らかになった。JAK1, JAK2 の二次的遺伝子変異により腫瘍細胞内での interferon シグナル伝達が傷害されること, B2M 遺伝子の二次的変異により腫瘍細胞が MHC-I 分子を提示できなくなることが報告された

(15).

### 3.2 非小細胞肺癌 (NSCLC) における臨床知見

進行 NSCLC においても二次治療において抗 PD-1 抗体の臨床試験が行われた。プラチナ併用化学療法に耐性化した進行 NSCLC の二次治療における従来の標準的治療は docetaxel の単剤治療である。進行肺扁平上皮がんの二次治療において docetaxel と nivolumab を比較した試験 (CheckMate017) (16) では主要評価項目の OS において、nivolumab は有意に docetaxel を上回った。特筆すべきは OS や PFS の中央値の差ではなく、1 年生存率、1 年無増悪生存率の顕著な差であった。一方、約半数の患者は 3 か月以内に再増悪し 8 割の患者は 1 年以内に再増悪している。メラノーマで示されたのと同様、多くの症例には無効だが、反応を示す一部の患者においては長期に効果を示すという特徴が再現されそうな印象を与える。同様に進行非扁平上皮 NSCLC に対しても二次治療で docetaxel と nivolumab を比較する臨床試験 (CheckMate057) の結果 (17) において、扁平上皮がんほどではないものの同様の傾向が示されており、主要評価項目の OS は nivolumab が有意に勝っていたと同時に responder における長期有効性も示唆されている。これらの結果を受けて、現在日本において nivolumab が保険承認されており、別の抗 PD-1 抗体 (pembrolizumab) も近く承認されると見込まれる。現在進行 NSCLC の二次療法において nivolumab は標準治療の一つと位置づけられている。

### 3.3 その他のがん腫における臨床知見

第 III 相試験の結果を受けて、日本においては進行腎がんに対して nivolumab が保険承認され、進行頭頸部がんに対しても間もなく承認の見込みである。リンパ腫などを含め多くのがん腫での有効性が示唆されており、今後臨床応用の範囲はさらに広がると思われる。

### 4. 免疫チェックポイント阻害薬の副作用と対策

その機序から自己免疫による副作用 (免疫関連有害事象) が生じる。間質性肺炎、大腸炎 (重症例では大腸穿孔も)、肝炎、皮膚炎、筋

炎、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、甲状腺機能低下、副腎機能低下、劇症 1 型糖尿病など、いずれもまれではあるがいったん発症したら難治性の自己免疫副作用が報告されており、死亡例の報告もある。それぞれ副作用の重症度により、治療を継続するか、ステロイドを投与するか、治療を中断してステロイドを投与するか指針が発表されている。メーカーから提供される他、ESMO による position paper (18) も発表されており、これらに従った対応が必要である。しかし、上記のように全身にわたる多種多様な副作用が生じるため、腫瘍内科医、呼吸器内科医など一人の医師で対応することは現実的でない。多種多様な専門家と連携する院内態勢を構築することが重要であるが、他科専門家といえども免疫チェックポイント治療薬の最新情報に詳しいとは限らない。現在日本で nivolumab ないしは ipilimumab を処方する医師はメーカーが提供する e ラーニングを聴講することが義務づけられているが、院内の連携体制に組み込まれる専門家 (他科医師、薬剤師、看護師) もこれらを含め十分な準備をした上で協力することが重要である。

抗 PD-1 抗体による間質性肺疾患の頻度についてはメタ解析結果 (19) が報告されている。全体で 2.7% の頻度であったが、メラノーマ患者に比べて NSCLC ではやや高い傾向 (1.4~8.5%) があり特に注意が必要である。

## 5. 免疫チェックポイント阻害治療の今後の課題

### 5.1 一次治療への応用

進行メラノーマにおいては一次治療としての位置づけが確立されている。NSCLC においても一次治療としてプラチナ併用療法と抗 PD-1 抗体の比較試験が行われ、pembrolizumab においては主要評価項目の PFS および副次的評価項目の OS において優位性が示された。一方、nivolumab においては主要評価項目の PFS において優位性が示されなかった。Pembrolizumab の臨床開発では腫瘍細胞の PD-L1 高発現症例のみを対象としており、nivolumab の開発ストラテジーと大きく異なるため両者を単純に比較

することはできない。

## 5.2 併用療法

メラノーマにおいては主要評価項目である OS, PFS (co-primary endpoints) いずれにおいても nivolumab, ipilimumab 単独よりも併用の方が優れていることが示されている (11) が, 保険承認には至っていない。NSCLC においても一次治療における併用が試験されている他, 一次治療, 二次治療における nivolumab と殺細胞抗腫瘍薬との併用試験が実施・計画されている。一方, EGFR-TKI と抗 PD-L1 抗体との併用早期臨床試験において高率な肺障害が観察されたこと, EGFR-TKI 使用後に nivolumab を投与すると肺障害の頻度が高いことなども観察された。EGFR-TKI が肺胞上皮細胞, 肺血管内皮細胞などを傷害し, この炎症過程を免疫チェックポイント阻害薬が増強する機序が疑われており, 少なくとも一般臨床では併用を試みるべきではない。

メラノーマにおいては nivolumab と ipilimumab の投与順序も重要である可能性が示唆されている。進行メラノーマを対象とした比較第 II 相試験では, ipilimumab を先行し nivolumab にスイッチするよりもその逆の順序の方が奏効率, OS において勝っていた (20)。

## 5.3 EGFR 変異陽性 NSCLC における効果

進行 NSCLC の二次治療において nivolumab (17) ないし pembrolizumab (21) が docetaxel に勝ったことを示した試験のそれぞれの subset 解析により, EGFR 変異陽性症例では docetaxel を凌ぐ有用性が示されない可能性が示唆されている。一方 ipilimumab と nivolumab を併用すると EGFR 変異陽性例でも野生型と同等の奏効率となることも示唆されている (22)。いずれも少数例での検討結果であるため, ALK 変異陽性症例と合わせて今後の検討課題である。

## 5.4 バイオマーカー

腫瘍細胞, 腫瘍内環境細胞における PD-L1 の高発現, mutational load, 喫煙者が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として注目されているがさらなる検討が必要である。一方, 食道がん切除例 (免疫チェックポイント治

療未施行例) においては PD-L1 の発現は予後予測因子でもあることを示す報告 (23) もあり慎重な検討が必要であることを示唆する。

## 謝辞

本論文の概要は第 91 回慈大呼吸器疾患研究会 (2016 年 9 月 12 日) の特別講演にて発表した。貴重な発表の機会をいただいた秋葉直志先生 (東京慈恵会医科大学附属柏病院呼吸器外科教授), 同研究会会長の桑野和善先生 (東京慈恵会医科大学呼吸器内科教授) にこの場をお借りして深謝申し上げます。

## 文献

1. Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362:2380-2388, 2010.
2. Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11:121-128, 2010.
3. Tan DS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *J Thorac Oncol* 11:946-963, 2016.
4. Sugawara S, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol* 26:888-894, 2015.
5. Seto T, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 15:1236-1244, 2014.
6. Sharma SV, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 141:69-80, 2010.
7. Kurimoto R, et al. Drug resistance originating from a TGF-beta/FGF-2-driven epithelial-to-mesenchymal transition and its reversion in human lung adenocarcinoma cell lines harboring an EGFR mutation. *Int J Oncol* 48:1825-1836, 2016.
8. Ang YL, et al. Profile of nivolumab in the treatment of metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:3187-3195, 2016.

9. 滝口裕一. 免疫療法. 日本内科学会雑誌 103: 1330-1336, 2014.
10. Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711-723, 2010.
11. Larkin J, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 373:23-34, 2015.
12. Schadendorf D, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889-1894, 2015.
13. Atkins MB, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17:2105-2116, 1999.
14. Algazi AP, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016.
15. Zaretsky JM, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 375:819-829, 2016.
16. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123-135, 2015.
17. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:1627-1639, 2015.
18. Champiat S, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 27:559-574, 2016.
19. Nishino M, et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016.
20. Weber JS, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:943-955, 2016.
21. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-1550, 2016.
22. Hellmann MD, et al. CheckMate 012: Safety and efficacy of first-line (1L) nivolumab (nivo; N) and ipilimumab (ipi; I) in advanced (adv) NSCLC. ASCO. Chicago; 2016. p. suppl; abstr 3001.
23. Hatogai K, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016.

**Key words:**

Immune check point inhibitor, molecular targeted therapy

## 第 91 回慈大呼吸器疾患研究会 記録

日 時：2016 年 9 月 12 日（月）18:30～20:20

会 場：東京慈恵会医科大学 1 号館 5 階講堂

製品情報紹介（18:30～18:35）——————エーザイ株式会社

開会の辞（18:35～18:40）

当番世話人 秋葉直志（東京慈恵会医科大学附属柏病院 呼吸器外科）

症例検討会（18:40～19:20）

児島 章（東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科）

画像 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 放射線医学講座）

病理 アドバイザー（東京慈恵会医科大学 病理学講座・病院病理部）

胸部 CT でスリガラス状陰影を呈した左肺腫瘍の 1 切除例

東京慈恵会医科大学 呼吸器外科<sup>1)</sup>

東京慈恵会医科大学 病院病理部<sup>2)</sup>

○米山果織<sup>1)</sup> 山下 誠<sup>1)</sup> 塚本 遥<sup>1)</sup>

柴崎隆正<sup>1)</sup> 森 彰平<sup>1)</sup> 浅野久敏<sup>1)</sup>

尾高 真<sup>1)</sup> 森川利昭<sup>1)</sup> 土井紀輝<sup>2)</sup>

特別講演（19:20～20:20）————座長 秋葉直志（東京慈恵会医科大学附属柏病院 呼吸器外科）

肺がんの新しい薬物療法 —免疫チェックポイント阻害薬—

千葉大学大学院医学研究院 先端化学療法学 教授

滝口裕一 先生

閉会の辞（20:20）——————桑野和善（東京慈恵会医科大学 呼吸器内科）

共催：慈大呼吸器疾患研究会，エーザイ株式会社

慈大呼吸器疾患研究会 (○印：編集委員)

- 顧問 櫻井 健司 (聖路加国際病院)  
貴島 政邑 (明治生命健康管理センター)  
岡野 弘 (総合健保多摩健康管理センター)  
米本 恭三 (東京都立保健科学大学)  
牛込新一郎 (京浜予防医学研究所)
- 会長 桑野 和善 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)  
副会長 福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科)  
会計 中山 勝敏 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)  
世話人 徳田 忠昭 (厚木市立病院 臨床検査担当)  
福田 国彦 (東京慈恵会医科大学 放射線科)  
高木 正道 (東京慈恵会医科大学柏病院 呼吸器内科)  
吉村 邦彦 (大森赤十字病院 呼吸器科)  
中森 祥隆 (三宿病院 呼吸器科)
- 秋葉 直志 (東京慈恵会医科大学柏病院 外科)  
○児島 章 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 呼吸器内科)  
増渕 正隆 (厚木市立病院 外科)  
千葉伸太郎 (愛仁会大田総合病院 耳鼻科)  
平野 純 (東京慈恵会医科大学葛飾医療センター 外科)
- 森川 利昭 (東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)  
安保 雅博 (東京慈恵会医科大学 リハビリテーション科)  
岸 一馬 (虎の門病院 呼吸器科)  
中山 勝敏 (東京慈恵会医科大学 呼吸器内科)  
原田 徹 (東京慈恵会医科大学 病院病理部)  
蝶名林直彦 (聖路加国際病院 呼吸器内科)  
尾高 真 (東京慈恵会医科大学 呼吸器外科)  
佐藤 修二 (東京慈恵会医科大学第三病院 呼吸器外科)  
齋藤 桂介 (東京慈恵会医科大学第三病院 呼吸器内科)  
池上 雅博 (東京慈恵会医科大学 病理学講座)  
鈴木 正章 (東京慈恵会医科大学 病理学講座)  
田知 本寛 (東京慈恵会医科大学 小児科)  
氏田万寿夫 (立川総合病院 放射線科)

〈事務局〉 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
東京慈恵会医科大学呼吸器内科 桑野和善気付  
慈大呼吸器疾患研究会  
e-mail : [article@jcdra.org](mailto:article@jcdra.org)