

抄 録

■ 記念講演

■ 第100回大会記念シンポジウム

EL 教育講演

LS ランチョンセミナー

SS スイーツセミナー

SP スポンサーードセミナー

■ 男女共同参画推進フォーラム

感染症学のこれまでとこれから

大曲 貴夫

国立国際医療研究センター 国際感染症センター

第二次大戦後、感染症対策は世界の多くの国々の大きな課題であった。結核対策、一般細菌による感染症対策が行われた。これにより日本は抗菌薬の開発を活性化させ、多くの抗菌薬が世界に送り出された。また結核対策は大きな成果を挙げ、これが日本における Universal Health Coverage の達成に大きく貢献した。感染症対策が社会の安定化に重要な役割を果たしてきた。

しかし1980年代頃からは感染症の問題が現象としては小さくなり、あまり扱われなくなった。抗菌薬の開発もこの頃から鈍っている。生活習慣病、がんなどへの社会的な関心が高まった時代であった。

しかし1990年頃から新たに感染症の問題が出てきた。鳥インフルエンザの問題に始まり、SARS が発生することで世界的に関心が高まった。SARS の発生により国際保健規則も改訂され、国家間の協力により感染症対策が行われるようになった。2009年には新型インフルエンザによるパンデミックが流行し、国家間協力の重要性がさらに認識された。

2014年には西アフリカにおいてエボラ出血熱が流行し、米国などで輸入例が発生したことをうけてWHOにより国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態と認定された。それまでアフリカの国々で限定的に起こる風土病と認識されていたエボラ出血熱が世界的に拡散したことは大きな衝撃をもって捉えられた。またこれ以降、このような感染症危機に対応出来る医薬品等の研究開発に関心が高まることとなった。

そして現在は2019年末以降からCOVID-19によるパンデミックの最中にある。COVID-19は多くの感染者、死亡者を発生させただけでなく、社会全体に対する影響は極めて甚大であった。パンデミックの影響と言えば20世紀初頭のスペイン風邪の流行のことがよく語られるが、現代でも同じ問題が起こることが示された。

今後はどうなるのだろうか。感染症の危機に対するためには診断薬・治療薬・ワクチンの迅速な開発が必要ながわかった。これを可能とするための国際的な枠組みの形成が進んでいる。先進国だけでなく全ての国の市民がこれらにアクセス出来るような仕組み作りも同時に必要である。超高齢社会である日本において、甚大な数の患者が発生する新型コロナウイルス感染症やインフルエンザの医療や介護に与える影響が極めて大きいことがわかった。今後はこれらのリスクに備え、かつ発生時には対応出来るには医療介護体制、地域医療体制が構築される必要があり、こちらも国では感染症法の改正や地域医療計画の改定等の形で議論がはじまっている。また更に広い意味で、感染症の脅威に強くかつ感染症の脅威下でも人間らしい生活をしながら社会生活を維持できるようなインフラ作りも進んでいくと思われる。

第100回大会記念シンポジウム

「これまでとこれから」～アレルギー・免疫・炎症学術部会～

岩永 賢司

近畿大学病院 総合医学教育研修センター

日本では、今や国民病と呼ばれるアレルギー性鼻炎の罹患率上昇に見られるように、アレルギー疾患患者が増加し、新たな免疫・炎症性疾患も発見されている。

アレルギー・免疫・炎症の分野において、様々な基礎研究によりそれらのメカニズムが解明されてきた。とりわけ、1966（昭和41）年に石坂博士ご夫妻によるIgEの発見は、アレルギー・免疫の研究発展に多大な貢献をなし、抗IgE抗体製剤が2009（平成21）年から臨床応用され、難治性喘息に有効性を示すに至っている。

1990年代初頭には、喘息の病態が、好酸球を主体とする慢性気道炎症であることが判明した。1993年に発表された日本のアレルギー疾患ガイドラインには、喘息は単なる気道の可逆的閉塞ではなく、気道の慢性炎症であるが故、抗炎症治療（吸入ステロイド薬）の必要性が示されるようになった。その後、吸入ステロイド薬が第一選択薬になり、長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、長時間作用型抗コリン薬なども加わって、多くの喘息コントロールは長期に渡り可能になった。喘息増悪による救急受診や入院、喘息死も激減したのである。しかしながら、これらの治療を行い、コントロールを不良にさせる因子に対処しても病状の安定しない難治性喘息が存在する。近年、ILC2（グループ2自然リンパ球）が発見され、獲得免疫のみならず自然免疫も喘息に関与することが判明し、難治性喘息のメカニズムとして注目されている。また、Th2、ILC2、好酸球などの関与する2型炎症が喘息の炎症メカニズムとされるが、2型炎症の関与に乏しい喘息も存在すると考えられており、今後の研究の進展が期待される。

喘息の慢性気道炎症における分子生物学的な解明により、前述の抗IgE抗体のほか、好酸球をターゲットとした抗IL-5抗体・抗IL-5受容体 α 抗体、さらには抗IL-4受容体 α 抗体、抗TSLP抗体が開発され、臨床応用されている。これらは難治性喘息に対して用いられるが、薬剤選択における確立したバイオマーカーがなく、高価な薬剤だけに今後の研究が期待される。

喘息は患者ごとに多様な背景・病態を有する疾患である。今後の基礎研究、ファノタイプ・エンドタイプ分類研究の発展により、喘息の個別化治療、精密治療が促進されることが予測される。

第100回大会記念シンポジウム

COPD これまでとこれから ガイドラインの変遷に見える病態理解の深化

室 繁郎

奈良県立医科大学呼吸器内科学講座

COPDの疾患概念は、1950年台頃から様々な変遷を経て確立されてきた。日本においては、1995年に日本胸部疾患学会から“慢性閉塞性肺疾患・気管支喘息の診断と治療指針”が当時の日本胸部疾患学会から発行され、1999年には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”の初版が刊行され、2022年に第6版が発表されるに至っている。海外においても、それぞれの国の実情に合わせたガイドラインが発表されているが、世界的な共通標準ドキュメントとしては、2001年にWHO（世界保健機構）とNHLBI（米国心臓、肺、血液研究所）の共同プロジェクトとして発表されたGOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）のレポートがある。GOLDの初版において、COPDは閉塞性換気障害を来す疾患と定義され、その本態は慢性の気道炎症であるとされ、原因として長期の喫煙を中心とした障害性因子の長期吸引が強調された。このころは、長時間作用型気管支拡張薬が相継いで上市されたこともあり、COPDが“治療反応性の乏しい”neglected diseaseから、“treatable and preventable”（2006GOLD report）へと変化していった時代でもあった。一方で、閉塞性換気障害に注目することは診断基準の統一に貢献し、種々のデータ集積・知見の発信に大いに貢献した一方で、閉塞性換気障害の重症度はCOPDの症状や増悪、予後といった重要アウトカムと関連がさほど強くないことも指摘された。これらの知見の集積とともに、COPDを全身性疾患と捉えること、症状、QoLといった患者報告型アウトカムの診療における重要性、各種の合併症・併存症・サルコペニア・フレイル等々がCOPDの双方向的に強く関連していること、呼吸リハビリテーションの重要性の認識が進んでいった。薬剤治療においては、長時間作用性吸入気管支拡張薬（LABDs）の開発に伴い、症状の緩和・QoLの向上、増悪の抑制を通じて、近年では生命予後を改善することも示唆する結果が報告されるに至っている。しかしながら、LABDsとクラスの異なる薬剤の開発は活発ではなく、COPDはいまだに基本的には進行性の疾患である。超高齢化社会を迎え、COPDの社会的な負荷は今後も多大であると想定され、異なったクラスの薬剤開発や、新規治療の開発が待たれる。

第100回大会記念シンポジウム

肺がん薬物療法のこれまでとこれから

高山 浩一

京都府立医科大学 大学院医学研究科 内科学呼吸器内科分野

過去30年余りにおける肺がん薬物療法の長足の進歩は異論のないところでしょう。1987年に医師になった私はその発展の過程を実際に目の当たりにしながら医師人生を歩んできました。本講演では年代を追って肺がん薬物療法の進歩を私の実感を交えてお話しします。

私が医師になった当時の肺がん診療は今から振り返ると悲惨な状況でした。1984年にシスプラチンが上市されて医療の現場にも期待感はありませんでしたが、制吐剤がステロイドとプリンペランしかない状況でシスプラチンを使えばどうなるか容易に想像がつくと思います。一方、化学療法による生存期間は6ヵ月程度で効果を実感できる患者は少数でした。このような厳しい状況を背景に肺がん診療に熱意を持つ多くの医師により臨床研究が盛んに行われるようになりました。1990年代に入ってシスプラチンに匹敵する第三世代と呼ばれる新規細胞障害性抗がん剤が多数開発され、肺がん治療への関心が高まりました。タキサン系薬剤や代謝拮抗剤などさまざまな作用機序をもつ薬剤が上市され、プラチナ製剤との併用による臨床試験がたくさん行われました。その結果、生存期間は1年を少し超えるところまで延長しましたが、それ以上のブレイクスルーは得られず1990年代後半は閉塞感に覆われつつあったように思います。

2000年代に入ってエポックメイキングなイベントは何と言っても分子標的薬の登場でしょう。2002年に世界に先駆けてイレッサが日本で承認され、その劇的な効果を実感することになりました。ドラッグラグが叫ばれる現在では考えにくいですが、当時はイレッサを求めて海外から患者が来日していた時代です。さらに、臨床研究からコンパニオン診断の重要性が明らかとなり、新たなドライバー遺伝子の発見と阻害薬の創薬、そして現在のがんゲノム医療へと続く流れはトランスレーショナルリサーチの必要性を決定づけ、進歩するがん研究の象徴となりました。2015年には免疫チェックポイント阻害剤が登場し、今や同剤なくして肺がん治療は考えられない時代です。また最近ではがん特異的抗体と細胞障害性抗がん剤の複合体が盛んに開発されています。一度は下火になった免疫療法や抗体治療が研究の積み重ねで新たな治療法としてよみがえる様をみていると無駄な研究などないのだとあらためて感じています。

治療法の進歩により実際に肺がん患者の生命予後は著しく改善しました。しかし、長期生存できる患者は一部であり、副作用のコントロールも決して十分とは言えません。私も今の治療に満足している訳ではないですが、昔に比べたら・・・と考えてしまう自分がいるのも事実です。古来、新たな時代を作るのは「今」に不満を抱き、明確な「未来」を描ける人たちです。最先端の治療を当たり前に実施している若い先生方にこそ、現状に満足することなく肺がん治療の新たな地平を開いて欲しいと願っています。

第100回大会記念シンポジウム

これまでとこれから 細胞分子学術部会

佐藤 篤靖

京都大学 医学研究科 呼吸器内科学

近年の科学技術の発展は著しく、遺伝子編集やiPS細胞などの技術も瞬く間に商業ベースで一般化された。また、インターネットの発展に伴いクラウドデータベースにはシングルセル解析や次世代RNAseqの膨大な情報が論文発表と共に掲載され、バイオインフォマティクスを用いる情報処理能力が必要な時代となった。情報は多次元であり、解析手法も専門的知識を求められ、多くの研究者がサイエンスとの距離を感じざるを得ない状況である。我が国においては、このような新しい技術に対応できる人材の育成と、特に医学研究への取り込みは世界と比して大きく遅れており、予算額も含めて危機的な状況である。アカデミアの基礎医学研究は規模と予算が縮小傾向にあり、高度なサイエンスが求められる時代において世界とギャップを生じ、拡大し始めている。

一方で新規治療の発展は科学技術の進歩が大きく寄与しており、免疫学分野を中心に市場に多くの薬剤が登場した。現在も世界の薬剤開発競争は熾烈であるが、呼吸器分野の開発状況はシーズに乏しく世界的に盛んとはいえない状況である。呼吸器分野での問題点は検体を得ることが困難であり、細胞実験に用いる細胞が限定され、疾患モデル動物も理想的ではないことが挙げられる。このような厳しい状況下においても、世界の研究者は新しい技術を用いて各疾患の病態解析を行い、新しい知見が蓄積されてきた。しかしながら科学の発見が、我々の知る積み上げてきた医学知識や臨床経験と必ずしも一致するものではなく、一部の側面を詳細に説明していることを理解すべきであり、キーワードが独り歩きする状況は望ましくはない。臨床と研究の両方を行う事で成立する理解があり、細胞分子学術部会の役割として学会員への情報提供を準備中である。

当日は、呼吸器分野に求められる今後の研究方向性や、細胞分子学術部会で企画する学会活動をお話する。

第100回大会記念シンポジウム

「これまでとこれから」 呼吸管理学会

山内 基雄

奈良県立医科大学 呼吸器内科学講座

呼吸管理は急性期呼吸管理と慢性期呼吸管理に分けることができるが、今回は慢性期呼吸管理にフォーカスを当てて、『慢性期呼吸管理のこれまでとこれから』をお話する予定である。

慢性期呼吸管理は、なにも呼吸器疾患に限ったものではなく、様々な診療科疾患に起因した呼吸障害に対して必要とされる。脳神経内科疾患、循環器内科疾患、内分泌内科疾患、さらには小児神経疾患から成人呼吸管理へのトランジションなど、多岐にわたる診療科疾患の慢性期呼吸管理が実臨床で実施されているにもかかわらず、必ずしも呼吸器内科医がこれらの慢性期呼吸管理のイニシアティブをとっているとは限らない現状がある。

また、慢性期呼吸管理には24時間必要な管理と夜間睡眠中のみ必要な管理とがある。NPPVやCPAPなどの非侵襲的換気（NIV）を用いた呼吸管理は睡眠中の使用から導入されることが多い。睡眠時無呼吸症候群に対するCPAP療法は、その認知度の広がりから呼吸器内科医以外の診療科医から処方されることが多くなったが、CPAPアドヒアランスは50%程度でありCPAPアドヒアランスの改善に向けた課題が残る。その中で、本邦でも最近CPAP不忍受患者に対する新規治療である植込み型舌下神経刺激療法が導入された。ここ最近、新規薬物療法を加え睡眠時無呼吸症候群に対する新規治療の開発がにわかに盛んになっているのである。

以上の現状を総括しながら、これまでとこれからの呼吸管理に対する情報を共有し、ディスカッションできればと考えている。

クライオ生検指針

-安全にクライオ生検を行うために-

西井 洋一

松阪市民病院 呼吸器センター

気管支鏡は呼吸器疾患の診断において、幅広く活用され、間質性肺炎や肺癌診断に有用であり安全性が高いとされている。しかしながら、間質性肺炎の組織型を決定するためには通常の気管支鏡による肺生検では採取できる肺胞数が限られており、有用性は低い。また、原発性肺癌の治療は肺癌組織の遺伝子、免疫療法など個別化医療の様相を呈し、量、質的評価に耐えうる採取が必要となっており、従来の肺生検では困難と報告されている。

これらの問題を解決すべく、従来の経気管支肺生検よりも大きな検体を採取し得る方法として、クライオ生検が用いられるようになってきている。クライオ生検は大きな検体を採取できるという利点がある一方で、出血、気胸のリスクが高いことが知られており、経験の浅い医師が安易に行う検査ではない。日本国内では2017年に薬事承認を得てクライオ生検を導入した、あるいは導入を検討している医療機関は急激に増加している。安全にクライオ生検を施行するために2019年に本ワーキンググループが立ち上げられたが、海外のデータを含め十分な臨床試験、データがある状況ではなく、臨床試験のデータのみを評価してガイドラインを作ることは困難な状況である。そこで、海外の臨床試験、ガイドラインを踏まえつつ、日本の医療機関の環境に合わせた適切な使用方法について『クライオ生検指針』を報告した。2021年でリユースタイプのクライオプローブは販売が終了し、現在は新規で導入する施設はシングルユースタイプとなるため、本年指針は第1.1版を報告した。

びまん性肺疾患、肺野末梢病変（主に肺癌NGS検査）など対象、目的、施設体制の違いにより生検の凍結時間、採取個数、出血、気胸の合併症やその対応策が変化すると考えられ、当ワーキンググループ内、パブリックコメントでも議論の中心となり、本邦の指針の特徴でもある。本講演において指針の作成の経緯を踏まえ、内容について解説する。

小型肺癌に対する区域切除は新たな標準治療となりうるのか？

中嶋 隆

大阪市立総合医療センター 呼吸器外科

1980年代後半から小型非小細胞肺癌に関する研究が進み、病理学的非浸潤癌の存在が明らかになるとともに、画像診断技術の進歩によりHigh resolution CTでのすりガラス陰影と腫瘍全体径の比(Consolidation Tumor Ratio: C/T比)と病理学的浸潤度が関連することがわかってきた。また標準治療は長らく肺葉切除とリンパ節郭清であったが、1990年代から肺葉を温存する縮小手術に関する複数の後ろ向き研究によりその可能性が示唆され始めた。

これらの知見に基づき、2cm以下の肺野末梢非小細胞肺癌において、CT比:0.25以下の非/微小浸潤癌に対しては肺部分切除の妥当性を検討する検証的非ランダム化試験のJCOG0804/WJOG4507Lが、またCT比:0.25以上の小型浸潤癌に対しては肺区域切除の肺葉切除に対する全生存における非劣勢を検証するJCOG0802/WJOG4607Lが行われた。

JCOG0804/WJOG4507Lは2018年に結果が公表され、5年無再発生存割合は97.5%と良好な局所制御が報告された。

また、JCOG0802/WJOG4607Lは2009年から試験開始。1106例が登録され、2021年にその結果が公表され、全生存期間で肺葉切除に対する区域切除の非劣勢のみならず優越性まで示される結果となった。一方事前設定したFEV1を用いた区域切除の低侵襲性は示すことはできず、また区域切除の局所再発は肺葉切除の約2倍だった。しかし区域切除群では、局所再発に対する外科的再切除が積極的に行われたこと、第2癌に対してより積極的な治療が行われ他癌死より少なかったことが、全生存期間で優越性が得られた要因であることが示唆された。

一方同時期に北米の研究グループ(CALGB)でも2cm以下小型末梢非小細胞肺癌に対する肺葉切除に対する縮小手術(部分切除と区域切除)の無再発生存期間での非劣勢を検証する比較第III相試験(CALGB140503)が行われ、縮小手術の非劣勢を証明する結果が本夏に公表された。

これらの結果から、2cm以下の末梢非小細胞肺癌に対する今後の標準治療はCT比0.25以下のものに対しては、部分切除を、またCT比0.25以上のものに対しては区域切除が標準治療と考えられ、次期肺癌診療ガイドラインの改定においてもより強い推奨度で記載がなされる予定である。

しかしこれらの結果を一般診療で広めていくための問題は多い。肺を可能な限り温存することは重要であることは示されたが、区域切除を選択することで増加する局所再発に対する救済治療としての再切除が一般診療として広く普及できるのか、またほぼ同じ対象で部分切除を許容したCALGB試験の結果とどのようにすり合わせてゆくのか、これらの試験の副次解析を行い議論続けることは今後も必要であると考えられる。

COPD 患者における身体活動性とセデンタリー行動

南方 良章

国立病院機構和歌山病院 呼吸器内科

COPD 患者では、息切れのため身体活動性は低下しており、フレイルの悪循環に陥ることで健康寿命ならびに生命予後が短縮する。この悪循環を断ち切るには、身体活動性を評価し、維持・向上させることが重要である。本邦のガイドラインにおいても、身体活動性の向上と維持は重要な管理目標のひとつとして掲げられている。それにもかかわらず、身体活動性はその評価法、COPD 患者での特徴、有効な介入方法など、確立されていない点が山積されている。

身体活動性に対する患者の自己評価は、客観的測定結果に比べ過大評価の傾向があり、しかも医療者の評価は患者の自己評価より更に過大評価する傾向にある。したがって、医療者は患者の身体活動性低下状態を把握し、可能なら歩数計や加速度計等を用いた客観的評価を考慮する必要がある。COPD の身体活動性は健常者より有意に低下しているが、呼吸困難感、運動耐容能、呼吸機能、就業状態、年齢、心機能、不安感などの関連が示唆される。さらに脊柱起立筋の筋肉量やアイリシン、GDF-11（成長分化因子-11）等のマイオカインの関与も本邦から報告されている。身体活動性の向上には患者個々の病態に応じた活動目標値の提供が重要である。我々は、重回帰式を用いて COPD 患者の歩数標準値の予測式を作成し、さらに、現状の歩数と算出された標準値から患者個々の歩数目標値の設定方法を考案した。この目標値を COPD 患者に提供し、身体活動性向上に活用いただけることを期待する。

一方、覚醒時のエネルギー消費量が ≤ 1.5 METs の活動（主に座位やリクライニング状態）をセデンタリー行動と呼び、その重要性が近年注目されている。座位時間の長い一般住民では、短い人に比べ1.24倍死亡のリスクが高くなることがメタ解析で示されている。特に日本人は、諸外国に比べ座位時間は長く、逆に歩数は多いことが報告されており、座りがちの活動者（sedentary exercisers）に分類される傾向がある。COPD 患者においては、 ≥ 3.0 METs の活動時間で補正後でも、セデンタリー時間の長い患者では短い患者より有意に予後は不良で、セデンタリー時間は身体活動性とは独立した COPD 死亡の危険因子であることが示されている。COPD 患者では健常者より明らかに日中のセデンタリー時間は長く、特にテレビ視聴に費やしていることが多い。これに対し、座位時間を1日30分減少させること、あるいは座位が30分持続した場合には一度座位を中断する（立ち上がる）こと等が有用な可能性がある。気管支拡張薬でもセデンタリー時間短縮、身体活動性向上が期待でき、薬物療法の併用はもちろん重要である。

COPD の身体活動性向上のための非薬物療法として、座位時間の短縮あるいは中断と歩数の増加（Remove sedentary, Move COPD）という介入戦略が今後重要になると考えられる。

ハイフローセラピー（HFNC）の現状と今後の期待

富井 啓介

神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科

ハイフローセラピー（以下HFNC）は2015年FratらによるFLORALI研究以降わが国でも急速に普及した。当初ネーザルハイフロー（英語のNasal High Flowは商品名）の名称で呼ばれたが、呼吸器学会および呼吸ケア・リハビリテーション学会では2017年「酸素療法マニュアル」出版時に、文献での使用頻度が最も高く、また主要ジャーナルが採用しているということで、名称としては「高流量鼻カニュラ（HFNC: High Flow Nasal Cannula）」を採用した。ただし診療報酬算定上は「ハイフローセラピー」の名称が使用されている。これまでにない高流量ガスを鼻腔から直接体内に投与して障害を起こさない理由は、高性能加温加湿器および加温回路によって体内に流入するガスの相対湿度を100%まで上げられ、気道粘膜の保護と同時に粘液線毛系の機能亢進がもたらされているためである。

HFNCが急性1型呼吸不全に対して有利なのは、高流量ガス流入に伴う呼気抵抗がわずかながら呼気時気道内陽圧をもたらし、それによって肺泡リクルートメント効果によりガス交換能が改善すること、解剖学的死腔のウォッシュアウトにより換気効率が改善すること、それらによって呼吸仕事量の減少および吸気努力の減少が得られ、ひいては経肺圧軽減による肺保護作用がもたらされることによると考えられる。通常酸素療法と比較して挿管率やICU死亡率の低下が認められ、ERSガイドラインでも急性1型呼吸不全において強い推奨となっている。

HFNCは高流量酸素投与デバイスのひとつであり、患者の呼吸状態に関わらず一定濃度の酸素投与が可能であり、慢性2型呼吸不全患者の炭酸ガス貯留リスクを減らすことができる。さらに死腔のウォッシュアウトによる肺泡換気量増加でPaCO₂の減少、分時換気量や呼吸努力・仕事量の減少がもたらされる。そのため夜間睡眠中にHFNCを使用すると呼吸や睡眠の安定化とともに呼吸筋の休息が可能であり、その結果日中のHFNC非使用時でもPaCO₂低下がえられると考えられる。また長期間在宅で使用することで、2型呼吸不全を伴う重症COPDの増悪頻度が減ることが日本人のRCTで示されており、今春より在宅HFNCが保険承認された。

HFNCは運動時低酸素をとまなうCOPDやIPFの運動療法中に併用することで、運動耐容能が改善することが示されており、今後はリハビリ分野での使用も期待される。また酸素化改善、呼吸困難軽減などに加えて気道の加湿、経口摂取や会話の維持など使用中の患者のQOLも高く、呼吸不全終末期の緩和ケアとしても有用と考えられる。

EGFR遺伝子変異陽性肺癌における術後補助療法の変遷

金田 裕靖

大阪公立大学大学院医学研究科 臨床腫瘍学

肺癌術後化学療法に大きな変革が起こっている。分子標的治療薬と免疫チェックポイント阻害薬の適応が拡大した。周術期治療でも個別化医療が導入されたことになる。進行・再発非小細胞肺癌の治療成績は、分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬の登場で飛躍的に向上しているが、切除肺癌でこれらの薬剤は再発時にのみ使用可能となり、切除症例において恩恵は限られていた。

術後補助化学療法は、1990年代あたりから臨床試験が開始され、2000年代に術後補助化学療法に関する大規模試験結果が発表され、病理病期IB-III A期の非小細胞肺癌の5年生存率がシスプラチン併用療法により約5%向上される事が示された。その後、分子標的治療薬や癌免疫補助療法剤の上乗せを検証した臨床試験が行われたが結果を示すことはできなかった。2017年以降、EGFR遺伝子変異陽性を有する切除肺癌に対してEGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の効果を検証した第III相試験が現在まで複数実施されている[RADIANT試験、SELECT試験、EVAN試験、BR.19試験、CTONG1103試験、CTONG1104試験（ADJUVANT）、IMPACT試験（WJOG6410）、ADAURA試験]。プラセボや細胞障害性抗がん剤と比較して無病生存期間（DFS）延長効果を示したが、現時点で全生存期間（OS）の延長を示した試験結果は示されていない。

ADAURA試験は、FLAURA試験で有効性を認めた集団、EGFR遺伝子感受性変異（exon19 delまたはL858R）を有する、病理病期IB-III A期の非小細胞肺癌術後患者を対象にオシメルチニブ3年間内服による有効性をプラセボ比較で検証した国際共同第III相試験である。主要評価項目は病理病期II-III A期症例における主治医評価によるDFSである。中間解析で、オシメルチニブ群のDFSが統計学的有意に延長した（Wu YL, et al. N Engl J Med, 383 (18), 1711, 2020）。その後の解析において、術後化学療法の有無別のDFS、病理病期別のDFS、病理病期II-III A期の生存期間や中枢神経再発までのDFS結果が報告されている。中枢神経再発までのDFS延長効果を含め、小さいhazard ratioが示され、臨床的に意義のある結果が出た一方、術後補助化学療法の意義である全生存期間への影響はまだ解析中である（5年生存率までは副次評価項目）。安全性においては、進行期で使用されるオシメルチニブのデータであるFLAURA試験の有害事象と同様の有害事象であり、新たに出現した有害事象はなかった。しかし、術後オシメルチニブの投与を受ける根治の可能性を秘める患者において重篤な有害事象は注意をしなければならない。

現時点における根治切除を受けたEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌の集学的治療によるオシメルチニブの有効性、安全性、臨床的意義、問題点などを解説し、これらを共有したい。

EGFR陽性肺癌治療のup to dateとSDM

立原 素子

神戸大学大学院医学系研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野

ドライバー遺伝子変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の薬物治療は分子標的薬の登場により大きな変貌を遂げてきた。適切な分子標的薬の使用と薬物療法により5年の生存も期待される。なかでも、EGFR遺伝子変異は2004年に発見されてからすでに18年経つが、その治療へのあくなき探求と進化は止まらない。現在、EGFR陽性進行NSCLCの初回治療として5剤のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）と、エルロチニブ＋ラムシルマブ（RELAYレジメン）を含めた他の薬剤との併用療法が3つある。FLAURA試験で、オシメルチニブは第1世代EGFR-TKIよりも有意に生存期間（OS）延長を示し、その高い効果と忍容性から、本邦でも最も使用されている。しかし、クリニカルエクセプションとして、遺伝子変異サブタイプ別の治療効果と耐性後の治療があげられる。L858Rに対するEGFR-TKI単剤の効果はどのTKIにおいてもDel19と比較して劣る。このL858Rに対する治療効果を改善できる一つの戦略がRELAYレジメンかと思われる。さらにRELAYレジメンにおいてはT790Mが検出されうれば、オシメルチニブを使用することも可能である。できるだけEGFR-TKIの使用期間を長くすること、これがEGFR陽性肺癌においてOSを延長できるポイントである。同時に、EGFR-TKIを長く使用するためには、適切に有害事象をマネジメントすることがキーとなる。一方、オシメルチニブ耐性後およびT790M陰性NSCLCに対する実臨床での治療は、化学療法以外まだない現状にある。このような中、目の前の患者に対しどの治療選択を行うのか。選ぶのは患者である。患者一人一人、治療に対する期待や望むことは違う。患者にとって価値あるアウトカムを得るために、複数ある治療レジメンからshared decision making（SDM）で治療を選択すること、それが今、望まれるがん治療と考える。本セミナーでは、EGFR陽性肺癌治療のup to date、RELAYレジメン、SDMについてお話しし、EGFR陽性肺癌の治療について皆さんと共に考えたい。

肺癌周術期における免疫チェックポイント阻害薬の諸問題

藤本 大智

和歌山県立医科大学附属病院 呼吸器内科・腫瘍内科

非小細胞肺癌に対する周術期薬物療法の臨床開発として、対象となる病期や術前／術後など複雑な選択肢があること、追加しなくても治癒する患者が治療対象に含まれることが大きな問題点として挙げられる。この現状に対し、近年様々なアプローチが試されているが、中でも一番大きな進歩は免疫チェックポイント阻害薬使用である。

肺癌治療において免疫チェックポイント阻害薬（ICI）であるPD-1/PD-L1阻害薬はめまぐるしいスピードで肺癌薬物療法を塗り替えている。非小細胞肺癌における免疫チェックポイント阻害薬の使用は化学放射線療法後のデュアルマブ維持療法を除けば現状では進行期に対するものに限定されていたが、切除可能非小細胞肺癌におけるICIを使用した周術期治療戦略としても国際第三相試験においてポジティブな結果が複数示されている。中でも、IMpower010試験の結果から、本邦においても2022年5月にPD-L1陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）におけるアテゾリズマブの術後補助療法への適応拡大が承認された。以上より、当然のことながら術後周術期治療として今後多くの患者に対しての導入が期待される。

しかしながら、上述の臨床試験がポジティブであることには異論はないが、対象となる病期など患者背景が不均一なことに加え、進行期でバイオマーカーであるPD-L1を中心としたサブセット解釈問題など使用において加味しなければならない問題点がある。

本講演では周術期におけるICI使用の臨床試験データをIMpower010試験の結果も含めてまとめ、実地臨床の使用にあたり議論となる点についての個人的見解について概説する。

使用経験から学ぶ免疫チェックポイント阻害薬の有害事象マネジメント**林 秀敏**

近畿大学医学部 内科学教室腫瘍内科部門

近年のがん治療の変化をもたらした免疫チェックポイント阻害薬は我々臨床医に新たな課題を与えている。それは免疫を介した自己免疫疾患様の有害事象、いわゆる免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）の発現とその対応である。

そして有害事象マネジメントにおいて、医師のみならず看護師、薬剤師等も含めたチームでの関わりが重要であることは言うまでもない。ただ、irAEの特徴と問題点として①発生頻度が少ないため、実際に目にする機会が無いもしくはまれな事象もある②種類が多岐にわたる③自己免疫疾患に対するがん関連医療従事者の理解不足、などが挙げられ、これらのことはirAEに対するマネジメントが分子標的治療薬に対するチームマネジメントと異なったアプローチが必要であることを示唆するが、どの様に関わるかは不明瞭なところがある。

今回irAEマネジメントに関して、自施設の症例経験を踏まえてTIPsを中心に紹介することでirAEを疑似体験してもらう。加えて単一臓器に限らない全身性irAEについても自験例を提示し、免疫チェックポイント阻害薬に関わることが多い医師、メディカルスタッフを中心としたチーム（imNET）における、当院での取り組みなど紹介する。

リアルワールドデータを用いた呼吸器内科臨床研究**康永 秀生**

東京大学大学院医学研究科 臨床疫学・経済学

リアルワールドデータ (real-world data) とは、日常の実臨床から恒常的に生成される患者等データの総称であり、保険データベース (administrative claims data)、診療録データ (electronic medical records)、疾患レジストリー (disease registry) などがある。近年、全国規模の多施設リアルワールドデータを用いた臨床研究が隆盛している。リアルワールドデータを用いた研究から得られるエビデンスをリアルワールドエビデンス (real-world evidence) という。

本講演では、まずリアルワールドデータの概要を説明し、臨床研究におけるランダム化比較試験とリアルワールドデータを用いた観察研究の違いについて解説する。リアルワールドデータの利点として、(i) 疾患の疫学的データを把握できる、(ii) 薬だけでなく手術・処置など様々な治療について検討可能である、(iii) 臨床試験では分からない実臨床における治療効果を明らかにできる、(iv) 薬剤の費用効果分析などにも応用可能であるなどが挙げられる。一方リアルワールドデータの欠点として、(i) 適応による交絡 (confounding by indication) を十分に調整しきれない、(ii) 対照集団のデータが得られにくい、などが挙げられる。

次に、リアルワールドデータを用いた呼吸器内科関連の臨床研究について、以下の実例を紹介する。

- (1) 入院患者における薬物誘発性間質性肺疾患のリスク
- (2) 特発性肺線維症患者におけるピルフェニドン投与歴と術後重症呼吸器合併症の関連
- (3) II-III A 期非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法としての経口フルオロウラシルとビンOREL
ビン+シスプラチンの比較
- (4) イリノテカンによる化学療法の忍容性に対する半夏瀉心湯の効果
- (5) 多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症の院内死亡に関連する要因

咯血と気管支動脈塞栓術Cutting Edge 2022 -我が国のDPCデータベース研究を中心に

石川 秀雄

えいしん会岸和田リハビリテーション病院 咯血・肺循環センター

我が国は咯血先進国である。その根拠は4つある。2017年以降の咯血関連の査読英語論文数がトップ（17% 22/140）であること、すでに4大ハイボリュームセンターがあり、咯血治療施設のセンター化が始まりつつあること、咯血で入院した患者の8.4%に気管支動脈塞栓術が実施されていること、世界唯一の新世代コイル（Hydrogel coil）を有する企業が国内にあること、などである。

とりわけ東京大学康永研究室から生まれた3本のDPCデータベース研究（2019、2020、2021）は、そのprimary outcomeの重要性のみならず、我が国の咯血診療の実態を詳細に示す記述疫学的研究としても極めて興味深い豊かな内容となっており、その意味での先行研究としては2015年のフランスの疫学研究1本が存在するのみであり、日仏の咯血診療の実態の共通点と差異もまた非常に面白い。疾病構造がかなり異なる彼我の、咯血入院患者の院内死亡率は約10%、年間咯血入院患者数はフランスが2万人弱、我が国が推定2万-10万人と、いずれも意外に高い数値かつ奇妙に一致しているのである。またBAE実施率は、日仏米で8.4、2.4、2.1%となっている。ちなみにフランスは、気管支動脈塞栓術のパイオニア、Remy先生の国である。

2022春には、CIRSE（欧州心血管IVR学会）から、世界で初めて気管支動脈塞栓術のガイドラインが出た。このガイドラインには康永研究室と我々の脊髄梗塞についての共同研究（2021、Radiology）をはじめとした当院の3本の論文が引用されている。日本呼吸器内視鏡学会でも咯血ハイボリュームセンターのひとつ神奈川県立循環器呼吸器病センターの丹羽崇先生を座長とする咯血の包括的なガイドライン作成を目指したワーキンググループが昨年立ち上げられた。

いま咯血研究は熱い。その最新の实態を20分で簡潔に解説する。

ドライバー遺伝子変異陽性NSCLC：EGFRから稀少変異までを、よりよく知る**赤松 弘朗**

和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科

2000年代におけるEGFR阻害剤の治療開発を嚆矢として、進行期非小細胞肺癌（NSCLC）の薬物療法は細分化・個別化が急速に進んだ。この原動力となったのが「ドライバー」と総称される複数の強力な遺伝子変異を効率的に検出する検査実施体制の構築である。2022年現在、目の前の患者を進行期NSCLCと診断した場合、次世代シーケンサーなどによる包括的な遺伝子変異検査と免疫組織化学染色によるPD-L1発現を行う事がガイドラインでも推奨されている。これらバイオマーカー検査の結果、患者は大まかに1) ドライバー遺伝子変異陽性、2) ドライバー遺伝子変異陰性・PD-L1発現 $\geq$ 50%、3) ドライバー遺伝子変異陰性・PD-L1発現 $<$ 50%のいずれかに分けられ治療選択がなされる。

ドライバー変異は各々の頻度は1-数%のものが多い一方で、これらをひとまとめに「何らかのドライバー変異を有するもの」とした場合は40-50%がこれに当てはまる可能性があるため、効率よく・診断後の早い段階で変異を同定することが肝要になる。また、一口にドライバー遺伝子変異陽性といっても、EGFR・ALK・ROS1・BRAF・MET・KRAS・RETそれぞれでは患者背景や使用可能な薬剤、あるいは免疫チェックポイント阻害剤に対する反応性などが異なっており、こうした差異を把握しておくことも重要である。例えば最近ソトラシブが使用可能となったKRAS G12Cは欧米人に比してアジア人で頻度が少ないことが知られており、他の多くのドライバー変異より喫煙者が多い事も特徴的である。また、KRAS G12CではEGFRやALK陽性例と異なり、免疫チェックポイント阻害剤が単独でも治療選択肢となる事が指摘されている。さらに最近では阻害剤に耐性となった症例の再生検あるいはリキッドバイオプシーをもとに耐性機序を明らかにし、これに基づいて新規分子標的薬・抗体薬物複合体などを臨床開発することも盛んである。

本講演ではこうしたドライバー変異陽性例の臨床状況や治療について、いくつかの実例も示しながら概説させていただく。

肺扁平上皮癌に対する化学療法の役割**竹安 優貴**

関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科講座

非小細胞肺癌の薬物療法は、近年様々な薬剤が開発及び臨床導入され大きく進歩した。しかし、非扁平上皮癌と比較して薬物療法の進歩はやや停滞している。それは薬剤が限られていることに加え、喫煙歴を有する高齢男性に多いことから心血管疾患や間質性肺疾患などの様々な臓器障害の合併が治療の制限に起因している。

進行非小細胞肺癌では、扁平上皮癌とそれ以外の非扁平上皮癌で治療体系が分けられ、それは、ペメトレキセドとベバシズマブの薬剤登場によるものであった。さらには、非扁平上皮癌の約半数で認められるEGFR遺伝子変異などのドライバー遺伝子異常は、扁平上皮癌では頻度が少なく、また遺伝子異常があったとしてもその効果は非扁平上皮癌と比べると劣る。現状、扁平上皮癌はキナーゼ阻害剤の恩恵はほとんどなく、肺癌ガイドラインにおけるドライバー遺伝子異常陰性例としての治療選択となることがほとんどである。そのため、PD-L1 TPSによって抗PD-1/PD-L1抗体単剤・複合免疫療法あるいは細胞障害性抗癌剤との併用療法が標準的治療として推奨されている。

一方、扁平上皮癌に適応のある分子標的治療薬として抗体製剤（VEGFR2抗体：ラムシルマブ、EGFR抗体ネシツムマブ）が細胞障害性抗癌薬と併用する形で承認されている。ラムシルマブはドセタキセルとの2剤併用療法で、ネシツムマブはシスプラチン＋ゲムシタビンとの3剤併用療法で用いられ、肺癌診療ガイドラインでも推奨されている。

本講演ではこれまでの肺扁平上皮癌における薬物療法の変遷をレビューして、将来展望を含めて概説する。

続発性難治性気胸への治療戦略 ―ユニタルクの知見含め―**金田浩由紀**

関西医科大学総合医療センター 呼吸器外科

気胸は胸腔内に空気が貯留する現象であり、内因性のものを自然気胸とし、原発性含めいずれかの肺基礎疾患から二次的に生じた肺瘻を原因とする。気胸は古くから知られていたが、当初は原因が結核であると信じられていた。自然気胸の頻度は比較的高く、原発性では一般的に予後は良好であるが、続発性では時に致死的であり、緊急性も高いことも多い。気胸の治療目的は、呼吸障害の改善、エアーリークの停止、再発の防止、となる。初期診療として、安静経過観察、胸腔穿刺、胸腔ドレナージを適応し、リークが持続する場合や再発の防止目的に手術、胸膜癒着術、気管支鏡下気管支塞栓術、などを検討する。

気胸の治療に使う診療材料としてユニタルク[®]や気管支充填材EWS[®]があるが、その適応には続発性難治性気胸という用語が使われている。国内では日本気胸・嚢胞性肺疾患学会からガイドラインが出ているものの難治性気胸としての定義はないが、初期診療にて軽快しない場合と再発した場合が該当すると考えてよいであろう。これらは手術の適応でもあるが、低肺機能などにより手術適応が無い場合には、非手術治療が適用される。

胸膜癒着術の癒着剤にはOK-432（ピシバニール[®]）、テトラサイクリン系（ミノサイクリン[®]）、タルク末など、様々なものが使われてきたが、国内では長い間正式に薬事承認された薬剤がなかった。2022年3月にユニタルク[®]が、外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸を薬事承認の追加適応とされた。追加承認に至った国内第Ⅱ相臨床試験では、注入後30日以内に82%でドレーン抜去が可能であり、主な副作用は疼痛、発熱、CRP増加、などであったことが報告されている。

発表では、続発性難治性気胸に関する最近の報告の他、自施設でのユニタルク[®]使用症例、COVID-19に続発した気胸に対するEWS[®]使用症例、院外での気胸による死亡症例、等を供覧し、話題を提供したい。

COPD患者に併存するフレイル・サルコペニアに対する新たな治療アプローチ ～漢方薬治療の可能性～

大林 浩幸

東濃中央クリニック

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は呼吸器系疾患の範疇を越え、全身性炎症疾患の一部として捉え、生活習慣病をはじめ様々な併存症が生じる。中でもフレイル・サルコペニアは重要な併存症にもかかわらず、見過ごされることがしばしばある。COPD患者では、健常人に比べ、大腿四頭筋の筋生検の結果から、疲労に強い特徴があるⅠ型筋線維（遅筋）が低下し、ミトコンドリアは少なく疲労しやすい特性を持つⅡ型筋線維（速筋）増加するなどの筋線維の比率が変化し、筋細胞内ミトコンドリア量や酵素活性の低下を認め、よりフレイル・サルコペニアに陥りやすくなる。COPD患者に生じるフレイル・サルコペニアは、身体活動性のさらなる低下やQOLの悪化、栄養障害も生じ、呼吸機能低下と共に更なるCOPD増悪に繋がる負のスパイラルを形成する。フレイル・サルコペニアへの治療介入は、現時点では呼吸リハビリテーションが最も有効な治療法である。しかし、COPD患者の多くが受診するプライマリーケア領域では、スタッフや設備等の医療資源が充実していない場合も多く、十分な呼吸リハビリテーションが実施できる施設が限られ、新たな治療アプローチが望まれている。

人參養榮湯は、古来より疲労倦怠や食欲不振などに用いられてきた漢方薬である。高齢者の人參養榮湯使用実態調査では、要介護リスクの割合を減少させた。フレイル・プレフレイル病態のCOPD患者を対象とした非盲検無作為化効果研究では、人參養榮湯投与群は非投与対照群と比較し、食欲および抑うつ症状にて有意な改善が報告されている。

本講演では、当院COPD患者を対象とした人參養榮湯投与による臨床結果の一部を紹介し、COPDに併存するフレイル・サルコペニアに対する、人參養榮湯の有効性を示し、同剤による治療アプローチの有用性を検討する。

オプジーボ・ヤーボイは本当にヤーバイのか？

田宮 基裕

大阪国際がんセンター 呼吸器内科

進行期非小細胞肺癌に対する一次治療として、Nivolumab+Ipilimumab（免疫併用療法）±化学療法が標準治療の一つとなった。Nivolumab + Ipilimumab の4年 follow-up データが報告され、生存延長における免疫併用療法の重要性が示された。また、ESMO2022において、Pembrolizumab + 抗がん剤治療の5年 follow-up データで、ICIへ抗がん剤治療を上乗せしても長期生存には寄与しない可能性があることが報告された。このため、免疫併用療法の長期生存への寄与への期待がますます高まってきているところである。

一方、免疫併用療法は免疫単剤療法と比べ、副作用の頻度も高く、より重篤なものが出現することが報告されている。実際に使用していても、ICI単独では考えにくい頻度の免疫関連有害事象を経験し、そのマネジメントが免疫併用療法を行う上で重要である。当院の使用経験から、マネジメントの注意点について考察するとともに、免疫複合療法の使い所についても考察する。

これからのALK陽性NSCLC薬物療法を考える

里内美弥子

兵庫県立がんセンター 呼吸器内科

ALK融合遺伝子陽性の肺癌は、非小細胞肺癌のうち3%から5%を占めるとされている。2007年にALKの融合遺伝子が発見され、この希少遺伝子に対する複数のALK阻害剤が開発され、それぞれに臨床試験での効果が示されてきた。現在本邦ではALK阻害薬としてアレクチニブ、ブリグチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ、クリゾチニブが使用可能であり、臨床試験のUp-date結果などから中央値で60ヶ月を超えるような長期生存が期待できる疾患となっている。1次治療においては、アレクチニブやブリグチニブ、またロルラチニブが1次治療の主な選択肢となっている。肺癌診療ガイドラインでは1次治療のALK-TKI治療後においては初回治療にて使用していないALK阻害剤が提案されており、プラチナ併用化学療法等もふくめ選択肢になるが、2次治療における各薬剤同士の比較試験が無いためその使い分けやシークエンスについては議論の多いところである。ドライバー遺伝子陽性の肺癌は脳転移を認めることが多く、ALK陽性NSCLCの治療においても脳転移を制御しながら治療を継続することが求められており、上記一次治療での第III相試験でも脳転移例への効果、脳転移の奏効率などが報告されている。またALK阻害剤に対する耐性遺伝子は比較的多く報告されており、それぞれの阻害剤の耐性変異なども治療シークエンスを考える際の参考情報となる。本セミナーでは各薬剤の効果や安全性、また副作用に対する実際のマネージメントについての紹介を交えながら各ALK阻害剤の位置づけや期待される役割、今後の治療の展望について考える機会としたい。