

# 2019 年度

未来がん医療プロフェッショナル養成プラン事業

ゲノム医療者養成コース

緩和ケア医療者養成コース

がん化学療法特論（基礎と臨床）

臨床腫瘍薬学特論

## 事業報告書

東京薬科大学

## 目次

はじめに	1
2019年度東京薬科大学がんプロ事業概要	2
がんプロシラバス	3
2019年度臨床腫瘍薬学特論講義内容	7
2019年度臨床腫瘍薬学特論 Up to Date 特別補講講義内容	8
杏林大学医学部付属病院 薬剤部 畔蒜 祐一郎 先生 「深在性真菌症に対する個別化治療」	9
新潟薬科大学薬学部薬品分析化学研究室准教授 中川 沙織先生 「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」	17
東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学教室教授 降幡 知巳先生 「これまでとこれからのがんゲノム医療」	23
東京薬科大学大学院薬学研究科免疫学教室教授 大野 尚仁先生 「がんゲノムと免疫療法」	35
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室准教授 平田 尚人先生 「薬剤師による Cardio-Oncology の実践①」	52
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室准教授 平田 尚人先生 「薬剤師による Cardio-Oncology の実践②」	62
羽島市市民病院薬事部主幹 西村 英尚 先生 「糖尿病とがん罹患リスク」	75

## はじめに

「未来がん医療プロフェッショナル養成プラン」は3年目の活動が修了いたします。事業3年目となる2019年度は、薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コースに、「臨床腫瘍薬学特論」という講座を新規開講いたしました。本講座はゲノム医療者養成コース推奨講義と緩和ケア医療者養成コース推奨講義から構成され、2019年度は6月より随時、本学教員や多彩な外部講師を招聘し、がんゲノム医療における基礎医学の領域や、がん緩和ケアの領域に特化した人材育成を実施して参りました。「臨床腫瘍薬学特論」は、昨年引き続き遠隔地会議誌システムを使用することで、本学と連携大学や地域基幹病院を結び、講師や受講者の負担を軽減する取り組みを積極的に行っております。さらに、本年度は講義数を全年度比20%増とし、駒澤女子大学看護学部との連携によるがん看護領域の補填、長野県立こども病院との連携による稀少がん領域の補填を行うとともに、新たに循環器腫瘍学領域の講義を追加することで、eラーニング用プログラムの強化を計ってまいりました。その方法が功を奏し、第1回目から第18回目までの講義では博士課程大学院生19名、学部生70名、医師9名（うちサテライト受講者9名）、薬剤師87名（うちサテライト受講者39名）、看護師1名（うちサテライト受講者1名）、放射線技師1名（うちサテライト受講者1名）、事務職1名（うちサテライト受講者1名）のべ157名（うちサテライト受講者51名）の受講者を、さらに進歩の著しいがん医療に対応すべきUp to Date特別補講3講を開講しのべ22名の受講者を、それぞれ得ることができました。

本事業の教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想は、ゲノム医療者養成コースではがん専門薬剤師、大学教員を、緩和ケア医療者養成コースでは緩和薬物療法認定薬剤師、緩和ケアに特化した薬剤師を想定しており、次年度以降のさらなる発展が期待されるところです。

2020年3月

東京薬科大学薬学部 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン事業  
主担当教授・がん指導薬剤師 下枝 貞彦

## 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン 東京薬科大学 事業進捗概要



### 本事業終了後の達成目標

#### ゲノム医療者養成コース修了者

- 本学基礎系教室で得られた知見を基礎研究者と協働し、臨床現場で応用できる薬剤師として活躍できる知識や技術を修得させる。
- 薬学的見地から臨床現場で得られたクリニカルクエストをリサーチクエストに組換え、基礎系教室にて自らが探索研究を行い解決できる能力を有することで、プレジションメディシンが実践できる薬剤師育成を目指す。

#### 緩和ケア医療者養成コース修了者

- 緩和ケア領域での薬物療法に精通した人材として、緩和ケア領域における適切な薬物療法を普及させるため臨床現場で後進の指導を行う。
- 入院から在宅療法に至るシームレスな緩和ケア薬物療法を担える薬剤師育成を目指す。



### 教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想

#### ゲノム医療者養成コース

- **がん専門薬剤師**
- **大学教員**

#### 緩和ケア医療者養成コース

- **緩和薬物療法認定薬剤師等**
- **緩和ケアに特化した薬剤師**
- **緩和ケア分野認定看護師**
- **がん化学療法看護分野認定看護師**
- **癌性疼痛看護分野認定看護師**
- **乳がん看護分野認定看護師**
- **がん放射線療法分野認定看護師**
- **専門作業療法士（がん分野）**
- **がん病態栄養専門管理栄養士**



### 事業工程計画

	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和2年度	令和3年度
ゲノム医療者養成コース	受け入れ準備	新規受入れ：2名（薬剤師）	→	→	→
緩和ケア医療者養成コース	受け入れ準備	大学院新規受入れ：2名（薬剤師） インテンシブ新規受入れ：5名（薬剤師4名、その他医療職1名）	→	→	→
事業のアウトプット		学内シンポジウム・セミナーの開催数：1回、参加予定人数50名	→	国内学会発表3回、予定発表者人数5名	→



### 教育プログラム・コースの受入目標人数

#### ゲノム医療者養成コース

確定  
調整中

対象者	H29年度	H30年度	R元年度	R2年度	R3年度	計
大学院生	0	2	3	2	2	9
インテンシブ	—	—	—	—	—	0
計	0	2	3	2	2	9

#### 緩和ケア医療者養成コース

対象者	H29年度	H30年度	R元年度	R2年度	R3年度	計
大学院生	0	2	3	2	2	9
インテンシブ	0	5	5	5	5	20
計	0	7	8	7	7	29

甲信越・東北地域における緩和薬物療法認定薬剤師、がん専門薬剤師を計5名養成することを目指す



### 2019年度 臨床腫瘍薬学特論の特徴

- 講義数の増加  
全年度比20%増
- **がん看護領域の補填**  
駒澤女子大学看護学部との連携
- **稀少がん領域の補填**  
長野県立こども病院との連携
- **緩和ケア領域の補填**  
循環器腫瘍学領域を追加
- **ゲノム医療領域の補填**  
個別化薬物治療学領域を追加
- **eラーニング用プログラムの強化**

# がんプロシラバス

種別:緩和ケア医療者養成コース(大学院・インテンシブ)・ゲノム医療者養成コース(大学院)

科目名:臨床腫瘍薬学特論

(Advanced Topics in Pharmaceutical Oncology)

注) この講義は東京薬科大学講義室から、関連施設への遠隔ライブ配信も併せて行う予定です。

## 1. 担当教員

科目担当責任教員:

下枝 貞彦 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

科目担当教員:(講義順)

畔蒜 祐一郎 杏林大学医学部附属病院 薬剤部

中川 沙織 新潟薬科大学薬学部 薬品分析化学研究室 准教授

降幡 知巳 東京薬科大学大学院薬学研究科 個別化薬物治療学教室 教授

山田 祐司 医療法人愛和会愛和病院 院長

萬谷 摩美子 医療法人愛和会愛和病院 薬局長

杉本 修康 株式会社わかば企業価値向上室 室長

大野 尚仁 東京薬科大学大学院薬学研究科 免疫学教室 教授

奥井 良子 駒沢女子大学看護学部 成人看護学 准教授

堀 勝幸 長野県立こども病院 薬剤部長

小口 真実 長野県立こども病院 薬剤部 薬局長補佐

平野 俊彦 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 教授

下枝 貞彦 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

杉浦 宗敏 東京薬科大学大学院薬学研究科 医薬品安全管理学教室 教授

平田 尚人 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授

佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

吉国 健司 地域医療機能推進機構(JCHO) 九州病院薬剤部

## 2. 主な講義場所

東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室

\*:所属施設からの講義担当者による遠隔講義を予定

## 3. 授業目的・概要等

授業目的

がん薬物療法の基礎と臨床を中心にその現状を理解すると共に、問題点や課題を克服するための対処法や、今後の研究に関する考え方を修得する。

#### 概要

緩和ケア分野では、がん薬物療法の支持療法としての緩和ケアを理解し、最新のがん薬物療法における知見を踏まえた緩和ケアを実践するための講義を行う。特に、様々な年齢(小児、AYA 世代、高齢者など)、場面(在宅、緩和ケア病棟、外来、就労環境など)における緩和ケアについて理解し、職種横断的なマネジメントを行うことを理解する。

一方、ゲノム医療分野では、トランスレーショナルリサーチの現場で基礎研究者と協働できるよう、プレジジョンメディシンの実践において、ゲノム診断の結果を適切に解釈し治療に反映することのできる能力や、患者・家族に対して適切な情報提供を行い、治療を継続できるための能力を養う。

#### 4. 授業の到達目標

がん緩和ケアやがんゲノム医療の実際とその科学的基盤について説明できる。

がん緩和ケアやがんゲノム医療における職種横断的なマネジメントについて概説できる。

#### 5. 授業の方法

講義形式による。

#### 6. 授業内容(講義内容については仮題、調整中)

令和元年 6 月 7 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

畔蒜 祐一郎 「深在性真菌症に対する個別化治療」

令和元年 6 月 14 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

中川 沙織 「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」

令和元年 6 月 21 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

降幡 知巳 「これまでとこれからのがんゲノム医療」

令和元年 7 月 5 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

山田 祐司 「緩和ケアにおける訪問診療の実際」

令和元年 7 月 12 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

萬谷 摩美子 「緩和ケアにおける薬学的アプローチ」

令和元年 7 月 19 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

杉本 修康 「緩和医療における訪問薬剤管理指導と地域包括ケア」

令和元年 9 月 13 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

大野 尚仁 「がんゲノムと免疫療法」

令和元年 9 月 20 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

奥井 良子 「緩和ケアにおける看護師の役割」

令和元年 9 月 27 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

堀 勝幸 「小児がん患者に対する感染制御」

令和元年 10 月 4 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

小口 真実 「小児がん患者に対する薬学的アプローチ」

令和元年 11 月 18 日(月)19 時 50 分～21 時 10 分

平野 俊彦 「がん化学療法の基礎:特徴と問題点」

令和元年 11 月 19 日(火)19 時 50 分～21 時 10 分

平野 俊彦 「がん化学療法の臨床薬理学と時間薬理学」

令和元年 11 月 20 日(水) 19 時 50 分～21 時 10 分

下枝 貞彦 「がん専門薬剤師による支持療法」

令和元年 11 月 21 日(木)19 時 50 分～21 時 10 分

杉浦 宗敏 「がん化学療法と緩和医療」

令和元年 12 月 6 日(金) 18 時 30 分～20 時 00 分

平田 尚人 「薬剤師による Cardio-Oncology の実践①」

令和元年 12 月 13 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

平田 尚人 「薬剤師による Cardio-Oncology の実践②」

令和 2 年 1 月 10 日(金)18 時 30 分～20 時 00 分

佐瀬 一洋 「Cardio-Oncology の基礎と臨床」

令和2年1月31日(金)18時30分～20時00分

吉国 健司 「がんサバイバーに対する心臓リハビリテーション」

7. 成績評価の方法

出席状況とレポートまたは小テストによって評価する。

8. 準備学習などについての具体的な指示

総合基礎および抗がん剤薬理学概論 I、II で取り扱った内容について、復習をしておくことが望ましい。

9. 参考書

講義によってプリント等を配布する場合がある。筆記用具のみ持参。

10. 履修上の注意事項

11. オフィスアワー

毎週金曜日午後 14:00～16:00

科目責任者: 下枝貞彦 東京薬科大学臨床薬剤学教授室(東京薬科大学医療薬学研究棟2階)

12. 備考

診療ガイドラインの改定や新薬の発売状況、社会的環境の変化などに応じ、特別補講を行うことがある。



# 東京薬科大学大学院薬学研究科 薬学専攻博士課程 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース

## 令和元年度 臨床腫瘍薬学特論

会場：東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室ほか（日程により変更）



JR中央線「豊田駅」南口下車、スクールバス8分  
京王線「平山城址公園駅」下車 バス約8分または徒歩約18分  
京王相模原線「京王堀之内駅」下車、バス約8分

### 参加申込お問合先

192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1  
東京薬科大学薬学部 臨床薬剤学教室 下枝 貞彦  
TEL・FAX 042-676-6697 shimoeda@toyaku.ac.jp

令和元年6月7日（金）18時30分～20時00分

杏林大学医学部附属病院 薬剤部

畔蒜 祐一郎 先生

「深在性真菌症に対する個別化治療」

令和元年6月14日（金）18時30分～20時00分

新潟薬科大学薬学部 薬品分析化学研究室 准教授

中川 沙織 先生

「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」

令和元年6月21日（金）18時30分～20時00分

東京薬科大学大学院薬学研究科

個別化薬物治療学教室 教授

降幡 知巳 先生

「これまでとこれからのがんゲノム医療」

令和元年7月5日（金）18時30分～20時00分

医療法人愛和会愛和病院 院長

山田 祐司 先生

「緩和ケアにおける訪問診療の実際」

令和元年7月12日（金）18時30分～20時00分

医療法人愛和会愛和病院 薬局長

萬谷 摩美子 先生

「緩和ケアにおける薬学的アプローチ」

令和元年7月19日（金）18時30分～20時00分

株式会社わかば企業価値向上室 室長

杉本 修康 先生

「緩和医療における訪問薬剤管理指導と地域包括ケア」

令和元年9月13日（金）18時30分～20時00分

東京薬科大学大学院薬学研究科 免疫学教室 教授

大野 尚仁 先生

「がんゲノムと免疫療法」

令和元年9月20日（金）18時30分～20時00分

駒沢女子大学看護学部 成人看護学 准教授

奥井 良子 先生

「緩和ケアにおける看護師の役割」

令和元年9月27日（金）18時30分～20時00分

長野県立こども病院 薬剤部長

堀 勝幸 先生

「小児がん患者に対する感染制御」

令和元年10月4日（金）18時30分～20時00分

長野県立こども病院 薬剤部 薬局長補佐

小口 真実 先生

「小児がん患者に対する薬学的アプローチ」

令和元年11月18日（月）19時50分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 教授

平野 俊彦 先生

「がん化学療法の基礎：特徴と問題点」

令和元年11月19日（火）19時50分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 教授

平野 俊彦 先生

「がん化学療法の臨床薬理学と時間薬理学」

令和元年11月20日（水）19時50分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 教授

下枝 貞彦 先生

「がん専門薬剤師による支持療法」

令和元年11月21日（木）19時50分～21時10分

東京薬科大学大学院薬学研究科

医薬品安全管理学教室 教授

杉浦 宗敏 先生

「がん化学療法と緩和医療」

令和元年12月6日（金）18時30分～20時00分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授

平田 尚人 先生

「薬剤師によるCardio-Oncologyの実践」

令和元年12月13日（金）18時30分～20時00分

東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 准教授

平田 尚人 先生

「薬剤師によるCardio-Oncologyの実践」

令和2年1月10日（金）18時30分～20時00分

順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

佐瀬 一洋 先生

「Cardio-Oncologyの基礎と臨床」

令和2年1月31日（金）18時30分～20時00分

地域医療機能推進機構（JCHO）九州病院薬剤部

吉国 健司 先生

「がんサバイバーに対する心臓リハビリテーション」

# 東京薬科大学大学院薬学研究科 薬学専攻博士課程 未来がん医療プロフェッショナル養成プラン

ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース

## 令和元年度 臨床腫瘍薬学特論 Up to Date 補講

会場：東京薬科大学医療薬学研究棟3階講義室ほか（日程により変更）



- JR中央線「豊田駅」南口下車、スクールバス8分
- 京王線「平山城址公園駅」下車  
バス約8分または徒歩約18分
- 京王相模原線「京王堀之内駅」下車、  
バス約8分

令和2年1月16日（木） 18時30分～20時00分

東京農業大学

農学部バイオセラピー学科 動物介在療法学研究室 教授

太田 光明 先生

「動物介在療法と緩和ケア」

令和2年1月24日（金） 18時30分～20時00分

羽島市市民病院

薬事部 主幹

西村 英尚 先生

「糖尿病とがん罹患リスク」

令和2年2月10日（月） 18時30分～20時00分

聖路加国際病院

薬剤部 アシスタントマネージャ

高山 慎司 先生

「第3期がん対策基本法における薬剤師の臨床実践」



臨床腫瘍薬学特論 通常講義今後の予定

令和2年1月31日（金）18時30分～20時00分

地域医療機能推進機構（JCHO）九州病院薬剤部

吉国 健司 先生

「がんサバイバーに対する心臓リハビリテーション」

全ての講義は遠隔地会議システム  
によりリアルタイム配信されます

参加申し込み・お問い合わせ先

〒192-0392

東京都八王子市堀之内1432-1

東京薬科大学薬学部 臨床薬剤学教室 下枝 貞彦

TEL・FAX 042-676-6697 shimoeda@toyaku.ac.jp

# 臨床腫瘍薬学特論

## 深在性真菌症に対する個別化治療

2019年6月7日

杏林大学医学部付属病院 薬剤部

血液内科病棟

畔蒜 祐一郎



## 杏林大学医学部付属病院の紹介



### 【本日の講義内容】

血液内科病棟薬剤師業務

化学療法と副作用対策

深在性真菌症の診断・予防・治療

### 【業務内容】

調剤室業務 (内服薬, 注射薬の調剤・監査)

化学療法室業務 (抗がん剤の調製・監査)

病棟薬剤師業務

緩和ケアチーム関連業務

### 【病棟薬剤師の業務】

入院患者の内服薬, 注射薬の監査

相互作用の確認

医師への疑義照会, 処方の変更

麻薬, 向精神薬等の適切な管理

医師, 看護師からの問い合わせ対応

服薬指導 (内服薬, 外用薬, 注射薬, サプリメント,

食生活, 生活習慣など)

### 【血液内科領域】

白血病 (急性・慢性骨髄性, 急性・慢性リンパ性)

貧血 (鉄欠乏性, 巨赤芽球性, 再生不良性,  
自己免疫性溶血性等)

血小板減少性紫斑病 (特発性: ITP, 血栓性: TTP)

播種性血管内凝固症候群 (DIC)

血友病

骨髄異形成症候群 (MDS)

多発性骨髄腫 (MM)

リンパ腫 (ホジキン: HL, 非ホジキン: NHL)

## 【血液内科病棟】

第3病棟3階 (3-3)



病床数: 44床

大部屋: 10部屋 (1部屋4床)

(うち2部屋: 無菌室(陽圧))

個室: 4室

風呂: 2室 (ユニット, リフト)

デイルーム: 1部屋

14日目後に最もWBCが低下すること  
手洗い、うがい、マスクの着用等の  
感染症対策を行うこと  
38℃以上の発熱等の感染症症状が  
現れた場合は退院処方でも処方される抗  
生物質(レボフロキサシン等)を内服する

- **白血球の減少** (投与後7~14日より発現、約1週間で回復する)
  - 血液検査で白血球の値をチェックします。
  - 抵抗力が弱くなるので、感染予防のため**マスク着用やうがい・手洗いを**してください。
  - また、白血球の値によっては**白血球の増強を促進する薬剤 (G-CSF 剤)** や発熱が認められた場合等、**抗生物質**を投与します。
  - 88℃以上の発熱が見られた場合は、医師に相談してください。
- **貧血(赤血球・ヘモグロビンの減少)、血小板の減少**
  - (投与後7~14日より発現、約1週間で回復する)
  - 血液検査でヘモグロビン・血小板の値をチェックします。重症の場合は**成分輸血**を行います。
  - 貧血: 息切れ・ふらつき・めまい・倦怠感が強い場合は医師に相談してください。
  - 血小板: 鼻血・歯茎からの出血・皮下出血・血尿・血便などが見られた場合は、医師に相談してください。
- **嘔吐**
  - 投与を中止することで、元に戻ります。(投与後14日以降)

治療終了後にまた生えてくる  
ウィッグ等で対処できる  
ウィッグの性能が向上している  
脱毛時は使用に適した帽子がある  
脱毛は概ね1週間~続く  
その際、頭皮のかゆみ、違和感等が  
現れる場合があり、1週間程度で治まる  
脱毛が起こっている時も洗髪を行い、  
頭皮を清潔に保つ  
刺激の少ないシャンプー・リンスを  
使用する

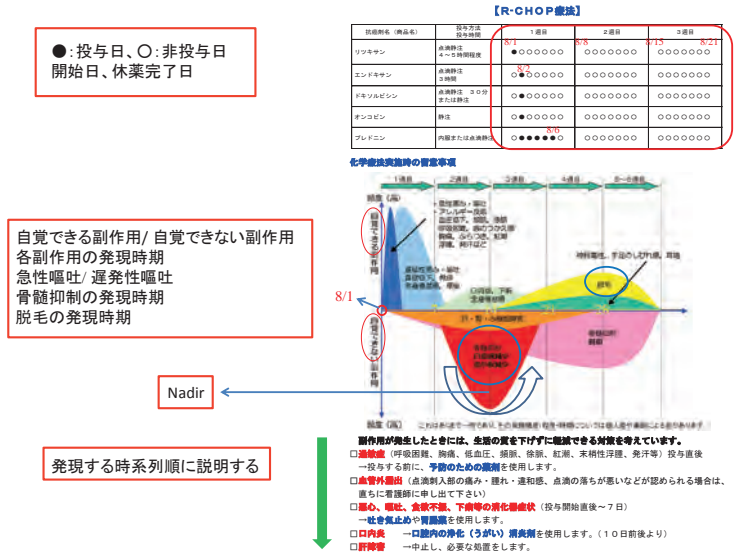
- 【リツキサン】
- **インフュージョン・リアクション** 発熱・悪寒・頭痛・発疹・全身倦怠感など
- 【オンコビン】
- **末梢神経障害・筋力低下(しびれなど)** →投与量・投与回数に依存して出現しやすくなります。
- **骨髄抑制** →投与量・投与回数に依存して出現しやすくなります。
- **腰痛・疼痛性腸閉塞** →**下剤**などを使用します。(投与後3~10日後より)
- 【ドキシソルビシン】
- **心臓毒性** →中止し、必要な処置をします。(繰り返し投与することによる)
- **泌尿器障害** →尿の混濁・尿の量減少などが見られた場合は、医師に相談してください。
- 【エンドキサン】
- **出血性膀胱炎** →まれに起こることがあります。初期症状として血尿が起こります。
- 【ブレドニゾン】
- **高血糖** □ **高尿酸** □ **ムーンフェイス** □ **骨髄抑制** □ **胃潰瘍** □ **しゃっくり** □ **不眠**

## 【リツキサン® (リツキシマブ)】

インフュージョンリアクション予防の為、リツキサン®投与前に、アセトアミノフェン、  
レスタミン®を内服する  
インフュージョンリアクション発現時はリツキサン®の投与を一時中断し、  
ソル・コーテフ® (ヒドロコルチゾン) 等のステロイドを投与する  
症状改善後にリツキサン®を再開する

## 【オンコビン® (ビンクリスチン)】

末梢神経障害発現時はリリカ®(プレガリン)、サインバルタ®(デュロキセチン)  
等の投与を行う  
末梢神経障害により、日常生活に支障をきたす場合は、オンコビン®の減量、  
中止を検討する



患者氏名: ○○ 様

投与日時: 1日目 8月1日, 2日目 8月2日

【R-CHOP療法】投与スケジュール

投与日時	点滴時間	投与薬剤	薬効
1日目 8月1日	10:00-22:30	生理食塩液 500ml	水分、電解質を補う点滴です。
	17:00-	生理食塩液 全量675ml + <b>リツキサン 675 mg</b>	分子標的薬の点滴です。
2日目 8月2日	10:00-16:00	ソルデム3A 500ml	水分、電解質を補う点滴です。
	11:00-11:30	生理食塩液 100ml + グラニセトロン 3mg	吐き気を予防する点滴です。
	11:30	生理食塩液 20ml + <b>オンコビン 2.0 mg</b>	抗がん剤の注射です。
	11:30-12:00	生理食塩液 100ml + <b>ドキシソルビシン 90 mg</b> (アドリアシン)	抗がん剤の点滴です。尿が赤くなる事があります。
	12:00-13:30	生理食塩液 250ml + <b>エンドキサン 1350 mg</b>	抗がん剤の点滴です。

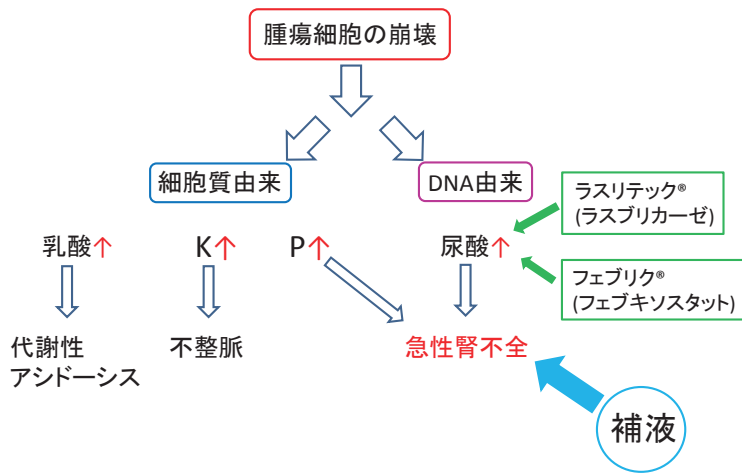
## 【ドキシソルビシン® (アドリアマイシン)】

尿が赤色になることがある  
壊死性抗癌剤の為、血管外漏出に注意する  
血管外漏出時は皮膚科コンサルト(ステロイドの局注を行う)  
心機能障害(蓄積毒性)の発現に注意(生涯投与量500mg/m<sup>2</sup>を超えないように)

## 【エンドキサン® (シクロホスファミド)】

常温で気化しやすい為、調製時は閉鎖系デバイスを用いる  
大量投与時に出血性膀胱炎予防としてウロミテキサン®(メスナ)の投与を行う

## 【腫瘍崩壊症候群(TLS)】



## 【タケプロン®(ランソプラゾール)】

プロトンポンプ阻害薬  
消化器症状の予防目的で内服する

## 【ビクロックス®(アシクロビル)】

抗ヘルペスウイルス薬  
帯状疱疹の予防目的で内服する

## 【バクタ®(ST合剤)】

抗生物質(スルファメトキサゾール・トリメトプリム)  
*Pneumocystis* 肺炎の予防目的で内服する  
血球減少等が現れた場合はバクタは中止し、ペンタミジンの吸入を行う

## 【悪心・嘔吐のリスクが高い患者】

- ・前治療での悪心・嘔吐の経験 あり > なし
- ・性別 女性 > 男性
- ・年齢 50歳以下 > 高齢者
- ・飲酒の習慣 なし > あり
- ・乗り物酔い しやすい > しにくい
- ・不安感・恐怖心 強い > 弱い
- ・同室者の悪心・嘔吐 あり > なし
- ・治療に対する前向きな姿勢 なし > あり
- ・PS (Performance Status) 不良 > 良好

Osoba D, ZB, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patient with cancer. *J Clin Oncol.* 15p.116-23.1997.

## 【薬剤別血液毒性】

一般名	商品名	白血球		好中球		
		最低値到達日	最低値からの回復日数	最低値到達日	最低値からの回復日数	
代謝拮抗剤	テガフル・ギメラシル・オチラシルカリウム	TS-1	26 (3~42)	7 (1~93)		
	ゲムシタビン	ジェムザール	17 (3~31)	7 (1~42)	19 (3~31)	7 (1~24)
	クラドリビン	ロイスタチン			15.5 (6~43)	8 (3~50)
抗がん性抗生物質	ドキシソルビシン	アドリアシン	10~14	7~10		
	ダウノルビシン	ダウノマイシン	10~14	7~10		
	アムルピシン	カルセド	13 (7~19)	5 (1~22)	14 (4~21)	5 (1~28)
	マイトマイシンC	マイトマイシン	21~28	7~14		
	アクチノマイシンD	コスメゲン	14~21			
植物アルカロイド	パクリタキセル	タキソール	11	7	13	7
	ドセタキセル	タキソテール	7~14	-		
	ピンプラスチン	エクザール	7~10	7~10		
	ビノレルビン	ナベルピン	単27(7~241) 併43(5~145)	単8(1~57) 併5(2~24)	単26(3~509) 併43(11~141)	単8(1~337) 併6(2~24)
	エトポシド	ベブシド	10~14	10~14		
	イリノテカン	カンプト	A法: 14~26 B法: 20~28 C法: 25	いずれの方法も7~10		
分子標的治療剤	ノギテカン	ハイカムチン	11	21	12	21
	リツキシマブ	リツキサン	14 (1~266)	7 (1~125)	32.5 (1~266)	10 (1~154)

## 【白血球減少に対する患者指導】

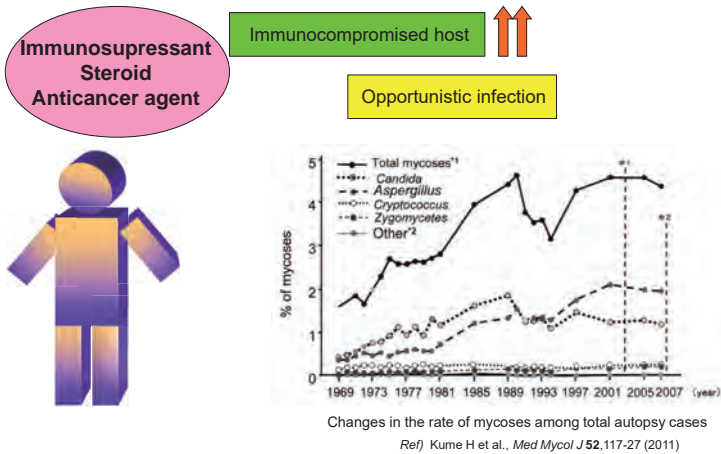
外出を過度に控えることよりも、適切な手洗いなどの対応が重要で、ご家族も含めた患者さんへの十分な説明と指導が大切です

### 感染予防のセルフケア

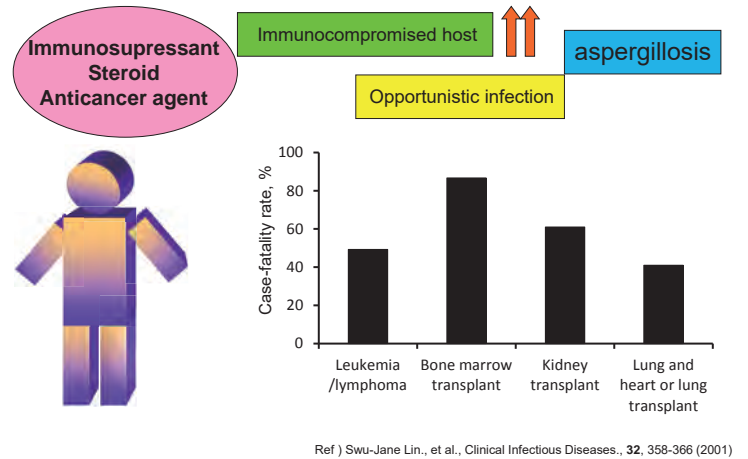
- ・手洗い：食事の前後、服薬・点眼前、帰宅後、排泄前後、掃除、ガーデニング、動物に触れた後など
- ・うがい：起床時、食事の前後、就寝前、帰宅後など
- ・マスク：外出時にはマスクを使用し、人ごみは避ける
- ・食事：バランスの良い食生活を心がける  
生肉や新鮮でない食材は避ける

## 【深在性真菌症】

## Annual trends of mycoses in Japan



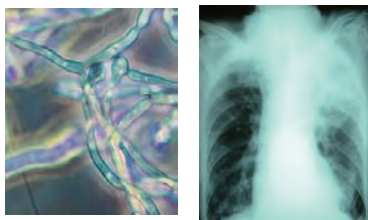
## Case-fatality rates for patients with aspergillosis



## *Aspergillus* spp.

- A. fumigatus*
- A. niger*
- A. flavus*
- A. oryzae*
- A. nidulans*
- A. terreus*

invasive aspergillosis



## 深在性真菌症の予防と治療

### 【アゾール系抗真菌薬】

ボリコナゾール

経口剤, 注射剤あり  
肝機能の確認, 血中濃度の確認  
有効真菌種: *Aspergillus* 属  
*Candida* 属, *Cryptococcus* 属

フルコナゾール, イトラコナゾール (トリアゾール系)

経口剤, 注射剤あり  
バイオアベイラビリティ・組織移行性が高い  
有効真菌種: *Candida* 属, *Cryptococcus* 属

ミコナゾール (イミダゾール系)

### 【ポリエン系抗真菌薬】

アムホテリシンB

注射剤  
リポソーム製剤化により毒性軽減, 病巣移行性向上  
腎機能の確認  
有効真菌種: *Aspergillus* 属  
*Candida* 属, *Cryptococcus* 属

## 【キャンディン系抗真菌薬】

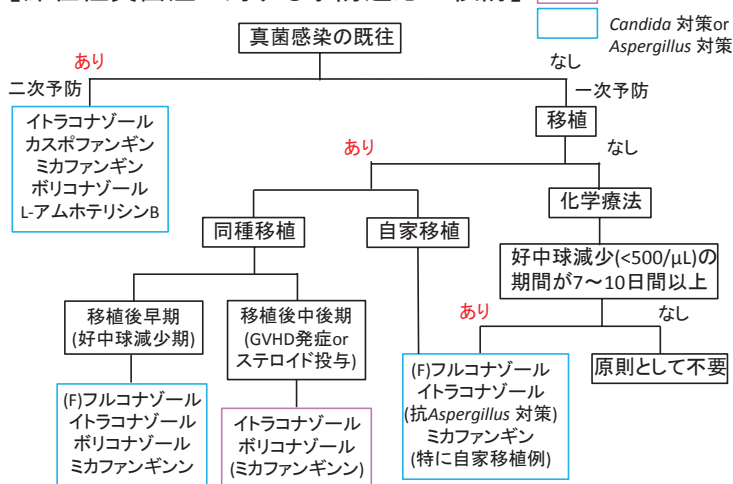
ミカファンギン, カスポファンギン

注射剤

β-1, 3-glucan合成酵素を特異的に阻害, 安全性が高い  
腎機能・肝機能低下時も減量不要

有効真菌種: *Aspergillus* 属, *Candida* 属

## 【深在性真菌症に対する予防適応の検討】



深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

## 【深在性真菌症に対する治療】

### 発熱性好中球減少症: FN (febrile neutropenia)

- 好中球数が500/μL未満、または1000/μL未満で48時間以内に500/μL未満に減少すると予測される状態で、かつ、
- 腋窩温37.5°C以上(口腔内温38°C以上)の発熱を生じた場合

結腸・直腸がん: 5.8~14.6%  
肺がん: 3.7~28%  
乳がん: 2~34%  
悪性リンパ腫: 18~48%

## 【深在性真菌症に対する治療】

### 経験的治療

広域抗菌薬不応のFNが4~7日間持続した症例に対して、抗真菌薬の投与を開始する治療戦略

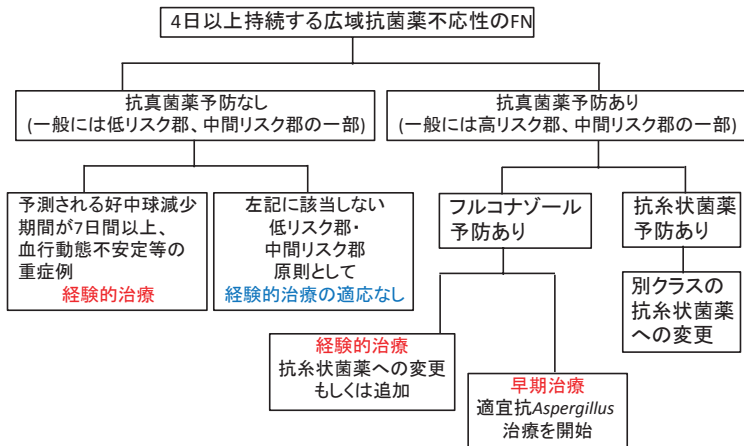
### 早期治療

広域抗菌薬不応のFNに対し、深在性真菌症を示唆する検査所見(抗原(+), β-D-glucan(+), halo sign等の画像所見)が得られた場合に予測される真菌種を標的に抗真菌薬の投与を開始する治療戦略

### 標的治療

血液培養検査等の結果から、深在性真菌症と診断された症例に対して抗真菌薬の投与を開始する治療戦略

## 【深在性真菌症に対する治療】



深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014

## 【深在性真菌症に対する治療】

### 経験的/早期治療に推奨される抗真菌薬 (予防に使用した薬剤とは異なる薬剤を用いる)

カスポファンギン 50mg/回 (loading dose: 初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注  
ミカファンギン 100~150mg/回 1日1回点滴静注  
L-アムホテリシンB 2.5mg/kg/回 1日1回点滴静注  
イトラコナゾール 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose: 200mg/回 1日2回 2日間)  
ポリコナゾール 4mg/kg/回 (loading dose: 初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注

## 【深在性真菌症に対する治療】

### 標的治療(Candida 症)

#### Candida 血症

##### 第一選択薬

カスポファンギン 50mg/回 (loading dose: 初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注  
 ミカファンギン 100~150mg/回 1日1回点滴静注  
 L-アムホテリシンB 2.5~5mg/kg/回 1日1回点滴静注

##### 第二選択薬

ボリコナゾール 3~4mg/kg/回 (loading dose: 初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注  
 イトラコナゾール 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose: 200mg/回 1日2回 2日間)  
 (F-)フルコナゾール 400mg/回 1日1回点滴静注  
 ((F-)フルコナゾールのみ loading dose: 800mg/回 1日1回 2日間)

#### 慢性播種性Candida 症

##### 第一選択薬

L-アムホテリシンB 2.5~5mg/kg/回 1日1回点滴静注  
 (F-)フルコナゾール 400mg/回 1日1回点滴静注  
 ((F-)フルコナゾールのみ loading dose: 800mg/回 1日1回 2日間)

##### 第二選択薬

カスポファンギン 50mg/回 (loading dose: 初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注  
 ミカファンギン 100mg/回 1日1回点滴静注

## 【深在性真菌症に対する治療】

### 標的治療(Aspergillus 症)

#### 第一選択薬

ボリコナゾール 4mg/kg/回 (loading dose: 初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注  
 代替薬: L-アムホテリシンB 2.5~5mg/kg/回 1日1回点滴静注

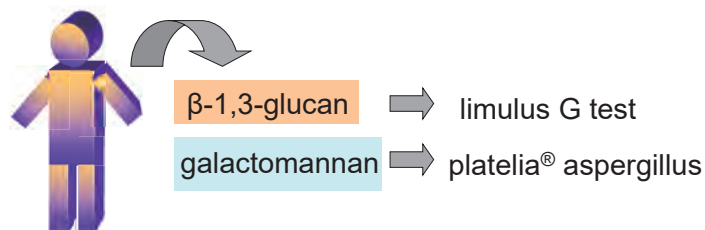
#### 第二選択薬

カスポファンギン 50mg/回 (loading dose: 初日のみ70mg/回) 1日1回点滴静注  
 ミカファンギン 100~150mg/回 1日1回点滴静注  
 イトラコナゾール 200mg/回 1日1回点滴静注 (loading dose: 200mg/回 1日2回 2日間)

## 深在性真菌症の診断

## Aspergillosis

aspergillosis



Aspergillus 培養上清可溶性多糖画分 (ASWS) の早期診断への応用と 宿主機能への影響

Aspergillus 症の薬物治療への 細胞壁多糖成分の関与

## Water soluble fraction

C. albicans 1385 → C. albicans water soluble fraction (CAWS)

#### Physicochemical property of CAWS

carbohydrate 78±6.6%  
 protein 15±6.3%  
 Mannan/Glucan ratio 6.3±1.3  
 (data from Candida albicans IFO 1385)  
 Reactive to typing sera 13b, 13, 11, 4...  
 Endotoxin contamination: ~2ng/mg

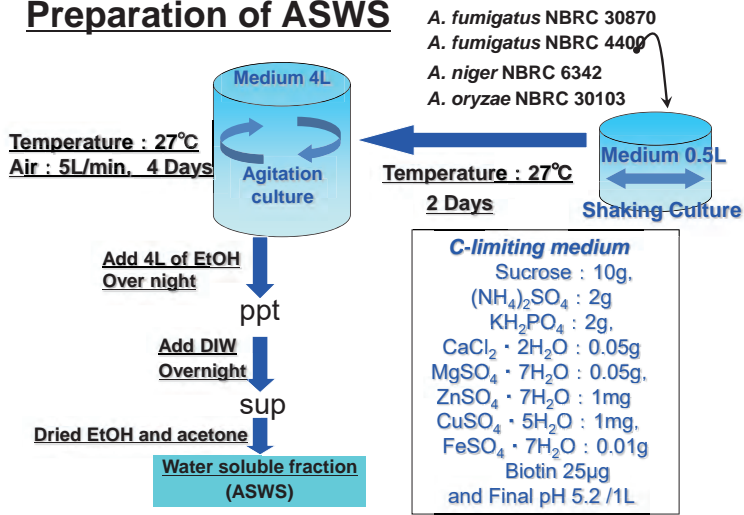
#### Lethal toxicity

Limulus factor G active

Aspergillus spp. → Aspergillus water soluble fraction? (ASWS)



# Preparation of ASWS



## Strains, culture conditions, and yield of *Aspergillus* water-soluble fraction (ASWS)

Strain	Temp (°C)	Days	Yield of mycelium (g/L)	Yield of ASWS (mg/L)
<i>A. fumigatus</i> 30870	27	2	2.3	62.5
	27	4	2.4 ± 1.0	86.7 ± 28.4
	37	4	3.2	110
<i>A. fumigatus</i> 4400	27	4	1.7 ± 0.1	95.5 ± 57.2
<i>A. niger</i> 6342	27	4	5.2 ± 1.6	135.5 ± 45.9
<i>A. oryzae</i> 30103	27	4	3.5 ± 1.0	42.5 ± 10.6
<i>C. albicans</i> 1385 <sup>a)</sup>	27	2	3.3 ± 0.1	142.4 ± 14.3

a) This preparation is *Candida* water-soluble fraction (CAWS)

## Properties of *Aspergillus* water-soluble fraction (ASWS) Cultured at 27°C, 4 days.

Strain	Carbohydrate <sup>a)</sup> (%)	Protein <sup>b)</sup> (%)	Galactomannan <sup>c)</sup> (%)	Man/Gal/Glc
<i>A. fumigatus</i> 30870	53.5 ± 3.5	13.5 ± 2.1	10.3 ± 2.0	26.4/ 11.5/ 100
<i>A. fumigatus</i> 4400	36.5 ± 0.7	13.0	11.9 ± 3.3	9.1/ 25.3/ 100
<i>A. niger</i> 6342	54.0 ± 2.8	11.0	48.8 ± 1.7	153.3/ 18.4/ 100
<i>A. oryzae</i> 30103	67.5 ± 2.1	5.0	2.5 ± 0.6	7.9/ 5.1/ 100
<i>C. albicans</i> 1385 <sup>d)</sup>	78.0 ± 6.6	15.0 ± 6.3		630/ 0/ 100

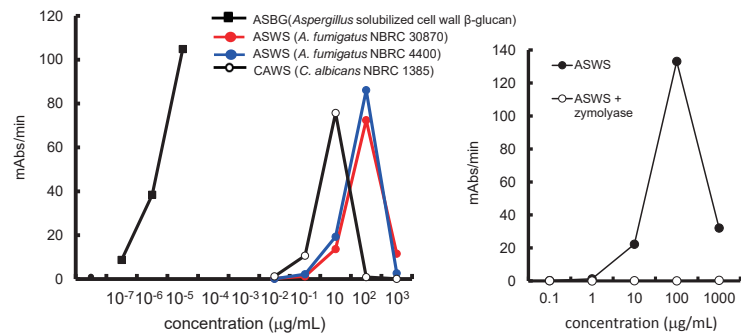
a) Carbohydrate concentration was measured by the phenol-sulfuric acid assay

b) Protein concentration was measured by the BCA assay

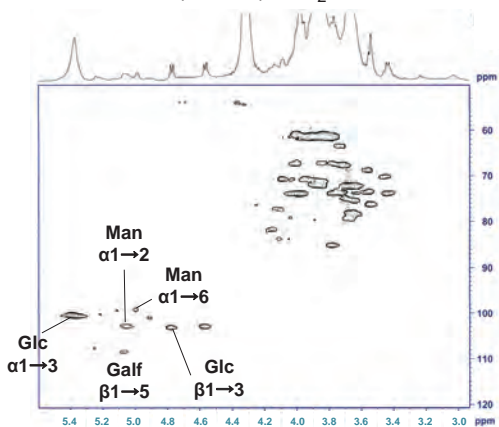
c) Galactomannan was measured by Plateria<sup>®</sup> *Aspergillus*

d) This preparation is *Candida* water-soluble fraction (CAWS)

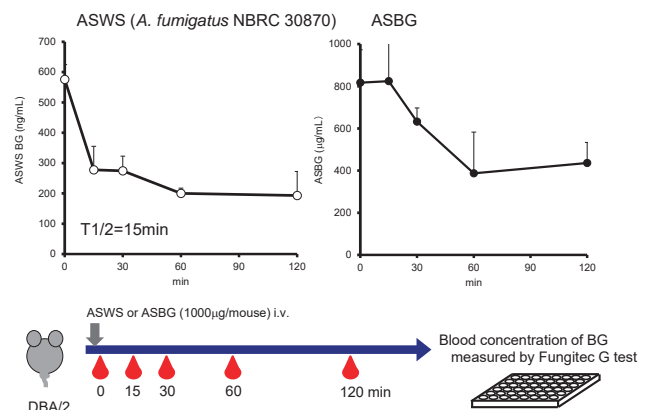
## Limulus activity of *Aspergillus* water-soluble fraction (ASWS) derived from *Aspergillus fumigatus*



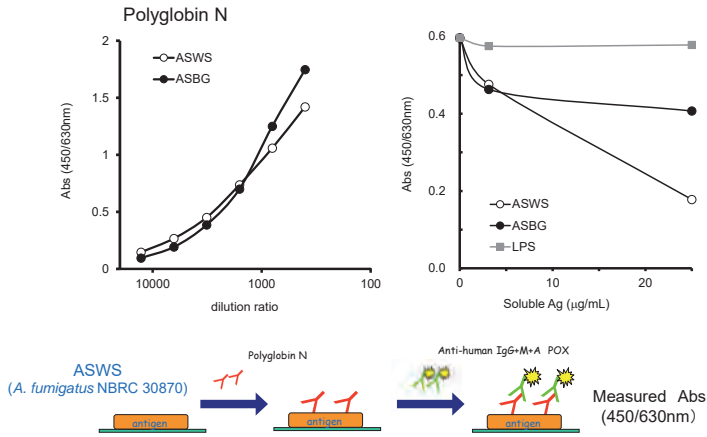
## <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC spectra of *Aspergillus* water-soluble fractions (ASWS) in D<sub>2</sub>O



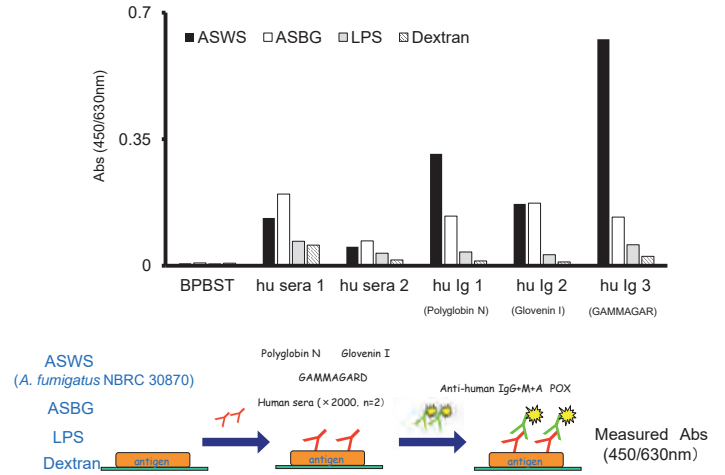
## Blood concentration of ASWS after intravenous administration in DBA/2 mice



Anti-ASWS antibody titer in human sera



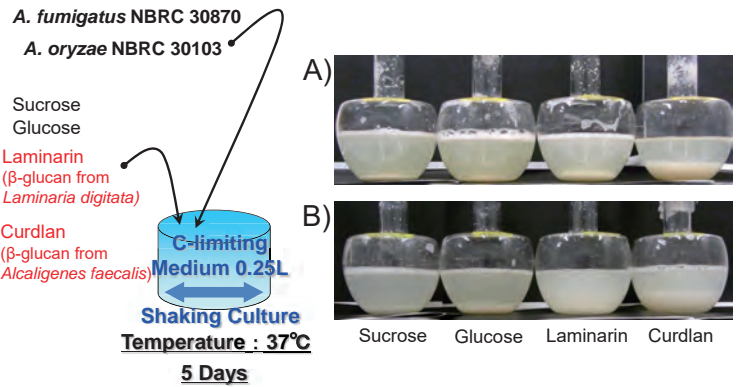
Anti-ASWS antibody titer in human sera



*Aspergillus* 培養上清可溶性多糖画分 (ASWS) の早期診断への応用と 宿主機能への影響

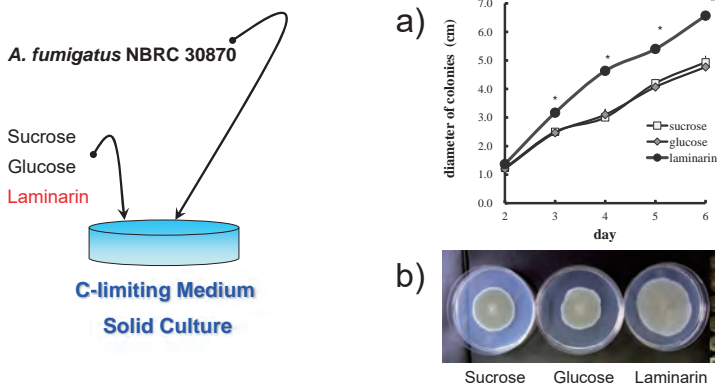
*Aspergillus* 症の薬物治療への 細胞壁多糖成分の関与

Effect of β-glucan on the growth of *Aspergillus*.



(A) *A. fumigatus* NBRC 30870 and (B) *A. oryzae* NBRC 30103

Colonies of *A. fumigatus* after the addition of β-glucan to the medium



(a) Diameters of colonies. \*: P<0.05 vs sucrose. (b) Each picture was taken at 5 days.

Diameter (mm) of colonies on agar plates at 5days growth

	sucrose	Glucose	laminarin
<i>A. fumigatus</i>			
NBRC 30870	42.0±0	40.7±0.2	54.0±0.1*
NBRC 4400	27.3±1.2	30.0±6.1	53.5±0.7*
NBRC 31952	37.5±0.7	38.3±1.5	50.3±2.5*
NBRC 33022	30.3±1.5	29.0±3.6	40.0±0*
NBRC 7080	28.7±3.2	29.0±2.6	50.7±3.5*
<i>A. niger</i>			
NBRC 6342	42.0±0	40.7±0.2	54.0±0.1*
NBRC 33023	41.7±1.5	42.3±1.2	45.0±0*
<i>A. oryzae</i>			
NBRC 30103	10.0±0	10.0±0	13.3±2.1
NBRC 4075	18.0±1.0	16.0±1.0	17.0±0.0

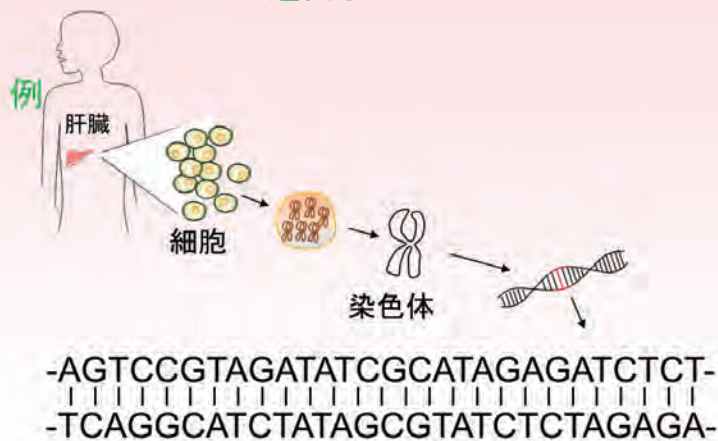
\*: P<0.05 (vs sucrose)

2019年6月14日

## がん治療におけるゲノム解析の分析方法

新潟薬科大学薬学部  
薬品分析化学研究室  
中川 沙織

### 遺伝子とは？



### がん遺伝子検査

#### がん遺伝子検査・・・少数の遺伝子

- ・がんの診断
- ・薬が効きそうかどうかについての判断
- ・副作用が出やすいかどうかについての判断

#### がん遺伝子パネル検査・・・多数の遺伝子

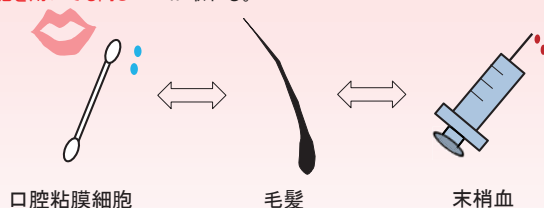
2019年6月1日より保険適用

身近に受けられる市販の遺伝子検査

DTC 遺伝子検査 (Direct-to-Consumer Genetic Testing)

### がん遺伝子検査に用いる検体について

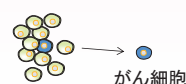
- ・薬物代謝酵素などは、ヒトの遺伝子であるので、**一生に一度の測定で済む**どの細胞を用いても同じDNAが取れる。



Ann Clin Biochem. 51(Pt 2):298-300, 2014

- ・がんの遺伝子、がん薬に効くかどうかを調べるときには、がん細胞からのDNAを調べる必要がある。

➡ **がん細胞ごとに採取する必要がある**



### がん遺伝子検査

#### ・がんの診断

血液のがん(慢性骨髄性白血病)の中には、病気の原因となっている特定の遺伝子(BCR-ABL融合遺伝子)を測定する。



しかしながら、さまざまながんに関わる遺伝子が発見されており、個々に測定すると**手間と時間**がかかる。



今後、**がん遺伝子パネル検査へと変わっていく**と思われる。

国立がん研究センターがん情報サービスより  
<https://ganjoho.jp/public/index.html>

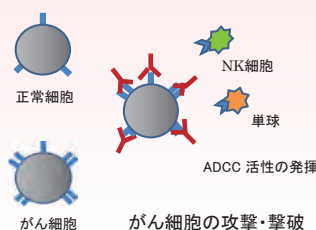
### がん遺伝子検査

- ・薬が効きそうかどうかについての判断

#### コンパニオン診断 / コンパニオン診断薬

ある医薬品の有効性や副作用リスクに対して、予測する目的で投薬前に行われる検査およびその検査薬のことで、投薬と対になって用いられることから、「コンパニオン診断(薬)」と呼ばれる

#### ハーセプチン(一般名:トラスツマブ)とハーセプテスト



- ・ハーセプチンが有効ながん細胞
- ・HER2 過剰発現が確認された乳癌
- ・HER2 過剰発現のある乳癌患者は予後不良)
- ・HER2 過剰発現が確認された胃癌



#### HER2 過剰発現のコンパニオン診断

- 1) HER2 DNA遺伝子の増幅  
FISH, Southern blot, PCR
- 2) HER2 mRNA転写の増大  
Northern blot, RT-PCR
- 3) HER2 タンパク合成の促進  
IHC, Western blot

HER2  
Human Epidermal growth factor Receptor type 2  
(ヒト上皮細胞増殖因子受容体タイプ2)

### FISH法の原理

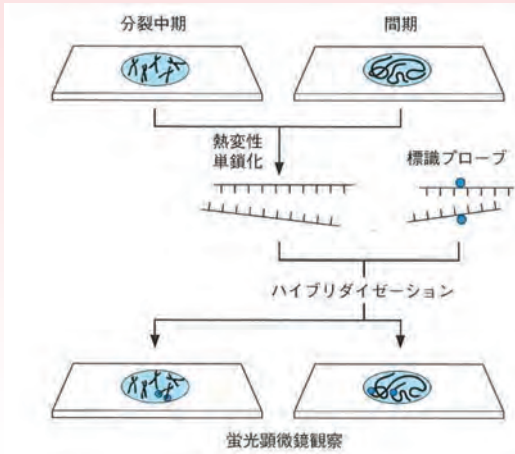


図 2-67 FISH 法

薬学生のための臨床化学、南江堂

### サザンブロット法の原理

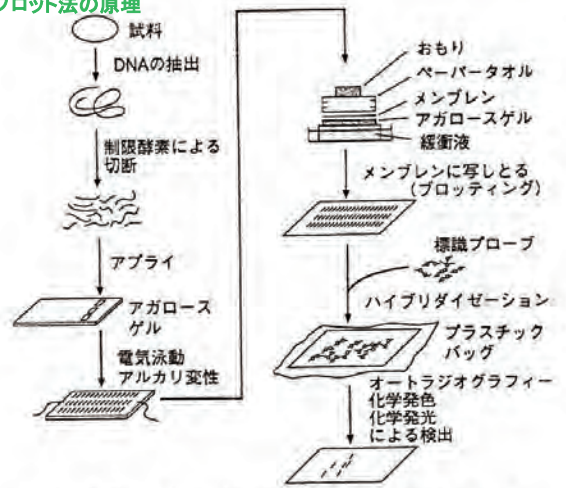
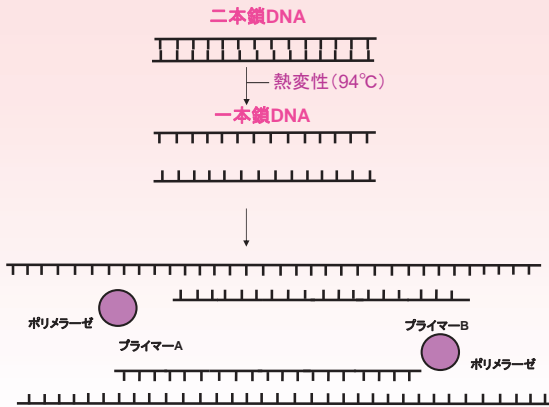


図 2-69 サザンブロットハイブリダイゼーション法

臨床化学、南江堂

### PCR法の原理



### 現在、承認されているコンパニオン診断

がんの種類	調べる遺伝子	調べる組織	主な薬剤*
悪性黒色腫	BRAF 遺伝子	がんの組織	ダブラフェニブ、ベムラフェニブ
胃がん	HER2 遺伝子		トラスツズマブ
GIST (消化管間質腫瘍)	c-kit 遺伝子		イマチニブ
大腸がん	K-ras 遺伝子		ペバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ
	RAS 遺伝子		セツキシマブ、パニツムマブ
乳がん	HER2 遺伝子		トラスツズマブ
肺がん	ALK 融合遺伝子		クリゾチニブ
	EGFR 遺伝子		ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ
	ROS1 融合遺伝子		クリゾチニブ

国立がん研究センターがん情報サービスより  
<https://ganjoho.jp/public/index.html>

### がん遺伝子検査

・副作用が出やすいかどうかについての判断

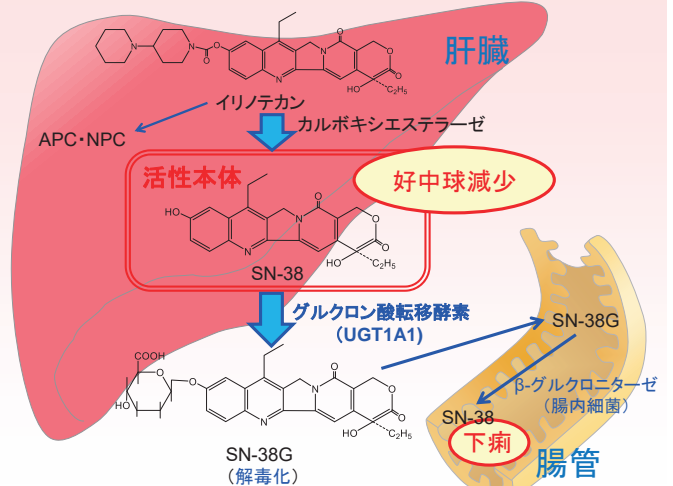
#### 薬物代謝酵素の遺伝子多型

2008年 抗がん剤イリノテカンの薬物代謝酵素である UGT1A1 遺伝子多型の測定

#### 抗がん剤イリノテカン

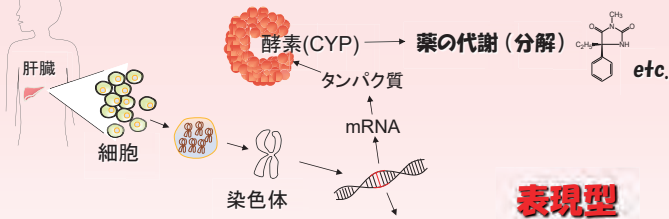
- 肺がん (小細胞肺がん、非小細胞肺がん)
- 子宮頸がん
- 卵巣がん
- 胃がん
- 大腸がん
- 乳がん
- 有棘細胞がん
- 悪性リンパ腫
- 小児悪性固形腫瘍
- すい臓がん

### 抗がん剤イリノテカンの代謝経路



イリノテカン、適正使用のお願い、第一三共株式会社より

## 遺伝子多型とは



-AGTCC**G**TAGATATCGCATAGAGATCTCT-  
-TCAGG**C**ATCTATAGCGTATCTCTAGAGA-  
**表現型 EM (代謝普通)**

-AGTCC**A**TAGATATCGCATAGAGATCTCT-  
-TCAGG**T**ATCTATAGCGTATCTCTAGAGA-  
**表現型 PM (代謝遅い)**

### 一塩基多型(SNPs)

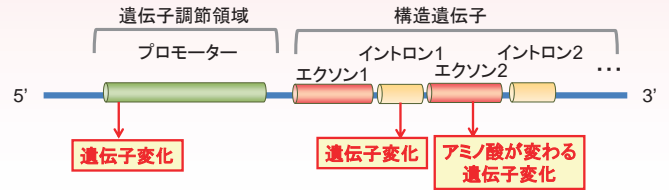
→ SNPsを調べることで薬物の**遺伝子多型**が分かる

## 遺伝子多型の中でPMIになるものとならないもの

実際に遺伝子多型は、数百以上、多数報告されている  
遺伝子多型データベース(JSNP [http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index\\_ja.html](http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index_ja.html))

→ **すべてが薬物代謝異常(PMなど)にかかわるわけではない**

では、どのような一塩基多型(SNP)のときにPMとなるのか?



⇒ 表現型が変わる可能性 ⇒ PMやIMとなる可能性

SNP遺伝子多型の戦略、中山書店

## 遺伝子多型の表記について

CYP2C19\*1/\*1

薬物代謝酵素

遺伝子が2つあるうち、どちらも1型を示す(野生型)  
・数字は発見した順番で番号が付けられている  
・1型は野生型で、表現型はEMであることが多い

CYP2C19\*1/\*2

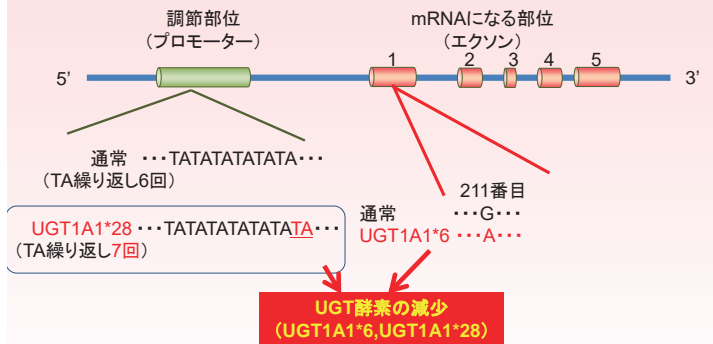
CYP2C19\*2/\*2

遺伝子には、1型と2型がある(ヘテロ接合)  
・2型はPM型であるため、薬物代謝は少し遅くなる(IM)

遺伝子には、どちらも2型を示す(ホモ接合)  
・どちらもPM型であるため、表現型はPMである。

遺伝子多型における表現型のIMについては、論文によって区別が様々である。

## がんの薬物治療で問題となるUGT1A1遺伝子多型の種類



UGT1A1\*6 日本人 13~17% 白人 ≤1%

UGT1A1\*28 日本人 8.6~13% 白人 25.7~38.8%

イリノテカン、適正使用のお願い、第一三共株式会社：テラーメイド医療 京都廣川書店より

## UGT1A1\*6とUGT1A1\*28の遺伝子多型の組み合わせ

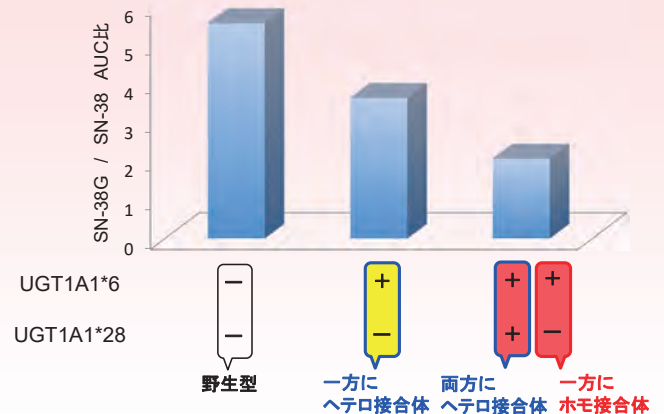
遺伝子型		UGT1A1*28		
		-/-	/*28 (ヘテロ接合)	*28/*28 (ホモ接合)
UGT1A1*6	-/- (野生型)	ともになし (野生型)	UGT1A1*28 ヘテロ接合体	UGT1A1*28 ホモ接合体 (UGT1A1*28/*28)
	/*6 (ヘテロ接合)	UGT1A1*6 ヘテロ接合体	複合ヘテロ接合体 (UGT1A1*6/*28)	存在しないorまれ
	*6/*6 (ホモ接合)	UGT1A1*6 ホモ接合体 (UGT1A1*6/*6)	存在しないorまれ	存在しないorまれ

染色体は1対(2本)存在しているの、  
遺伝子多型の測定は2か所

⇒ 片方だけの遺伝子変異は**ヘテロ接合**、  
⇒ 両方の場合は**ホモ接合** 一般的に**ホモ接合**の方がより強く反映される

イリノテカン、適正使用のお願い、第一三共株式会社より

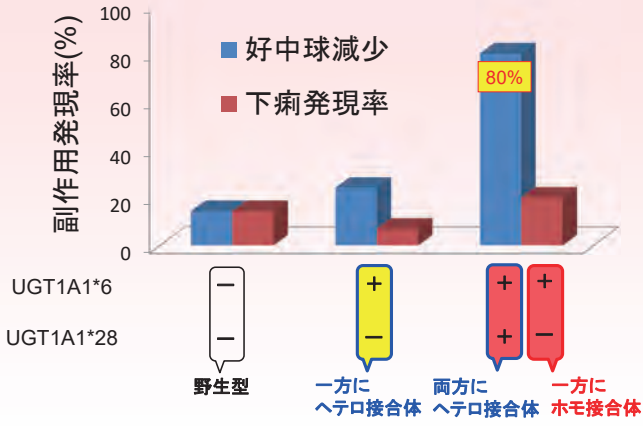
## 遺伝子多型の違いによるUGT1A1活性



⇒ SN-38の代謝は、**野生型 > ヘテロ接合体 > ホモ接合体**

イリノテカン、適正使用のお願い、第一三共株式会社より

## UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率



⇒ 副作用の発現率は、**野生型 < ヘテロ接合体 < ホモ接合体**

イリノテカン、適正使用のお願い、第一三共株式会社より

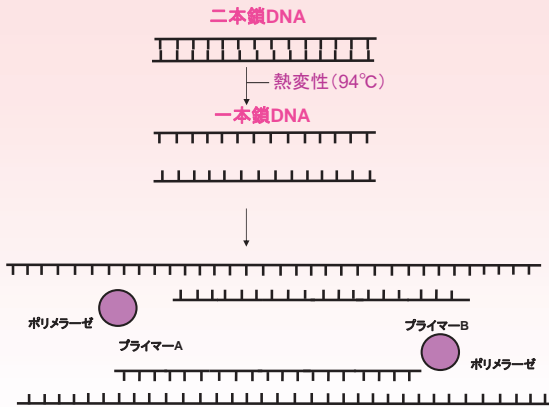
## 一塩基多型(SNPs)の測定方法

- ・インベーター法
- ・タックマンプローブ法
- ・サイクリングプローブ法
- ・DNAマイクロアレイ法
- ・PCR-RFLP法

など

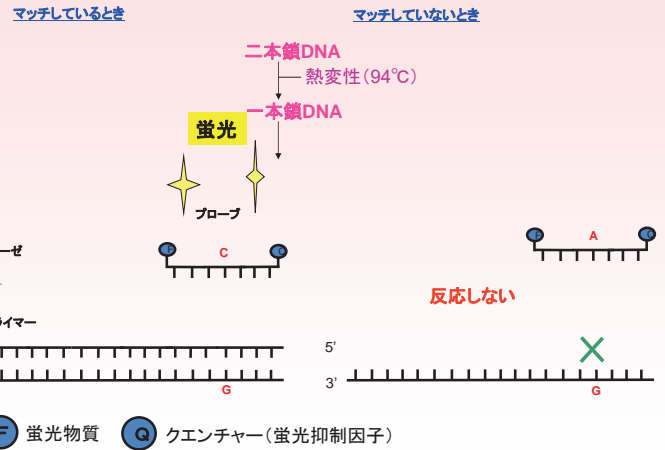
⇒ 現在のところ、臨床応用されているのは、**インベーター法のみ**

## PCR法の原理(一塩基多型の測定は不可能)

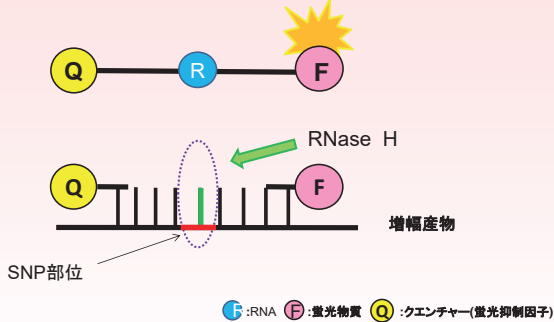


この方法では、一遺伝子の変異を測定することができない  
⇒ 応用することで、SNPs測定可能となる

## タックマンプローブ法

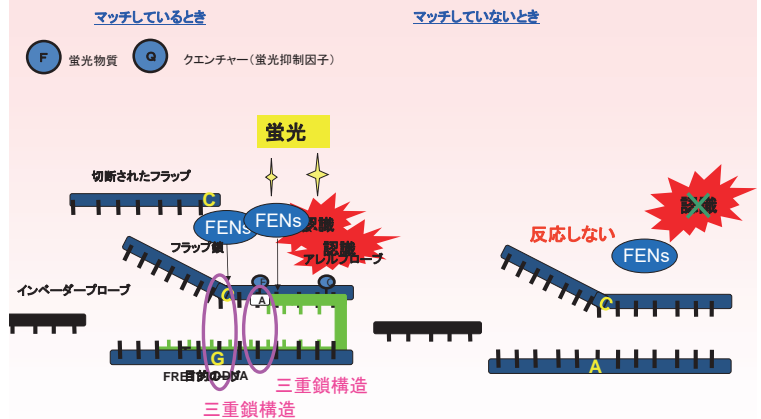


## サイクリングプローブ法 (PCR法にサイクリングプローブを追加)

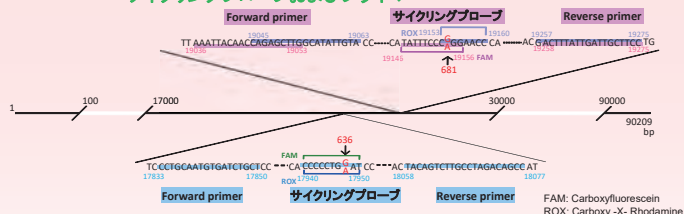


⇒ DNA-RNAハイブリッドのみ認識するため  
既法より**高感度**

## インベーター法



### サイクリングプローブおよびプライマー



### 方法-リアルタイム Polymerase Chain Reaction (PCR) 反応条件

リアルタイム PCR 反応液の調製 (1反応あたり)

試薬	使用量
DNA template	2 μL
10 × CycleavePCR Buffer	2.5 μL
dNTP Mixture (2.5 μM each)	3 μL
Mg Solution (2.5 μM)	5 μL
Takara Ex Taq HS	0.25 μL
Tli RNase H II	0.5 μL
PCR Forward Primer (20 μM)	0.25 μL
PCR Reverse Primer (20 μM)	0.25 μL
サイクリングプローブ	1 μL
dH <sub>2</sub> O	10.25 μL
Total	25 μL

PCR条件

2C19x3 (exon4) の解析		2C19x2 (exon5) の解析	
G636G (FAM) / G636A (ROX)	G681A (FAM) / G681G (ROX)	G636A (FAM) / G636G (ROX)	G681G (FAM) / G681A (ROX)
① 熱変性	① 熱変性	① 熱変性	① 熱変性
95°C 30 sec	95°C 30 sec	95°C 30 sec	95°C 30 sec
95°C 5 sec	95°C 5 sec	95°C 5 sec	95°C 5 sec
② アニリング	② アニリング	② アニリング	② アニリング
60°C 20 sec	49°C 20 sec	55°C 20 sec	55°C 20 sec
③ 伸長	③ 伸長	③ 伸長	③ 伸長
72°C 15 sec	72°C 15 sec	72°C 15 sec	72°C 15 sec

リアルタイムPCR 測定時間: 90~120分

Ann Clin Biochem. 51(Pt 2):298-300, 2014

### 生体試料からのDNA抽出方法

口腔 毛髪 血液	口腔 (ビーズ法)	毛髪 (酵素法)	血液 (増幅抽出法)
口腔粘膜細胞*, 毛髪**, 全血 5 μL DNA zol Direct 100~300 μL 15 min. 室温放置 DNA溶液	口腔粘膜細胞* Genomic Lysis Buffer 500 μL Zemobeads 10 μL 1,500g × 1 min. 遠心 DNA溶液	毛髪** Extraction Buffer 200 μL Enzyme Solution 5 μL Lysis Solution 8 μL クエン酸緩衝液 55°C 20 min Enzyme Solution 5 μL クエン酸緩衝液 55°C 20 min Genomic Lysis Buffer 200 μL DNA zol Direct 100~300 μL 1,500g × 1 min. 遠心 DNA溶液 (briefly)	全血 100 μL GenTELE solution I 500 μL 12,000g × 5 min. 室温 遠心 GenTELE solution II 1 mL 12,000g × 2 min. 室温 遠心 GenTELE solution II 500 μL 12,000g × 5 min. 室温 遠心 3M Sodium Acetate 20 μL Ethachinmate 2 μL エタノール 400 μL 11,000g × 5 min. 遠心 TE (pH 8.0) 20 μL DNA溶液
<b>抽出時間 15分</b>	<b>抽出時間 15分</b>	<b>抽出時間 60分</b>	<b>抽出時間 40分</b>
DNA量 (μg) 口腔 15.6 ± 11.3 (n=74) 毛髪 4.2 ± 1.5 (n=14) 血液 1.9 ± 2.0 (n=4)	DNA量 (μg) 1.3 ± 1.3 (n=41)	DNA量 (μg) 21.8 ± 2.7 (n=42)	DNA量 (μg) 2.6 ± 4.1 (n=10)

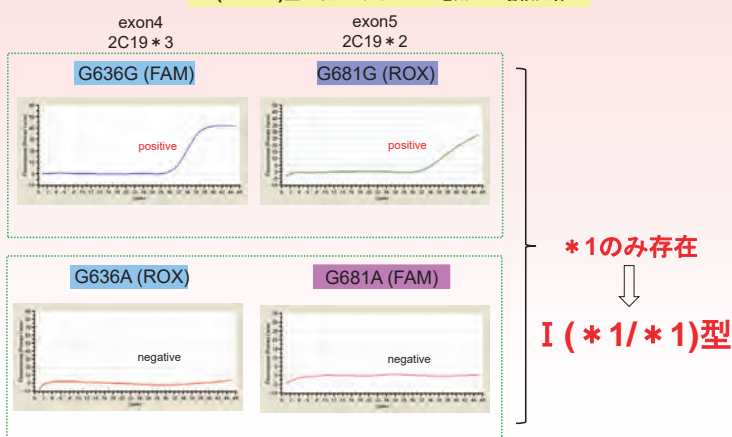
\* 類の内側を約30秒綿棒でかきだす  
\*\* 毛根がついたままの毛髪

A: フェノール/クロロホルム/イソamilアルコール (25:24:1) 200 μL

Ann Clin Biochem. 51(Pt 2):298-300, 2014

### サイクリングプローブ法を用いたCYP2C19の遺伝子解析結果

I (\*1/\*1)型のリアルタイムPCRを用いた増幅曲線



Ann Clin Biochem. 51(Pt 2):298-300, 2014

### がん遺伝子パネル検査

保険適用された

### OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム



NCCオンコパネル検査は、日本人のがんで多く変異が見られる遺伝子114個について、次世代シーケンサーを用いて1回の検査で調べることができる。

小児がんを含む様々な固形がんにかかっている遺伝子の変異を網羅的に調べることで、患者さんの診断や治療薬の選定などに有用な情報に基づいたがんゲノム医療の提供が実現する。

国立がん研究センター ホームページより  
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\_release/2019/0529/index.html

### 「NCCオンコパネル検査」で調べられる遺伝子(1)

変異・発動を調べる114遺伝子				融合を調べる12遺伝子	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB	IGF2	NOTCH1	RAF1	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RBI	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTSC2	SMARCA4	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L1	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

一度の測定で、114+12=126の遺伝子が分かる。

国立がん研究センター ホームページより  
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\_release/2019/0529/index.html

### 「NCCオンコパネル検査」で調べられる遺伝子(2)

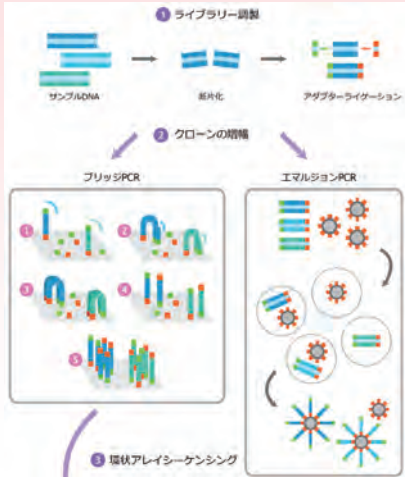
日本人のがん患者特有の変異を検査できる

- 免疫チェックポイント阻害薬の治療効果に影響を与える腫瘍変異負荷の評価
- 生殖細胞系列変異(生まれながらもつ遺伝子変異)
- 体細胞遺伝子変異(癌細胞の中だけで起こっている遺伝子変異)

これまで個別に行っていた検査が、この方法で一度に多成分の分析ができるようになる。

国立がん研究センター ホームページより  
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\_release/2019/0529/index.html

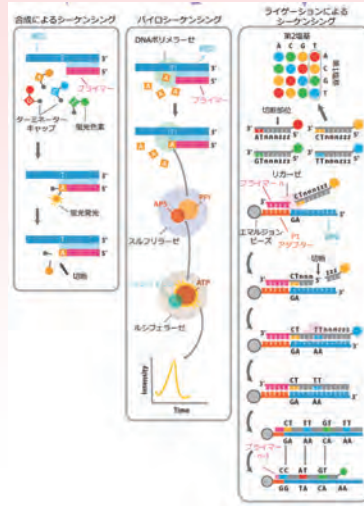
## 次世代シーケンサーの測定方法(1)



サンプルDNAを断片化  
↓  
アダプター配列を用いて結合させ、  
このアダプター配列を用いて  
シーケンシングする

コスモバイオホームページより

## 次世代シーケンサーの測定方法(2)



### 合成によるシーケンシング

可逆的な蛍光と終始核酸の段階的な取り込みを利用

### パイロシーケンシング

核酸取り込み時のピロリン酸放出を利用

### ライゲーションによるシーケンシング

お互いに連結する短鎖オリゴヌクレオチドプローブを利用

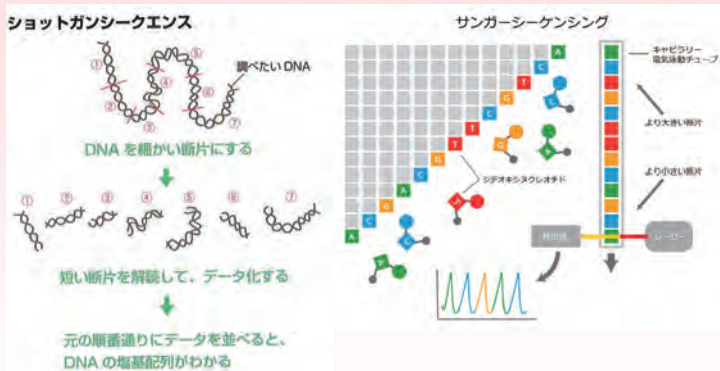
### イオン半導体シーケンシング

シーケンシング反応中の水素イオン放出を利用

次世代シーケンサーの機器メーカーによってシーケンスの方法が異なる

コスモバイオホームページより

## 従来のシーケンス



次世代シーケンス(2005年)の登場により、従来の50倍の速さ、約10分の1のコストになった。

ヒトの遺伝子と細胞, 技術評論社, p.105, 2015  
コスモバイオホームページより

身近に受けられる市販の遺伝子検査

## DTC遺伝子検査 (Direct-to-Consumer Genetic Testing)

がんの発生、生活習慣病、適したダイエット法を調べるための簡易な遺伝子検査(DTC遺伝子検査)が市販されている。

- ・肌老化遺伝子検査
- ・スポーツ遺伝子検査
- ・DIET肥満遺伝子検査
- ・アルコール感受性遺伝子検査
- ・エクササイズ遺伝子検査
- ・がん38種類遺伝子検査

価格 数千円～数万円

など

いろいろな遺伝子検査が市販されているが、  
遺伝子で、これらすべてが分かるのか？

## DTC遺伝子検査の問題点

- ・ 検査の質の保証
- ・ 検査結果と解釈への科学的根拠の正確性
- ・ 遺伝カウンセリングの確保が不十分
- ・ 倫理的問題
- ・ 法的社会的問題
- ・ 2次利用に関する適正な管理
- ・ 個人遺伝情報保護および検査実施前のインフォームドコンセントの不足

など

DTC遺伝子検査に関しては、様々な問題が山積である。

北里医学48:19-26, 2018.

## がんゲノム解析の将来

がんというよりもゲノム解析全般において、

将来的には 口腔粘膜、毛髪、血液などを用いて

薬物代謝酵素などのヒトの遺伝子多型のリスト化

	遺伝子型	表現型
UGT1A1*6	UGT1A1*6	PM
CYP2C9	CYP2C9*1/*1	EM
CYP2C19	CYP2C19*2/*3	PM
.	.	.

がん遺伝子パネル検査と組み合わせ

⇒薬物治療前に、個々に合った薬物投与計画が可能

個別化医療テキストブック、個別化医療学会



# これまでとこれからの がんゲノム医療

降幡 知巳

東京薬科大学 薬学部 個別化薬物治療学

## プレジジョン・メディシン(精密医療)

2015年1月20日 アメリカオバマ大統領 一般教書演説

Tonight, I'm launching a new **Precision Medicine Initiative** to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier. I want the country that eliminated polio and mapped the human genome to lead a new era of medicine — one that delivers the right treatment at the right time.

### Precision Medicine「精密医療」

個人の遺伝子情報などを含む詳細な情報を基に「より精密な対応を行う医療」という意味と捉えると、個別化医療(予防・先制医療を含む)、あるいはゲノム医療の延長線上の概念と考えた方がわかりやすいでしょう。

### Personalized Medicineではなく、Precision Medicineという言葉を使った意図は？

Personalized Medicine (個別化医療)は、ヒトゲノム情報などを用いて、疾患への罹患性や薬物感受性等の遺伝子多型情報を基に、個人に適した治療を提供することを目指した医療です。近年、次世代シーケンサー解析などの著しい進歩により、個人ゲノムやその他の生体分子情報が精密・迅速に分析されるようになり、疾病の原因や発症の過程が分子レベルでより詳細に理解されるようになってきました。これらのオミックスなど生体分子情報を含めた膨大なデータの解析情報研究に基づいて、患者のより精密な診断(疾患の詳細サブグループ分け)を行い、そのサブグループごとの治療や予防(先制医療)の確立を目指すという「個人の詳細な情報をもとにした医療」が考えられていて、これがPersonalized Medicineを歩を進めたPrecision Medicineであるという説明がなされています[1][2]。

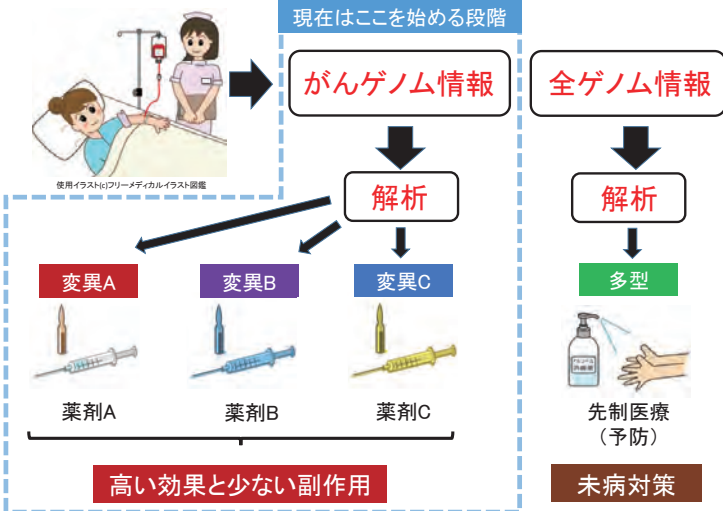
[1] N.Engl.J.Med. (Feb. 26,2015.) Francis S.Colins "A New Initiative on Precision Medicine"

[2] N.Engl.J.Med. (June 4,2015.) J.Larry Jameson "Precision Medicine—Personalized, Problematic, and Promising"

(製薬協ホームページより)

## がんにおけるプレジジョン・メディシン(がんゲノム医療)

現在はここを始める段階



## 背景にあるのはゲノム解析技術の革新

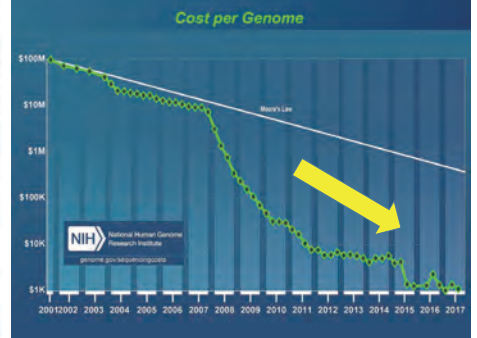
朝日新聞 2015年11月06日 38頁

### ヒトゲノム解析 40万円

米企業が新技術 個人での利用もうすぐ?

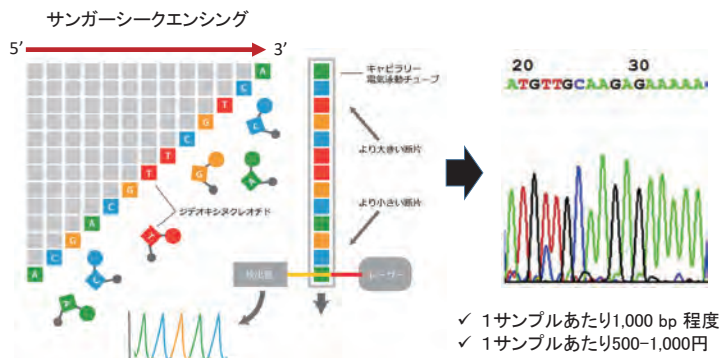
「ヒトゲノム解析」の技術革新により、個人での利用が現実的になりつつある。米企業が新技術を開発し、個人での利用が現実的になりつつある。...

The Cost of Sequencing a Human Genome (NIH)



## 従来のDNAシーケンシング

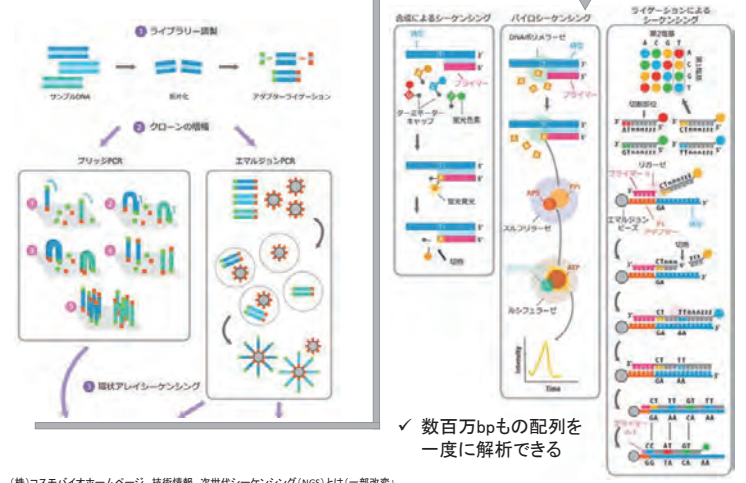
現在もプラスミド中の塩基配列の確認などで使われている方法



(株)コスモバイオホームページ 技術情報 次世代シーケンシング(NGS)とは(一部改変)

## 次世代DNAシーケンシング

(Next Generation DNA Sequencing, NGS)



(株)コスモバイオホームページ 技術情報 次世代シーケンシング(NGS)とは(一部改変)

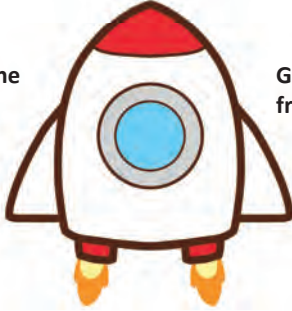
## がんゲノム医療

Precision medicine  
(USA)

Genomic medicine  
france 2025 (France)

Genomics  
England (UK)

がんゲノム医療  
(日本)



### 分子標的薬の成功

がんゲノム情報の解明  
と創薬技術の発展

### 次世代シーケンサー

ヒトのゲノム情報を短時間・  
低コストで解析が可能

### ビッグデータ解析技術

膨大なゲノム情報  
の取り扱いが可能

- 2014年 11月 がんゲノム医療の実現（閣議決定）
- 2015年 7月 中間とりまとめ
- 2017年 6月 コンソーシアム懇談会報告書  
（がんゲノム医療実現の基本コンセプト）
- 2018年 2月 がんゲノム医療中核病院・連携病院の指定
- 2018年 4月 「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」  
が先進医療Bとして国立がんセンターで運用
- 2018年 5月 各職種のキャリアパス
- 2018年 12月 がん遺伝子検査パネル  
「OncoGuide NCC オンコパネル システム」  
「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」
- 2019年 6月1日 がん遺伝子検査パネルを用いた診断開始

## がんゲノム医療の概観

### 分子標的薬によるがん治療の変革

- 変異型EGFRを分子標的とした治療
- ALK融合遺伝子を分子標的とした治療
- NTRK融合遺伝子を分子標的とした治療

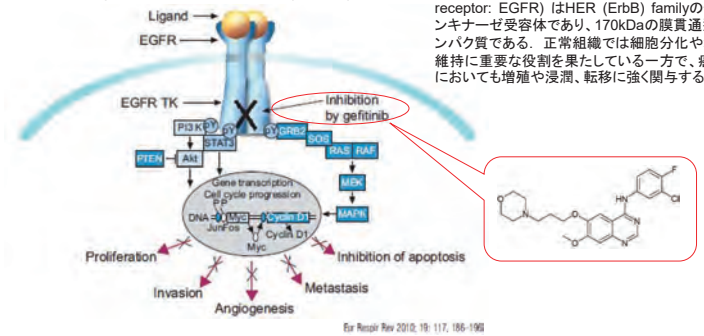
### これから始まるがんゲノム医療

### がんゲノム医療の課題と展望

## ゲフィチニブ：EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI)

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) はHER (ErbB) familyのチロシンキナーゼ受容体であり、170kDaの膜貫通型糖タンパク質である。正常組織では細胞分化や増殖、維持に重要な役割を果たしている一方で、癌組織においても増殖や浸潤、転移に強く関与する。



### ゲフィチニブ

分子標的薬の先駆けの存在。ゲフィチニブはEGFRの細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼのATP結合部位において、ATP結合を競合的に阻害し、EGFRの活性化を抑制することにより、下流へのシグナル伝達を遮断して抗腫瘍効果を発揮する。

11

## Gefitinib：承認申請からの経緯

既治療非小細胞肺癌を対象としたゲフィチニブの二つの第II相試験  
IDEAL (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer)-1, -2

	IDEAL-1, -2	ドセタキセル単剤療法
奏効率	9 ~ 19%	5.5 ~ 10.8%
生存期間中央値	6 ~ 8か月	5.5 ~ 7.5ヶ月

- 2002年
  - ・ 1月 アスラゼナカ、厚生労働省に承認申請
  - ・ 7月 世界に先駆けて承認
  - ・ 8月 保険適用
  - ・ 10月 緊急安全性情報 間質性肺炎26例、うち13例死亡
- 2003年
  - ・ 2月 間質性肺炎死亡例、173例(日本)
  - ・ 5月 米国FDA、承認

特に本邦からの登録症例は奏効率28%、生存期間中央値13.8か月と、高い効果が認められた

Gefitinibの間質性肺炎による死亡数と年度推移

年	死亡数	累計
2002年	180	
2003年	202	382
2004年	175	557
2005年	80	637
2006年	51	688
2007年	38	726
2008年	45	771
2009年9月	27	798

12

## Gefitinib：承認申請からの経緯 (続き)

- 2005年
  - 1月 ISEL試験、延命効果なし
  - ・ EUの申請取り下げ
  - ・ 間質性肺炎死亡例、588例(日本)
  - 6月 FDA、新規患者への投与禁止
- 2006年
  - 4月 間質性肺炎死亡例、643例(日本)
- 2007年
  - 2月 ドセタキセルに対する優位性示せず

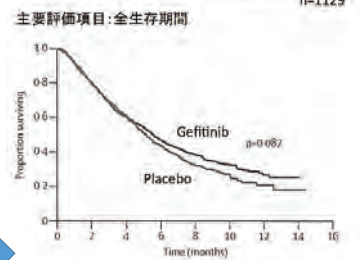


図1 ISEL<sup>①</sup>

しかし、ISEL試験結果を用いた非喫煙者、アジア人種を対象とするサブセット解析では有意な生存期間の延長(腺癌でも延長の傾向)が認められた

13

2009年  
1月 IPASS試験, EGFR変異保有者に有効  
7月 EU, 承認  
2010年  
NEJ002試験, WJOG3405試験  
前例し試験でEGFR変異保有者に有効

本邦を含む東アジア10カ国において、腺癌、非喫煙または軽喫煙者のみを対象として、初回治療のゲフィチニブと標準化学療法であるカルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PHX)を比較する第III相試験、IPASS試験(Iressa Pan-Asia Study)試験が行われた。

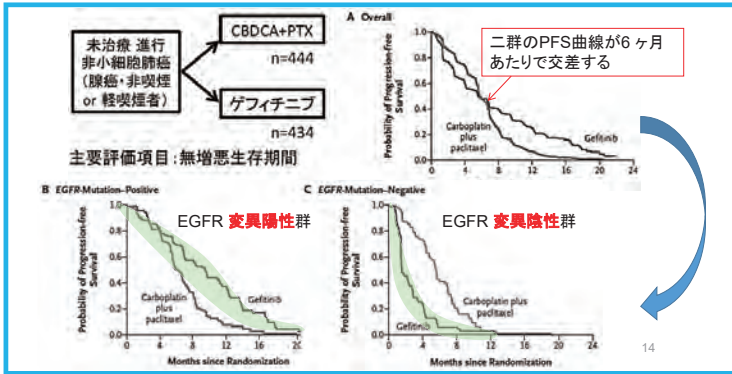


表1. EGFR陽性患者に対するファーストラインEGFR-TKIとプラチナ二剤化学療法との比較を行った第III相試験のまとめ

研究	患者群	EGFR-TKI	N	PFS(月)		OS(月)	
				TKI	Ctx	HR(95%CI)	TKI
臨床背景で選択した患者に対する第III相試験のサブセット解析							
IPASS	アジア人、軽~非喫煙者、腺癌	Scopion ARMS (TheraScreen) ゲフィチニブ	261	9.5	6.3	0.48 (0.36-0.64)	21.6 21.9
First SIGNAL	韓国、非喫煙、腺癌	Direct sequencing ゲフィチニブ	42	8.4	6.7	0.61 (0.31, 1.22)	30.6 26.5
EGFR変異で選択した患者における第III相試験							
NEJ002	日本人	PNA-LNA clamp ゲフィチニブ	228	10.8	5.4	0.32 (0.10-0.44)	27.7 26.6
WJOG3405	日本人	Cycleave他 ゲフィチニブ	172	9.6*	6.6	0.52 (0.30-0.72)	35.5 38.8
OPTIMAL	中国人	Cycleave PCR エルロチニブ	154	13.7*	4.6	0.16 (0.10-0.26)	22.7 28.9
EURTAC	欧州(西、伊中心)	ToqMan PCR assay エルロチニブ	173	10.4*	5.1	0.5 7(0.25-0.54)	22.9 20.8
Lux Lung 3	既末25% アジア72%	Therascreen EGFR 29 アファチニブ	345	11.1 (13.6*)	6.9	0.58 (0.43-0.78)	N/A N/A
Lux Lung 6	アジア人	Therascreen EGFR 29 アファチニブ	365	11.0	5.6	0.28 (0.20-0.39)	N/A N/A

IPASS からOPTIMAL までの試験で示されている全生存期間ではEGFR-TKI 群と化学療法群とで有意差を認めないのは、化学療法群においてEGFR-TKI のクロスオーバーが許容されていたためである。  
NEJ002, TOG3405, OPTIMAL の事後解析では、全ての治療期間においてEGFR-TKI とプラチナ製剤のいずれも投与された群と、どちらか一方のみを投与された群の全生存期間を比較した結果、EGFR-TKI 治療を一度も投与されていない群は他の2群(EGFR-TKI が投与された群)より明らかに全生存期間が短いことが示されている

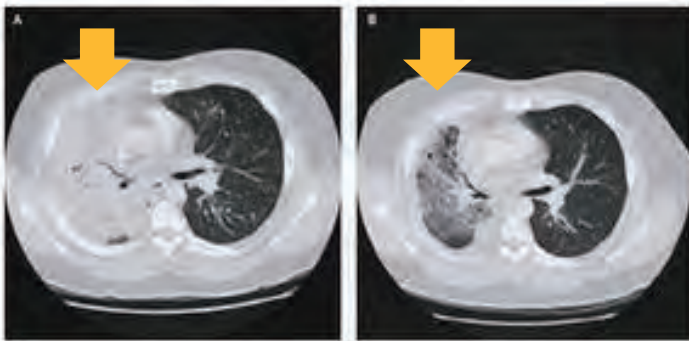
日本肺癌学会 EGFR遺伝子検査の手引き

15

### Gefitinibの著効例

治療前

治療後

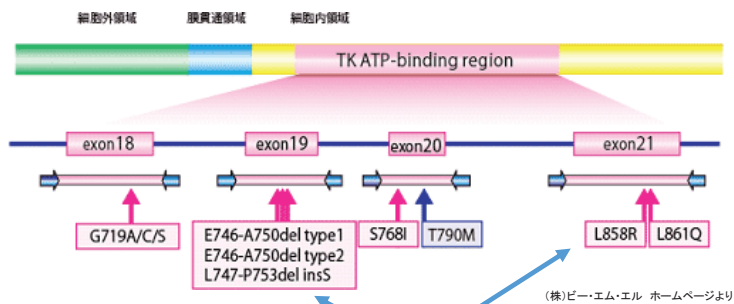


N Engl J Med 2004;350:2129-39.

16

### EGFR-TKの遺伝子変異部位

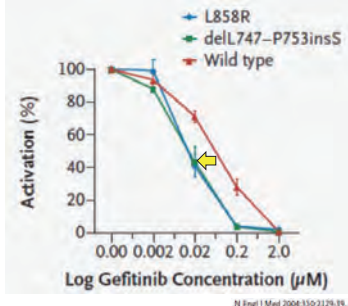
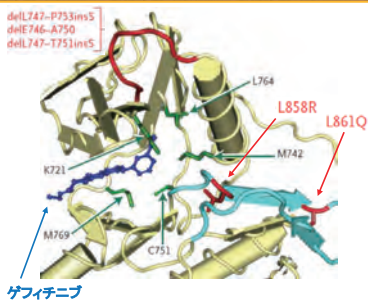
EGFR遺伝子変異は、チロシンキナーゼをコードする領域のうち、エクソン18から21の間に集中して認められる



全体の90%以上を占める

17

### EGFRの変異とゲフィチニブの効果



18

EGFRにおける変異はチロシンキナーゼのATP結合部位に構造の変化をきたし、リガンドによる刺激が無くても常に活性化状態となる。癌細胞の生存・増殖はこの活性化EGFRからのシグナルに依存する、いわゆる Oncogene addictionの状態となっている

一方で、変異獲得により、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤への親和性も高まるため、それら薬剤による劇的な抗腫瘍効果が得られると考えられている

### EGFR遺伝子変異の頻度と患者背景との関係

人種

喫煙

- 東洋人(30%)
- 非東洋人(10%以下)
- 日本人(40%)

- 非喫煙者(68%)
- 喫煙者(22%)

性

がん細胞の組織型

- 女性(59%)
- 男性(26%)

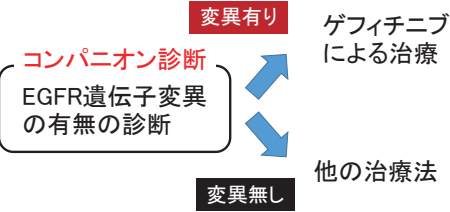
- 腺がん(49%)
- 非腺がん(2%)

19

## 適応変更とEGFR遺伝子変異のコンパニオン診断

2011年11月25日、ゲフィチニブの添付文書が改訂

改訂後の適応  
EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌



20

## EGFRの変異診断ガイドライン

<b>適応</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物療法を考慮している肺癌患者</li> <li>少なくとも一部は腫瘍成分のある扁平上皮癌、小細胞肺癌も適応、小生検標本では腫瘍成分がないことを否定することは難しいので検査を行ってよい</li> <li>性別、喫煙歴、人種などで検査不適応を決めない</li> </ul>
<b>検査検体</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ホルマリン固定パラフィン包埋標本、凍結切片標本、細胞診検体、胸水などが使用できる。いずれの場合も腫瘍細胞が存在していることを確認することが必須</li> </ul>
<b>検査方法</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ダイレクトシーケンシング以外のPCRを基本とする高感度法（SCORPION theascreen (ARMS), cycleave, PNA LNA clamp, PCR invader, コバス等をもちいればどの方法も感度特異度に遜色はない。）</li> </ul>
<b>結果の解釈</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべての変異がEGFR-TKIの効果を予測するものではない。</li> <li>感受性をあげる遺伝子変異（もっとも良い適応） エクソン19欠失変異, L858R</li> <li>感受性をあげるが上記よりはやや奏効率は劣ると考えられるもの G719X, エクソン19挿入変異, A763_Y764insFQEA, L861Q</li> <li>薬剤抵抗性をもたらす変異 エクソン20挿入変異, D761Y, L747S (L747S変異ではゲフィチニブ耐性, エルロチニブ感受性と報告されている)</li> <li>意義不明の変異 多数あるがまれ</li> </ul>

肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き

## EML4-ALK融合遺伝子

### EML4-ALK融合遺伝子の発見

5'側は微小管会合タンパク質の一種であるEML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) のアミノ末端側約半分をコードし、3'側は受容体型チロシンキナーゼ ALK (anaplastic lymphoma kinase) の細胞内チロシンキナーゼドメインをコードしている(図1)。本来 EML4 と ALK 遺伝子はヒト2番染色体短腕内の近い場所 (12 Mbp 離れている) に互いに対向きに存在するが、逆位が起こり融合遺伝子ができる。

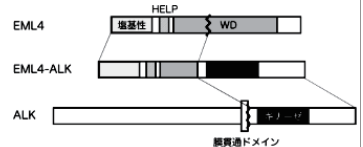


図1 EML4-ALK融合キナーゼの発見  
EML4タンパク質は塩基性領域、HELPドメインおよびWDリピートからなるが、そのWDリピート領域の途中でALKキナーゼの細胞内領域と融合したEML4-ALKタンパク質が非小細胞肺癌で生じていることが明らかになった。(文獻より改変)

EML4-ALKの融合点を挟むプライマーを用いたRT-PCR法による同融合遺伝子の検出

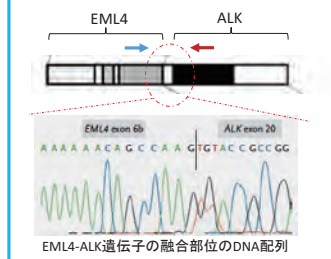


図2 高感度を用いた肺がんの分子診断  
慢性気管支炎患者より調製した癌塊1mlに、EML4-ALK発現細胞数を10、100、1,000、あるいは10,000個添加し、凍結した後EML4-ALK融合点を挟むプライマーによるRT-PCRを行った。10細胞/mlの検体から明確にEML4-ALKのPCR産物が検出される。Marker (50 bp ladder, mitogen)。(文獻より改変)

開野, 日薬誌 2011;138:3-7.

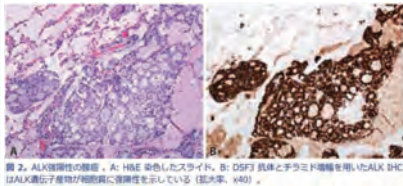
## 分子標的薬によるがん治療の変革

- ALK融合遺伝子を分子標的とした治療

## EML4-ALK融合遺伝子の検出

FISHは時間と労力が必要でスクリーニング検査としては不適とされている  
まずは高感度IHCによりスクリーニングを行い、その後FISHにより確認を行うことが推奨または原則とされる

### 肺がんにおけるALKIに対するIHC

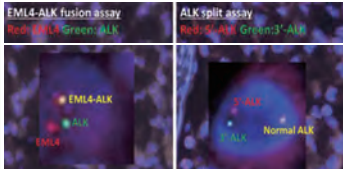


IHC (Immunohistochemistry)  
(タンパク質を解析)

ALKタンパク質を検出している。必ずしも融合タンパク質を直接検出しているわけではない場合がある。通常、正常肺組織ではALKの発現は認められないため、高感度ALK-IHCとFISHの結果には高い相関がある(95%以上)

肺癌におけるALKテスト IASLC アトラス

### 肺がんにおけるEML4-ALKに対する組織FISH



### FISH (Fluorescence in situ hybridization)

(ゲノムDNAを解析)

EML4, ALK両遺伝子は共に正常細胞に存在するが、EML4-ALK融合遺伝子は肺がんでは存在しない。  
(左) EML4遺伝子が赤、ALK遺伝子が緑に染色され、EML4-ALK融合遺伝子は黄色にみえる。  
(右) ALK遺伝子の上下流をそれぞれ赤・緑で染色。転座したALK遺伝子はシグナルが離れて見える。

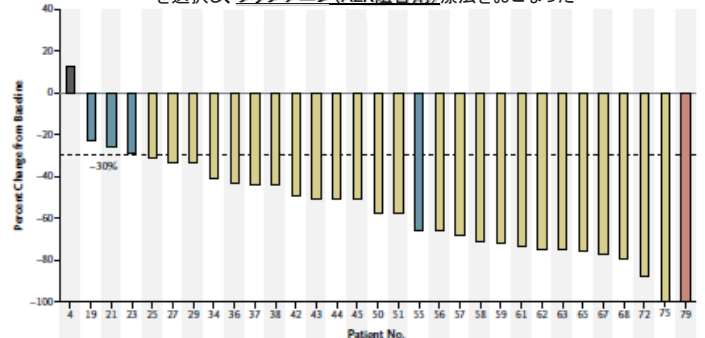
がん研究所 融合遺伝子探索プロジェクト  
ホームページより

## EML4-ALK融合遺伝子を標的とした治療



Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer

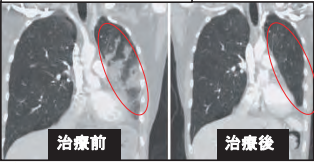
EML4-ALK融合遺伝子が検出できた肺がん患者82名  
を選択し、クリゾチニブ(ALK阻害剤)療法をおこなった



82例中47例(57%)で有効  
この成績は従来の成績と比較して極めて高い  
(非小細胞肺癌に対するシスプラチン単独投与例では有効性20%程度)

## クリゾチニブの強力な効果と弱い副作用

Complete responseの例



↑ 完全寛解の患者のCTスキャンデータ

クリゾチニブ療法における副作用は従来の抗がん療法と比較して非常に少ない/弱い

Table 2. Adverse Events in the 82 Patients.<sup>29</sup>

Adverse Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
	no. of patients (%)				
<b>Any adverse event<sup>†</sup></b>					
Nausea	43 (52)	1 (1)	0	0	44 (54)
Diarrhea	38 (46)	1 (1)	0	0	39 (48)
Vomiting	35 (43)	1 (1)	0	0	36 (44)
Visual disturbance	34 (41)	0	0	0	34 (41)
Constipation	18 (22)	2 (2)	0	0	20 (24)
Peripheral edema	13 (16)	0	0	0	13 (16)
Dizziness	12 (15)	0	0	0	12 (15)
Decreased appetite	11 (13)	0	0	0	11 (13)
Fatigue	8 (10)	0	0	0	8 (10)
<b>Grade 3 or 4 adverse events<sup>‡</sup></b>					
ALT elevation		4 (5)	1 (1)		
AST elevation		5 (6)	0		
Lymphopenia		2 (2)	0		
Hypophosphatemia		1 (1)	0		
Neutropenia		1 (1)	0		
Hypoxia		1 (1)	0		
Pneumonitis		1 (1)	0		
Pulmonary embolism		1 (1)	0		

## 第二世代のALK阻害剤

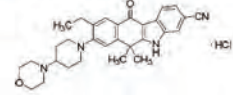
アレセンサ®とは



中外製薬が創製した  
ベンゾ[b]カルバゾール骨格を有する選択的ALK阻害剤

開発記号 : AF802  
治験薬コード : CH5424802/RO5424802  
一般名 : アレクチニブ塩酸塩 (JAN) (Alectinib hydrochloride)

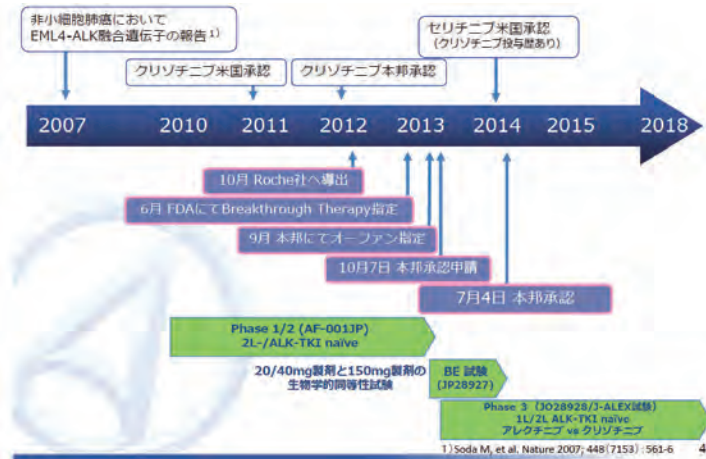
分子量 : 519.08



化学名 : 9-Ethyl-6, 6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl) piperidin-1-yl]-11-oxo-6, 11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile hydrochloride  
構造標的 : ベンゾ[b]カルバゾール骨格を有する選択的ALK阻害剤  
標的 : ヒト未分化リンパ腫キナーゼ (ALK)

中外製薬 説明会資料より

## アレクチニブの開発の歴史



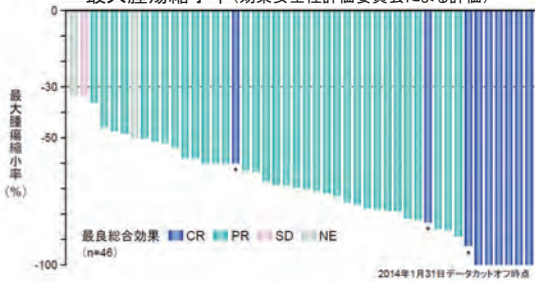
## アレクチニブ 国内I/II臨床試験 (AF-001JP試験)

患者背景 (第II相部分、1回300mg 1日2回投与例)

		第II相部分 (有効性解析対象集団 n=46, n(%))
年齢(歳)	中央値(範囲)	48.0 (26-75)
性別	男性/女性	22(47.8)/ 24(52.2)
ECOG PS	0/1	20(43.5)/ 26(56.5)
喫煙状況	喫煙なし 喫煙中/過去に喫煙	27(58.7) 1(2.2)/ 18(39.1)
組織型	腺癌/扁平上皮癌/大細胞癌	46(100.0)/ 0/ 0
病期分類	ⅢB/Ⅳ 術後再発	2(4.3)/ 31(67.4) 13(28.3)
ALK診断	IHC かつFISHで陽性 RT-PCRで陽性	39(84.8) 7(15.2)
EGFR型	野生型/変異型/不明	41(89.1)/ 0/ 5(10.9)
前治療歴	0/1 2/ ≥3	1(2.2)/ 21(45.7) 9(19.6)/ 15(32.6)
脳転移	有/無	15(32.6)/ 31(67.4)

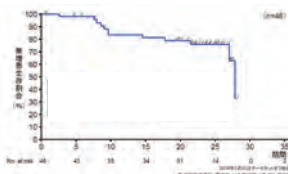
## アレクチニブの高い有効性

最大腫瘍縮小率 (効果安全性評価委員会による評価)



無増悪生存期間 (PFS) (効果安全性評価委員会による評価)

PFS中央値	27.7ヵ月 (95% CI: 26.9-推定不能)
1年無増悪生存割合	83% (95% CI: 68-92)
2年無増悪生存割合	76% (95% CI: 60-86)



## アレクチニブの副作用

● 20%以上の症例に認められた副作用 (承認時) (n=58)

副作用名	全Grade n (%)	Grade 1 n	Grade 2 n	Grade 3 n
血中ビリルビン増加	21 (36.2)	5	14	2
味覚異常	20 (34.5)	20	0	0
AST増加	19 (32.8)	16	3	0
血中クレアチニン増加	18 (31.0)	10	8	0
便秘	17 (29.3)	14	3	0
発疹	17 (29.3)	15	2	0
好中球数減少	15 (25.9)	1	10	4
ALT増加	15 (25.9)	12	1	2
血中CPK増加	12 (20.7)	10	0	2
白血球数減少	12 (20.7)	3	8	1

Grade 4以上の副作用は認められなかった

(参考)

間質性肺疾患の発現頻度 1例 (1.7%): Grade 1

承認時評価資料・国内第I/II相試験 (AF-001JP試験) 37

## クリゾチニブ vs アレクチニブ

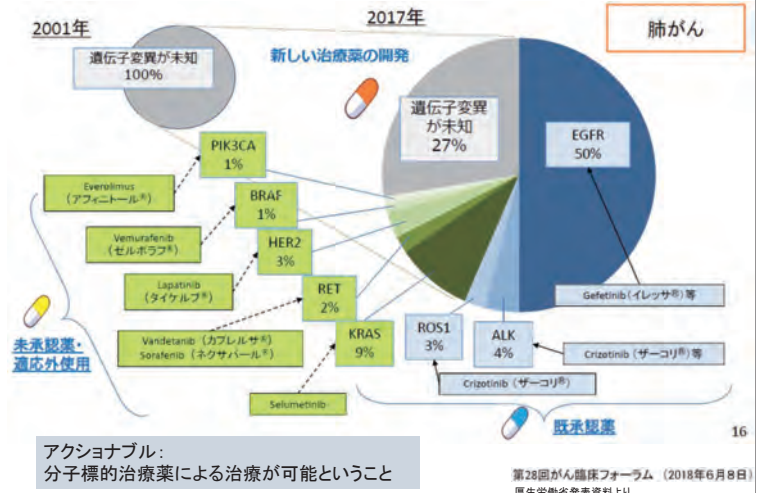
クリゾチニブとアレクチニブを直接比較する第III相試験(J-ALEX試験) (2016年)

ALK阻害薬未治療で化学療法未施行もしくは1レジメン施行のALK 融合遺伝子陽性肺癌患者207例

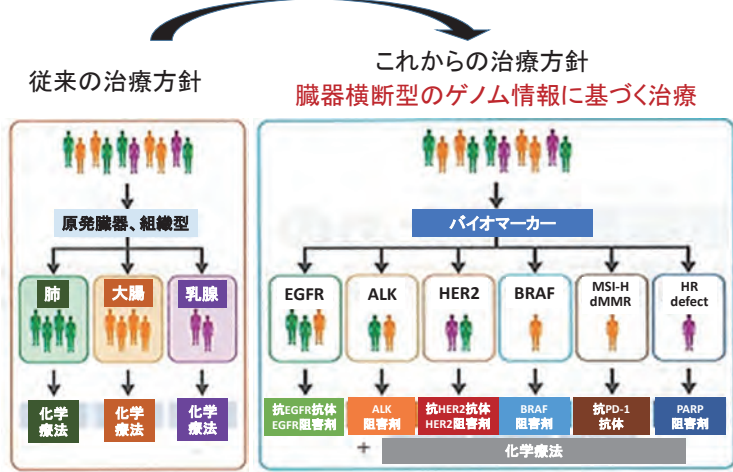
PFS中央値は、  
アレクチニブ群で25.9ヵ月  
クリゾチニブ群で10.2ヵ月 (osの差があるかは不明)  
Grade 3以上の有害事象もアレクチニブ群が低かった

肺癌診療ガイドライン 2018年版では、アレクチニブがファーストラインとして推奨されている

## 肺がんで同定されているアクシオナブル変異

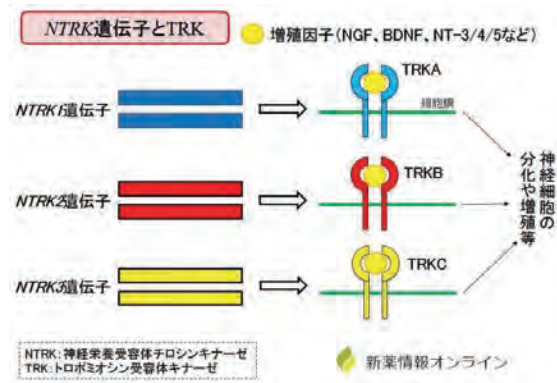


## 臓器別治療から臓器横断型のゲノム情報に基づく治療へ



## 臓器横断型ゲノム情報に基づく治療の例

神経栄養受容体チロシンキナーゼ (neurotrophic tyrosine kinase, NTRK) 遺伝子からTRK (トロポミオシン受容体キナーゼ: tropomyosin receptor kinase) A/B/Cが翻訳される



本元 貴祥 新薬情報オンラインより

## NTRK融合遺伝子

NTRK融合遺伝子とがんの増殖

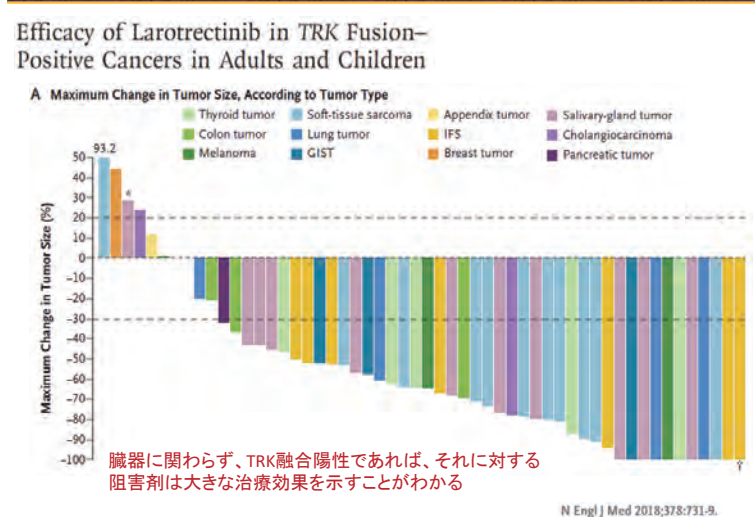
NTRK融合遺伝子から合成されたTRK融合タンパクは増殖因子が無くてもがんの増殖を活性化させる

Table 1. NTRK gene family fusion partners and associated cancers

Tumor	NTRK1	NTRK2	NTRK3
CRC	TPH3 (16, 18), LMNA (19), TPR (51), SCY3 (20)		
NSCLC	CD74 (14), HNRIP (14), SOSTM1 (15)		
GBM	ARHGAP2 (27), BCAN (52), NFASC (53), TPMS (54)	TRPM24 (12)	
Pilocytic astrocytoma			ETV6 (27, 54)
Spitzoid melanoma	TP53 (55), LMNA (56)		
Papillary thyroid cancer	TPH3 (57), TFG (58), TPR (59)	NACC2 (55), OR1 (55)	
MASC			ETV6 (60, 61)
SBC			ETV6 (54)
Infantile fibrosarcoma			ETV6 (63)
HNSCC	LMNA (62)		
Mesoblastic nephroma		PAN3 (12)	
GIST			ETV6 (64)
			ETV6 (28, 29)

Clin Cancer Res 24(23) December 1, 2018

## NTRK融合遺伝子を標的とした臓器横断型治療



## がんゲノム医療の概論

### 分子標的薬によるがん治療の変革

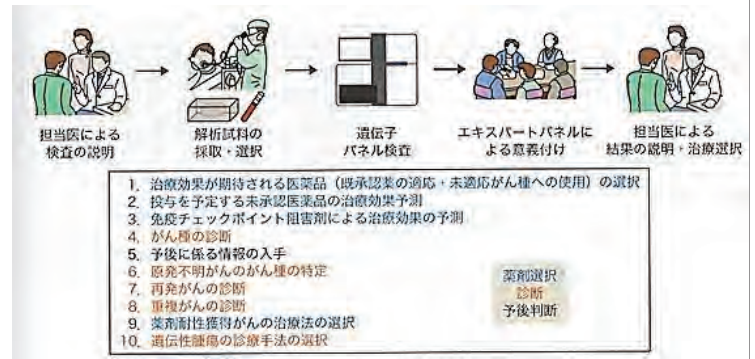
### これから始まるがんゲノム医療

### がんゲノム医療の課題と展望



## がんゲノム医療の概観

### 遺伝子パネル検査に基づくがんゲノム医療の流れ



遺伝子パネル検査に基づき、薬剤選択・診断・予後判断に関する診療補助情報が得られる

## NGSを用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス

### 遺伝子パネル検査の目的:

薬物療法の治療効果予測を主たる目的とする

### 対象:

薬物療法の対象であり、かつ標準的治療法のない患者

### 検査頻度:

原則、個々の患者につき1回

(ただし、薬物療法無効後に新たに生検などの試料が手に入った場合を除く)

### 検査時期:

原則、薬物療法開始前に実施。また、標準療法施行後に再発あるいは進行した場合

### 検査方法:

医薬品医療機器法の承認を得たDNAシーケンサー、シーケンシングサンプル調製試薬、テンプレートDNA調製試薬および解析プログラムを用いる

### 検査機関:

厚生労働省において今後検討されるがんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件を参照する(現在、がんゲノム医療中核拠点・連携病院が指定されている)

### 説明と同意に関する指示:

検査の有用性と限界、結果の使用制限、偶発的・二次的所見の可能性を説明する  
知る権利・知らないでいる権利の保障、本人が不同意の場合の家族への開示等への配慮

ガイドランスより一部抜粋(次に続く)

#### 2019.6.1保険適用対象

1. 標準治療がない固形がん患者(小児がんや希少がんなど一部)または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む)。
2. 全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法への適応となる可能性が高いと主治医が判断した患者。

### レポート:

遺伝子パネル検査結果の医学的解釈が可能な専門家集団(エキスパートパネル)が作成する

### レポートに含める内容:

- ・ 検体およびデータの品質
- ・ 検出されたゲノム変異の生物学的異議づけとエビデンスレベル
- ・ 二次的所見の有無とそれに関連するエビデンスレベル
- ・ 次の取るべきアクションに関する勧告とその予想されるリスク
- ・ 治療薬の適用状況
- ・ 関連する治療薬の治験情報の有無など

### エビデンスレベル:

遺伝子パネル検査結果の医学的解釈が可能な専門家集団(エキスパートパネル)が作成する

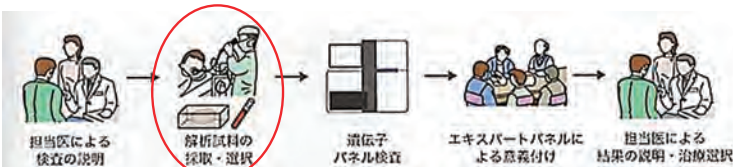
欧米で公表されているエビデンスレベルとの整合性に留意した上で、我が国の実情に合わせて定義

試行的に、現時点で我が国において開発あるいは開発準備中のがん遺伝子パネルに搭載されているがん関連遺伝子で、期日内に希望のあった遺伝子を対象にエビデンスレベルを設定

### 治療選択肢の記載:

ゲノム変異毎の適応癌腫、これまでのエビデンスレベルに加え、国内外で運用されている各種のがんゲノムデータベースの検索結果などを踏まえて、治療選択肢を提供するよう努める原則、エビデンス2以上のものは、治験を含めた臨床試験や先進医療等の保険外併用療法等の適切な制度に基づいた情報と共に治療選択肢を文書で提供する

## 解析検体



病理診断残余ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織を用いることが主流

NGSによる断片化された核酸を用いたシーケンス技術の確立

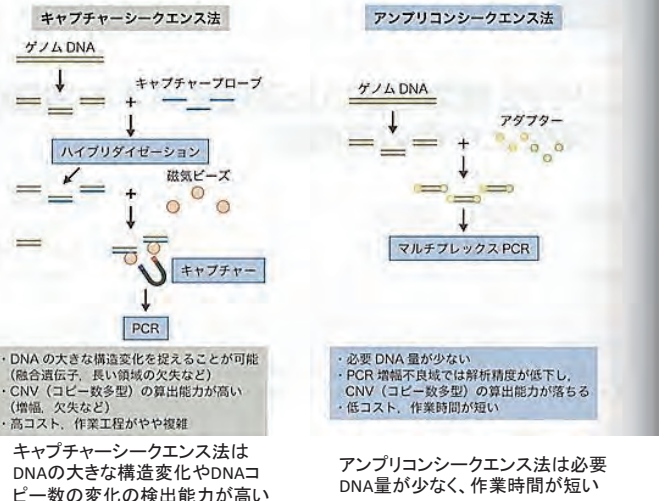
ゲノム情報からがん細胞の含有率やヘテロ性を推測するインフォーマティクス技術の確立

【品質基準と品質保証の具体例】

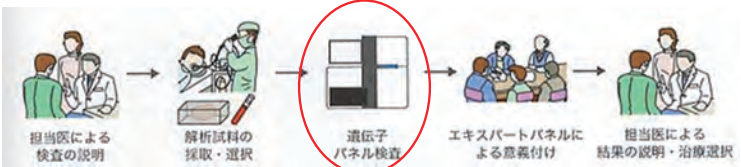
1. 検査の導入前の準備
2. 検査前プロセス(検査依頼から結果通知まで)
3. 検査プロセス(アグター調製からシーケンシングまで: wet-lab process)
4. 検査プロセス(バイオインフォマティクス結果処理: dry-lab process)
5. 内部品質管理(QA)
6. 外部品質管理(QA)
7. 試薬のロット、バージョンなどの変更時の確認
8. SF (secondary findings) 開示への対応
9. 標準物質 (Reference materials)
10. (補足) ISO 15189 と CLIA, CAP
11. 引用文献
12. 参考値、関連参考資料
13. 検体資料

がん遺伝子パネル検査の品質・精度の確保に関する基本的考え方 (2018年臨床検査振興協議会)

## FFPEからの核酸調製



# 遺伝子パネル検査



## 遺伝子パネル

色々なパネルが開発・提案されているが、日本で最初に用いられるのは以下二つ

### OncoGuide™ NCCオンコパネル システム

「OncoGuide™ NCCオンコパネル 解析プログラム」と「OncoGuide™ NCCオンコパネル キット」より構成されるコンビネーション医療機器

### FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)と体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍適応判定用)から構成されている

# NCCオンコパネル

国立がんセンターの開発チームに日本のがんゲノム医療のための国産がん遺伝子パネルとして設計・構築された

変異・増幅を検索する遺伝子 (114)				融合を検索する遺伝子 (12)	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CNBBP	IGF1R	NF2L2/NUMA1/PPP1R2	RAP1/RAF	AKT2
AKT1	CTNMB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RBL1	ERBB4
AKT3	DGKR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NTRK1	RHOA	FGFR3
APC	END1	JAK3	NTRK1	ROSL1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK2	SETBP1	NTRK2
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTRK3	SMARCA4/BRI1	RET
ATXN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	NTRK3	SMARCB1	RET
AKL	EZH2	MAP2K2/MEK2	FBXW7	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BRD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCLL1/BCL11A	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CDD1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKG		
CD58	GNAO1	RSK2	PTEEN		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHK2	IDH1	MYCN	RAC1		

- 海外製品には搭載されていないNRG1遺伝子やRHOA遺伝子など日本のがん患者で変異が見られる遺伝子が搭載されている
- 日本人における遺伝子多型と体細胞変異を識別した検査結果が得られる
- 遺伝性腫瘍に関する遺伝子変異の情報も得られる

国立がん研究センター  
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\_release/2018/1226\_03/index.html

# FoundationOne CDx

ファウンデーション・メディシン社が開発 (がん関連遺伝子の解析に強みを持つ米国の会社) 2015年ロシュ社と戦略的提携 2018年ロシュ社・中外製薬と独占的商業化権に関するサブライセンス契約を締結 国内では中外製薬が国内展開に向けた製造販売承認申請

ABL1	ACTV9B	ADU17	AKT1	AKT2	AKT3	ALK	ALDH3B2	AMER1	ANAPC4	APC
AR	ARAF	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24
ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24
ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24
ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24	ARHGAP24

324の遺伝子における置換、挿入、欠失、コピー数異常(CNA)および遺伝子融合等の変異検出、ならびにマイクロサテライト不安定性(Microsatellite Instability: MSI)や腫瘍の遺伝子変異量(Tumor Mutational Burden: TMB)などのゲノム・バイオマーカーを検出する

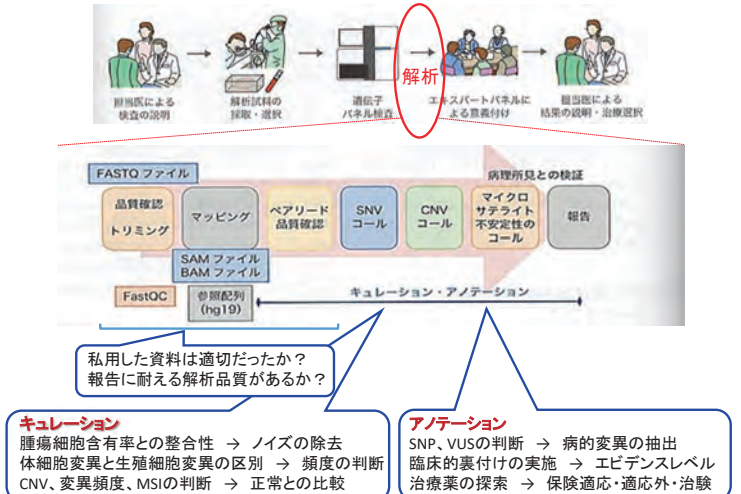
# FoundationOne CDx

ファウンデーション・ワンは、EGFR、ALK、BRAF、ERBB2 (HER2)、KRAS、NRASおよびBRCA1/2の遺伝子変異の検出により、FDAより承認を取得している17の分子標的療法に対するコンパニオン診断薬としての使用も可能

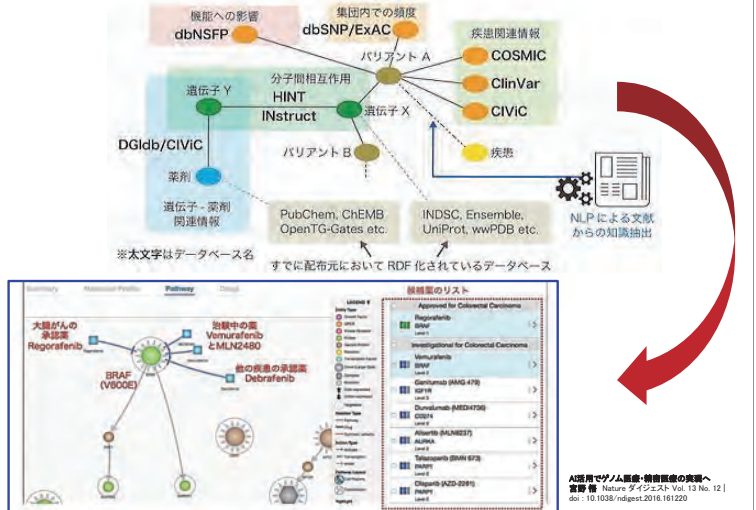
Table 1: Companion diagnostic indications

INDICATIONS	BIOMARKER	FDA-APPROVED THERAPY*
Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	EGFR exon 19 deletions and EGFR exon 21 L858R alterations	Gilotrif® (osimertinib), Inresa® (gefitinib), or Tarceva® (erlotinib)
	EGFR exon 20 T790M alterations	Tacrisso® (osimertinib)
Melanoma	ALK rearrangements	Alecensa® (cemiplimab), Xalkori® (crizotinib), or Zykadia® (crizotinib)
	BRAF V600E BRAF V600E	Tafinlar® (dabrafenib) in combination with Mekinist® (trametinib) Tafinlar® (dabrafenib) or Zelboraf® (vemurafenib)
Breast Cancer	ERBB2 (HER2) amplification	Herceptin® (trastuzumab), Kadcyla® (ado-trastuzumab-emtansine), or Perjeta® (pertuzumab)
	KRAS wild-type (absence of mutations in codons 12 and 13)	Erdectin® (cetuximab)
Colorectal Cancer	KRAS wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4) and NRAS wild-type (absence of mutations in exons 2, 3 and 4)	Vectibix® (panitumumab)
	BRCA1/2 alterations	Rubraca® (rucaparib)

# データ解析



# 情報を統合してデータ解析をおこなう





臨床シーケンスで使用されたパイプライン、データソースとその特徴

Foundation Medicine (文献2)	MSK-IMPACT (文献7)	TOP-GEAR 1 (文献14、15)
Foundation Medicine社	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	国立がん研究センター
BWA	BWA (MEM)	BWA
COSMIC等のデータベースからの事前分布と、多項分布モデルによるベイズ推定。(少なくとも)4つのフィルター。Indelに関しては、局所アセンブルによる検出も、その後、上の4つ+3つ程度のフィルター。	Mitect <sup>®</sup> , Pindel <sup>®</sup> , Somatic Indel Detectorのコールと集合に対し、フィルター(詳細不明)をかける	cisMutan: フィッシャー正確確率検定, 位置相関エラーを排除する10個の統計的フィルター
ASCAT <sup>®</sup> に似たアルゴリズム。正規分布でlogRとBAFをモデル化し、Gibbs サンプリングでパラメータ推定。	不明(インハウス・プログラム)	cisCton: ノンパラメトリック統計量によるcircular binary segmentation, abortionフィルター。プート、ストラッピング検定によるCNA判定
異なる場所にマップされるペアエンド・リードを利用して検出。サポートリードの数をマッピングの質によってフィルター。	Delly <sup>®</sup>	cisFusion: BWA SWのシングルエンド・リードに対するローカル・アライメントを利用した判定。ペアエンドによる検出で補強。FFPE試料の不安定性を反映した指標によるフィルター。
レポーティング	MPath (を略由)	cisInter
知識ベース	OncoKB	EPDB (Expert Panel Data-Base)
結果蓄積データベース	cBioPortal	cisVids
臨床試験との電子的接続	機関内臨床試験データベース Darwinと接続	なし

解析主体

アライメント

SNV/indel検出

CNA検出

Fusion Rearrangement 検出

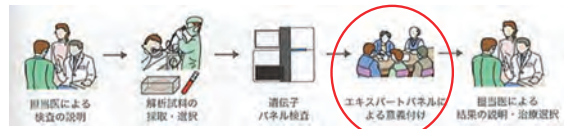
レポーティング

知識ベース

結果蓄積データベース

臨床試験との電子的接続

エキスパートパネル(カンサーボード)



エキスパートパネル標準化案(2019年2月)

構成員リスト(抜粋、一部改変)

- ① がん薬物療法に関する専門的な知識・技能を有する診療領域の異なる常勤の医師(複数)
  - ② 遺伝学に関する専門的な知識及び技能を有する医師(1名以上)
  - ③ 遺伝学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者(1名以上)
  - ④ 病理学に関する専門的な知識及び技能を有する常勤の医師(複数)
  - ⑤ 分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家(1名以上)
  - ⑥ 次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要のバイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する専門家(1名以上)
  - ⑦ エキスパートパネルにおいて検討を行う対象患者の主治医又は当該主治医に代わる医師
- なお、⑤⑥の専門家は、申請時点からさかのぼって3年の間に、当該専門領域に関する英文の査読済み論文(共著を含む)を執筆した実績があることが望ましい。

エキスパートパネルで議論すべき内容

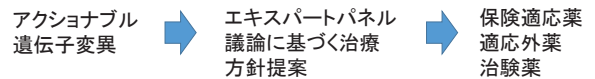
議論すべき内容

- ① 検体およびデータの品質について
  - ② 各遺伝子異常に関して
  - ③ 遺伝子異常に対する生物学的意義付け(がん化能など特定の形質獲得に寄与するか等)
  - ④ 遺伝子異常に対応する治療薬
  - ⑤ 患者基本情報を考慮した上で遺伝子異常に対応する具体的な候補薬とエビデンスレベル、および承認状況や治験状況を踏まえたavailabilityランク
- ※ 日本国内での治験実施状況について定期的に情報収集を行い、遺伝子異常に対応する候補薬を可能な限り探索することが望ましい
- ⑥ 必要に応じて④で挙げられた候補薬剤から、患者状態やavailabilityを考慮して、優先的に推奨されるものがあるか等
  - ⑦ 診断や予後に関するエビデンスの解釈
  - ⑧ 生殖細胞系遺伝子異常を認める(または疑われる)場合は、関連するガイドライン・ガイダンス・提言に従い、その意義付け及び対応について

エキスパートパネル標準化案(2019年2月)

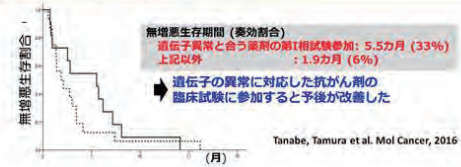
これら議論に基づき報告書または診療録等に記載

検査結果に基づく治療



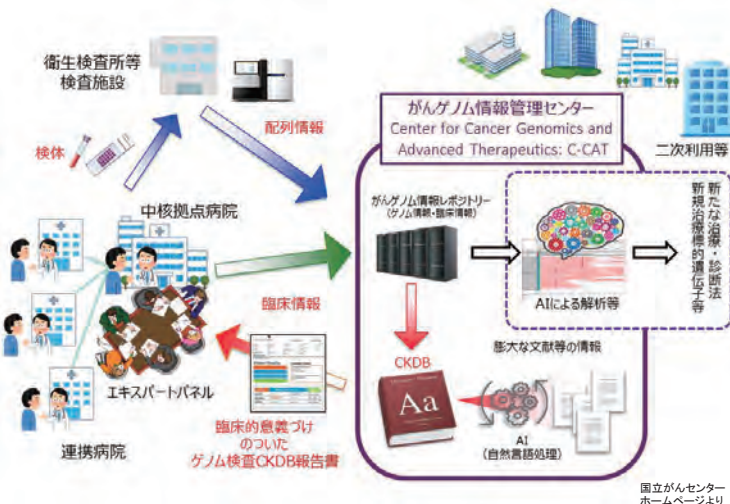
がんゲノム医療が稼働し、その効果が見えてくるのはこれからである

クリニカルシーケンスの臨床的な有用性の証明  
2014-2015に解析した130例の結果



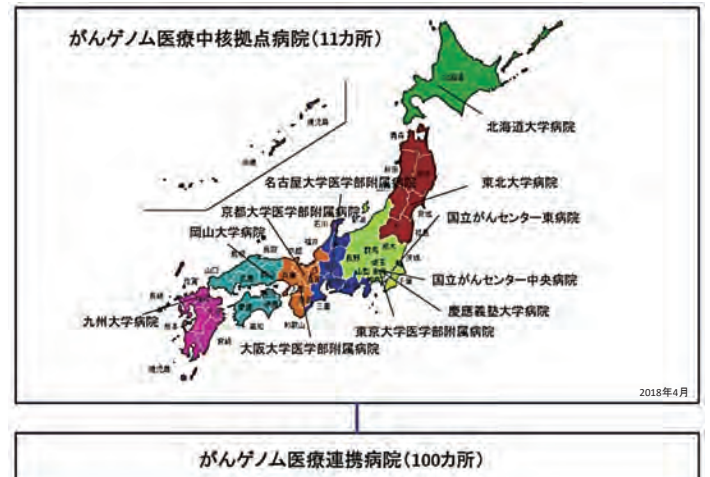
国立がんセンターホームページより

がんゲノム医療推進の体制



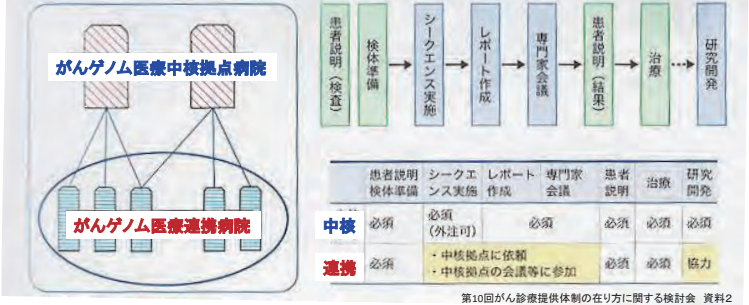
国立がんセンターホームページより

がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院



第69回がん対策推進協議会(資料)

# がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院



第10回がん診療提供体制の在り方に関する検討会 資料2

- がんゲノム医療中核拠点病院は、以下の役割を担うことが求められる。
- がんゲノム情報に基づく診療や臨床研究・治験の実施、新薬等の研究開発、がんゲノム関連の人材育成等の分野において、貢献すること。
  - がん患者の遺伝子パネル検査における一連の流れ(①患者への検査に関する説明、②検体の準備、③シーケンスの実施、④検査レポートの作成、⑤エキスパートパネルの開催、⑥患者への検査結果の説明、⑦検査結果に基づく治療)について、自施設で実施できる機能を有すること(ただし、③シーケンスの実施については、シーケンスを適切に行うことができる医療機関又は検査機関に委託して差し支えない)。
  - 院内の見やすい場所に、がんゲノム医療中核拠点病院としての指定を受けている旨の掲示をする等、がん患者に対し、必要な情報提供を行うこと。
  - がんゲノム医療連携病院(がんゲノム医療中核拠点病院と連携して遺伝子パネル検査の結果を踏まえた医療を行う病院のことをいう。以下同じ。)と協力しながら、がんゲノム医療が適切に提供されるよう努めること。

がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針

# がんゲノム医療の課題

- A) アクショナブル変異の陽性率が低い  
日本の医療制度において最終的に遺伝子プロファイルに適合した治療を受けられる患者は10%程度
- B) 耐性に対する対応が出来ない
- C) 高コスト(50-100万)
- D) 報告までに時間を要する(3-5週間)
- E) 遺伝性腫瘍に対するカウンセリング体制
- F) 人材育成

## A) アクショナブル変異陽性率の低さへの対応

アクショナブル遺伝子変異 → エキスパートパネル議論に基づく治療方針提案 → 保険適応薬 適応外薬 治験薬

**対策**

- 変異自体は増えるものではない
- 遺伝子コード領域以外に存在する変異解析とその臨床的意義づけ
- ドラッグプルである証明の積み重ね

領域融合レビュー, 4, e002 (2015) © 2015 武蔵 彰彦 Licensed under CC 表示 2.1 日本

- ✓ 個々の遺伝子の発現量の異常
- ✓ クロマチン構造変化による、一連の遺伝子群の発現異常
- ✓ クロマチン構造変化による、ゲノムDNAの構造的機能異常
- ✓ スプライシング異常 (次項)

**Whole Genome Sequence**  
全ゲノム領域のシーケンス

**Epigenetic modification detection**  
エピゲノム変化の検出 (DNAメチル化領域、ヒストンマークなど)

**Non-coding RNA Sequence**  
lncRNA, miRNAなど

## 異常スプライシングの例

前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体パリアントの出現

通常受容体構造 vs. がん特異的な異常受容体構造

種々の固形がんにおけるSLCO1B3パリアントの出現

Transcription start site analysis

がん特異的に発現する

## 治療薬と治療法の開発の必要性

アクショナブル遺伝子変異 → エキスパートパネル議論に基づく治療方針提案 → 保険適応薬 適応外薬 治験薬

**遺伝情報とTDMを融合した個別化治療の例**

**対策**

- 変異に対する創薬の推進
- 新たなモダリティの開発
- 新たなアプローチ

低分子、新たな低分子(タンパク質分解誘導薬、エピゲノム標的薬)、抗体医薬、次世代抗体医薬、RNA創薬、DDS開発、遺伝子治療

寺田智智夫 YAKUIGAKU ZASSHI 136(1) 1469-1476 (2016)

## B) 耐性出現に対する対応

分子標的の治療後に高頻度で耐性が生じる

ゲフィチニブ、エリスチニブ、アフィニチニブ vs. オシメルチニブ

EGFR陽性肺がんに対する治療概要

治療前の解析だけでは、これら耐性への対応が出来ない

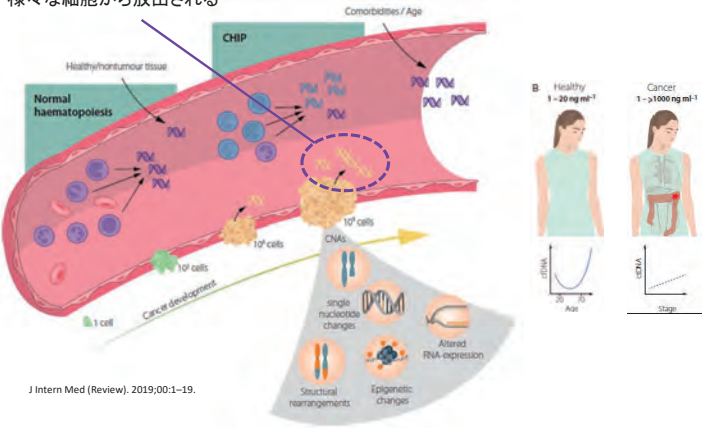
EGFR変異陽性肺がんに対する新規耐性克服療法を開発 ~今後予想されるオシメルチニブ耐性の克服へ~

がん研究会 日本医療研究開発機構 京都大学 理化学研究所

## リキッドバイオプシーへの期待

### Circulating tumor-derived cell-free DNA (cfDNA)

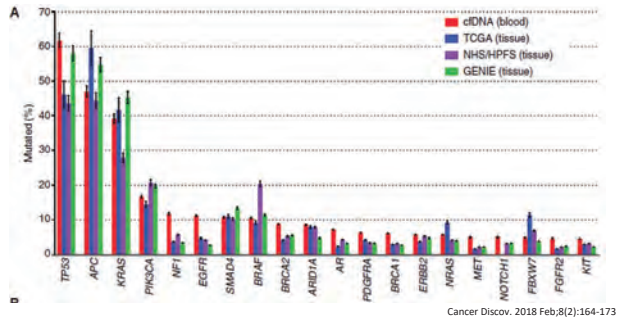
血中を流れる短いDNA断片(がん由来の断片は生理的なものより短いとされる)様々な細胞から放出される



J Intern Med (Review). 2019;00:1-19.

## cfDNAプロファイリングからがんのゲノム情報を知る

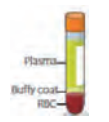
cfDNAから得られたがん体細胞変異情報と組織解析より得られた情報の比較



Cancer Discov. 2018 Feb;8(2):164-173

血液採取

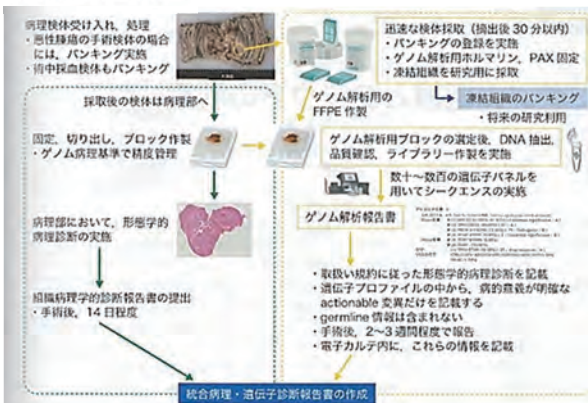
cfDNAによるがんゲノム情報解析



変異検出と分子標的治療

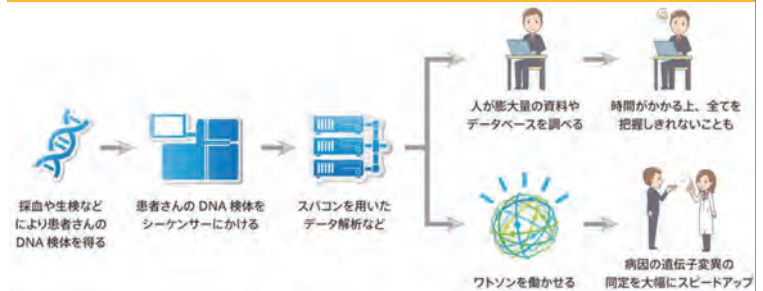
## C) D) コストと時間の改善

### より効率的な体制の構築



慶応義塾大学病院での全症例シーケンスプロジェクト  
手術検体採取直後にゲノム解析用検体を採取することで、高品質検体を確保できる。形態学的病理診断と並行してゲノム解析を実施して、初回診断時からがん遺伝子プロファイルが電子カルテ上に記載され、主治医は治療方針決定の際に、その情報を利用することができる

## AIの活用やDBの拡充



ゲノム医療において、AIが判断のよりどころにするのは研究論文やデータベースなどのデータです。それらは、研究者のデータ解析から生み出されますが、確かに、それ自体に誤りがある可能性は認識しておくべきでしょう。研究者のデータ解析の正確さは、そのデータによって患者さんが治せたかどうか、何か発見できたかどうかで決まります。基本的に、ワトソンはそれを判断の材料にしていると思います。ワトソンを使ってみて、現場から聞こえてくるのは、ビッグデータ、ビッグデータといっても、個人の病気を解釈するには、まだまだにも知識やデータが不足している、という声です。1人の患者さんの側から見ると、その患者さんに有用な情報はまだまだばらばらにしかない。基礎研究がもっと必要なのです。

AI活用でゲノム医療・精密医療の実現へ  
宮野 裕 Nature ダイジェスト Vol. 13 No. 12 | doi: 10.1038/ndgst.2016.161220

## E) 遺伝性腫瘍に対するカウンセリング体制

様々な遺伝性腫瘍が見つかる可能性がある(今後この可能性は増える)

症候群名	原因遺伝子	主な疾患	ワンポイントチェック
遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)	BRCA1 BRCA2	乳がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、など	リスク低減手術という選択肢
Li-Fraumeni 症候群	TP53	骨肉腫 (発育性肉腫と軟骨肉腫)、軟部肉腫、肉腫、乳がん、脳腫瘍、白血病、副腎皮質がん	放射線照射と骨格形成異常が診断にも注意
Cowden 症候群	PTEN	乳がん、甲状腺癌、子宮体がん、結腸直腸癌、多発性消化管癌、または肺腺癌、巨乳症	良性腫瘍として発症している可能性がある
Lynch 症候群	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	大腸がん、子宮体がん、胃がん、小腸がん、膵がん、胆嚢がん、腎臓癌など	検診のしやすい臓器が多いが、Lynch 症候群と気づかれず進行が見つかるとも
家族性大腸腺腫症 (FAP)	APC	大腸ポリープ、大腸がん、骨髄、デスモイド腫瘍	小児期からの大腸内視鏡検査が必要しかし、大腸内視鏡検査をする必要と確定診断となることも 事前の説明が大切
Pleuro-Jeghers 症候群 (PJS)	STK11	色素沈着、腸のポリープ、乳がん、大腸がん、膵がん、卵巣がん、小腸がん、子宮頸癌、精巣の悪性性腫瘍など	大人になると色素沈着が現れることも小児科で色素沈着や腸管癌により気づかれることも
遺伝性びまん性腎がん	CDHI	びまん性腎がん、定型的小腸がん	各がんの病理組織像にも注意
von Hippel-Lindau 病 (VHL)	VHL	血管芽腫 (小脳、網膜、聴神経)、副腎性色素沈着、副腎外神経腫瘍、乳癌、甲状腺癌、膵神経内分泌腫瘍	同じ遺伝子変異でも発症する疾患のパターンは個人差がある
多発性内分泌腫瘍症 1 型	MEN1	副甲状腺腺腫、膵臓内分泌腫瘍、下垂体腫瘍	家族内・家族内でも症状にばらつきが見られる
多発性内分泌腫瘍症 2 型	RET	甲状腺癌、副甲状腺癌、副甲状腺癌増殖症	甲状腺癌ががんに対する RET 遺伝子検査は保険適用 増殖性腫瘍に対する注意が必要

## 日本には遺伝子差別禁止法が整備されていない

遺伝子差別とは?

遺伝情報が知られてしまうことで生命保険の加入拒否や高い保険料の設定、希望しない婚約破棄や離婚、企業の内定取り消しなどを指す。

【アメリカ】遺伝差別禁止法成立

2008年5月21日、民主党ルイーズ・スローター下院議員が提出した遺伝情報に基づく差別禁止法が成立した (P.L.110-233)。法案には超党派の議員の賛成があり、大統領も法案に署名した。同法は、保険会社と雇用者による差別を禁止することが主要な内容となっている。保険会社は、遺伝子情報によって保険加入の際の差別や、保険料率を加重したりすることが禁止される。雇用者は、採用や解雇、給与などの雇用条件、配置、昇進、研修などについて、差別することが禁止される。また、特定の場合を除いて雇用者が被雇用者の遺伝情報を要求したり、購入することも禁止された。スローター議員は1995年から法案を提出してきた。2007年から連邦議会両院で民主党が多数派となったことが、法案成立の大きな要因となった。上院では、コバーン共和党議員らが、企業の訴訟負担が過剰に重なる可能性があるとして、法案のいくつかの条項に強硬に反対していた。  
(廣瀬 淳子・海外立法情報調査室) 外国の立法 (2008.7) 国会図書館調査及び立法考査局

日本の動き

2018.6.17

自民党や国民民主党など与野党の超党派でつくる「適切な遺伝医療を進めるための社会的環境の整備を目指す議員連盟」(会長・尾辻秀久元厚生労働相)が、DNAに含まれる遺伝情報に基づきがんなどの最適な治療を行う「ゲノム医療」を推進するための議員立法を検討していることが16日、分かった。遺伝子差別の禁止と医療機関への財政支援などが盛り込まれる見通しだ。来年の通常国会での成立を目指す。

毎日新聞2019年3月14日

ゲノム医療 遺伝差別に防止規定 推進法骨子案、議連了承

日本でも遺伝子差別禁止法が制定される

## F) 人材育成

現時点では薬剤師が求められていない?

### ゲノム医療空間における専門人材の業務 (がんゲノム医療のイメージ)



### ② 構成員からの指摘

➤ 看護師、臨床検査技師、薬剤師のゲノム医療の知識が不足しているのではないか。

## 薬剤師はがんゲノム医療に貢献できるのか? (個人的な見解です)

- 遺伝子変異と抗がん薬の選択が正しいか確認(処方監査)
- 適切な分子標的治療薬の選択に感受性や臓器移行性などの薬学的知見が活用
- 遺伝子解析の中に、薬物動態関連因子の遺伝子検査が含まれると、ファーマコゲノミクスに関連したアドバイスも重要

寺田智弘 医薬ジャーナル Vol. 54, No. 2, 2018/p.229

- 薬物動態の観点(薬物間相互作用、臓器移行性、TDMの必要性、薬物動態遺伝子情報や環境因子を踏まえた薬物動態予測など)からの提案(先に紹介したような新たなアプローチの提案も)
- 薬の副作用の観点からの提案
- 論文情報・治験情報の精査

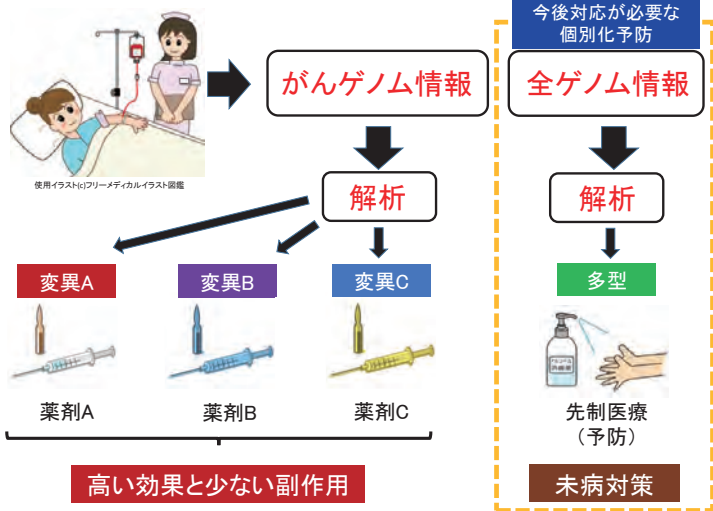


薬学の専門知識・技能を活用することにより、薬剤師はエキスパートパネルの一員として、がんゲノム医療に貢献していくべきだと思う

がんゲノム医療に関する専門的教育が必要

薬物動態や安全性に関わる知識と技能に加え、医師とディスカッションできるレベルの疾患や病態・治療方針に関する教育が必要

## がんにおけるプレジジョン・メディシン(がんゲノム医療)



## これからのがんゲノム医療まとめ

- ◆ 現時点におけるがんゲノム医療では、患者個々のがんの病態を分子レベルで解明し、その情報を基に最も適した治療方針を策定することにより、最大の治療効果と最小の有害作用で、がん治療を施行していくことを目指している
- ◆ 現時点ではがんゲノム医療による費用対効果は十分とは言えない
  - ✓ しかし、がん分子生物学・分子標的薬・次世代シーケンサー技術・ビッグデータサイエンスの進歩、およびがんゲノムの情報の蓄積により、今後、コストや時間は短縮し、患者に対する治療選択肢は増え、治療方針の判定精度が向上すると期待される
  - ✓ さらに、リキッドバイオプシーによる非侵襲的ながんの分子診断は、がんゲノム医療の対象を拡大し、効果も大きくすると期待される
- ◆ これらのことより、がんゲノム医療の費用対効果は改善され、さらに全ゲノム情報に基づいたがん治療・がん予防へと発展していくと考えられる
- ◆ 一方、がんゲノム医療の普及により、遺伝性腫瘍等に対する遺伝カウンセリングの体制、がんゲノム医療に携わる人材育成、適切な運用に関わる法整備や指針など、喫緊の対策が必要な多くの課題が残されている

## おまけ

- 2014年 11月 がんゲノム医療の実現 (閣議決定)
- 2015年 7月 中間とりまとめ
- 2017年 6月 コンソーシアム懇談会報告書 (がんゲノム医療実現の基本コンセプト)
- 2018年 2月 がんゲノム医療中核病院・連携病院の指定
- 2018年 4月 「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」が先進医療Bとして国立がんセンターで運用
- 2018年 5月 各職種のキャリアパス
- 2018年 12月 がん遺伝子検査パネル「OncoGuide NCC オンコパネル システム」「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」

2019年 6月 がん遺伝子検査パネルを用いた診断開始

### 遺伝子パネル検査の保険適用、C-CATへの情報登録が要件へ

2019年4月24日 橋本佳子 <https://www.m3.com/open/iryolshin/article/673423/>

【日経バイオテクONLINE Vol.3153 2019.05.08】より抜粋(興味ある人は全文見てみてください)

日本にとって、国家的危機を回避するための大きな一手となりそうです。というのも、米Foundation Medicine社(FMI)に、日本の貴重な財産＝日本人の癌ゲノムデータ、が吸い上げられようとしていたからです。なぜ元データにこだわるかというと、癌ゲノム情報は宝の山だからです。それを基に新たな創薬や治療法の開発に繋がります。そんな元データを外国の一企業に握られてしまうと、日本は高い費用をFMIに払って情報を得なければならなくなります。国民の税金や保険料から、数十万円もの検査費用をFMIに払って、元データも返してもらえない。そのような不平等条約を、このままでは結ばれるところでした。そこへ中協協が「NO」を突きつけたわけです。保険収載を希望するなら元データを日本にも提供せよ。もちろん元データももらっても、日本で優れた解析ソフトを作らなければその意義は半減してしまいます。ですが、少なくとも癌医療は情報戦ですから、日本がデータを持っていることが必ずや、日本の製薬企業や研究機関などに大きなアドバンテージを生むことと思います。

## おまけ② 最近の話題

### コニカミノルタ、がん遺伝子検査で東大などと共同研究 (日経新聞2019年6月6日)

コニカミノルタは6日、東京大学や国立がん研究センター研究所と共同で、次世代のがん遺伝子検査パネルを開発すると発表した。がん患者の遺伝情報から最適な治療薬を選ぶ「がんゲノム医療」のための遺伝子の検査で、東大が持つがん遺伝子パネル検査に、コニカミノルタ傘下の米アンブリー・ジェネティクスを組み合わせる。半年後をめどに開発し、臨床的な成果につなげたい考えだ。

### C-CATは知的財産権を要求しない方針 (日経バイオテクオンライン2019年6月11日)

### 癌ゲノム医療始まる、でも企業も病院も皆赤字 (日経バイオテクオンライン2019年6月11日)

これからがんゲノム医療に関わる様々な進展や課題が明らかとなってきます。本領域に携わる方々は、遅れることのないよう最新の情報を得て、課題解決に向けて取り組んでいただければと思います。

# 腫瘍免疫と移植免疫

東京薬科大学大学院薬学研究所  
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン  
臨床腫瘍薬学特論

## がんゲノムと免疫療法

免疫学教室  
大野尚仁

2019-9-13

- 自己は生着し、非自己は拒絶される。
- 自己非自己を見分ける仕組みは？
- 分子レベルではどのように見分ける。

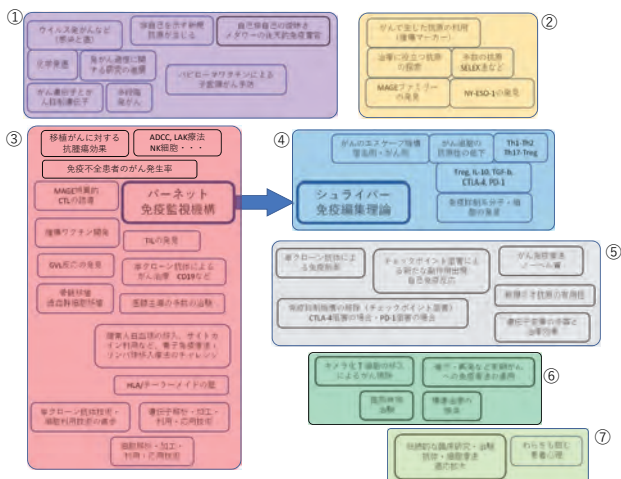
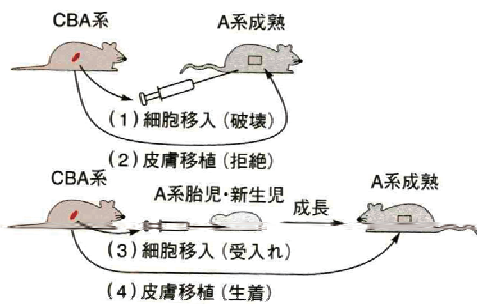
→→→寛容の実験などを通じ、区切りが明確でないことがわかってきた。

- がん細胞を非自己として見分け、排除することは単純ではない。

## 目次

- はじめに
  - がん研究の流れ
- 腫瘍細胞の抗原性
  - 腫瘍マーカー
  - 腫瘍抗原(MAGE, SELEX)
- Burnet 免疫学的監視機構(腫瘍免疫学の夜明け)
  - 抗腫瘍メカニズム
  - TIL
  - 造血幹細胞移植
  - 養子免疫療法(サイトカインの医療応用)
- Schreiber 免疫編集理論(腫瘍免疫学の発展)
  - エスケープ機構
  - 骨髄由来抑制細胞(MDSC)
  - 制御性T細胞(Treg)
- チェックポイント阻害剤
- CAR-T 養子免疫療法
- 今後の展開

## 後天的免疫寛容 (メダワ-ら)



## がん研究の流れ

- がんウイルスの発見
  - 1911 Peyton Rous ラウス肉腫ウイルスの発見
  - 1950 Sarah Stewart ポリオーマウイルスの発見
- 発がんを誘導する環境因子の発見
  - 1775 煙突掃除をしていた少年に陰嚢癌が多発
  - 1915 山極・市川 コールタールでウサギに癌作成
  - 1932 吉田富三 アゾ色素をラットに食べさせ肝臓癌誘導
  - 1940 脂肪を取り過ぎたラットに大腸癌、乳癌多発
  - 1943 アゾ色素投与中のラットの腹水に吉田肉腫を発見
  - 1954 杉村隆 ニトロソグアニジンで胃癌を選択的に作成

癌は遺伝子の変異だが、微生物や環境因子が関わっている

# がんに関連する病原体

がん	関連病原体
胃がん	ヘリコバクター・ピロリ
肝臓がん	B型肝炎ウイルス C型肝炎ウイルス タイパチウイルス 肝吸虫
子宮頸がん	ヒトパピローマウイルス 土 HIV*
肛門生癌関連がん	ヒトパピローマウイルス 土 HIV*
鼻咽がん	Epstein-Barr ウイルス
中咽がん	ヒトパピローマウイルス
非 Hodgkin リンパ腫	ヘリコバクター・ピロリ Epstein-Barr ウイルス 土 HIV* C型肝炎ウイルス ヒトT細胞白血病ウイルス
Kaposi 肉腫	Kaposi 肉腫関連ウイルス 土 HIV*
Hodgkin リンパ腫	Epstein-Barr ウイルス 土 HIV*
膀胱がん	ヒトパピローマウイルス
Merkel 細胞がん	Merkel 細胞ポリオマウイルス

\* HIV\* : HIV 共感染ありなし

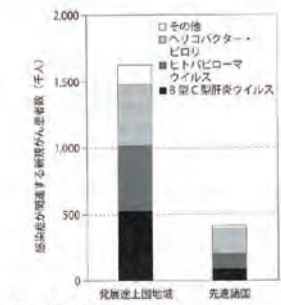


図1 感染症関連がんの地域差 [Lancet Oncol 13: 607-615, 2012, Table 2 を基に作成]

# がんの原因

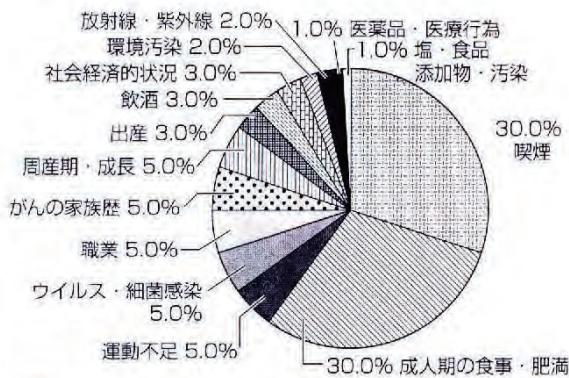


図2 アメリカ人についてのがんの原因 (文献5) より

# 腫瘍細胞(がん細胞)の抗原性

- 自己成分なのに、抗原性はあるの？
- そもそも、がん細胞とは何なの(定義)？
- がん、になる原因は？
- ウイルス感染によるもの→→ウイルス抗原
- 化学発癌→→遺伝子に傷、抗原変異
- →→多段階を経て「がん」を発症
- →→抗原性があるのなら、免疫治療の対象に。

# 癌と「癌細胞」の分子生物学

がん征圧のために知識を集積し、有効利用する

- がんは「遺伝子の病気」との認識は古くからあった。例えば、
  - ①がん細胞で染色体異常がしばしばあった。
  - ②動物にがんを起こす発がん物質の多くは細菌の遺伝子を変異させる変異物質であった。
  - ③家族性に発生するがんがあった。
- これらの背景は「がん研究に分子生物学が必要」との認識を持たせた。
  - DNA複製酵素の発見
  - 遺伝子組換え技術
  - 試験管内遺伝子増幅 (PCR)
  - ヒトゲノムの解読

• 結果として、20世紀の分子生物学の歩みによって、がん細胞の有する特徴が詳細に解析されてきた。集大成として、「がん遺伝子」「がん抑制遺伝子」が多種類発見され、がん細胞の特徴も明らかになってきた。

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子発現の機能	遺伝子異常	遺伝子異常の誘発するがん
ARF1	1q21-q22	レセプター型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	膵臓がん、甲状腺がん
AUX	7p31	レセプター型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	膵臓がん、甲状腺がん
BRCA1	17q21.31	DNA複製酵素	遺伝子欠損	乳がん、卵巣がん
β-catenin	3p21.3-p27	Wnt 経路伝達調節	遺伝子過剰	大腸がん、子宮内頸がん
F11	3q26	転写因子	遺伝子過剰	急性骨髄性白血病
MDM2	12q15	p53 キナーゼ	遺伝子過剰	乳がん、肺癌
ATF	4q12	SRF (神経筋細胞増殖因子レセプター)	遺伝子過剰	神経鞘腫
FGFR3	4p16.3	繊維芽細胞増殖因子レセプター	遺伝子過剰	膀胱がん、腎臓がん
ROS1	6q27	受容体型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	肺癌
CDKN2A (p16)	12p15.1	抑制型チロシンキナーゼ	遺伝子欠損	肺癌、胃がん、膵臓がん
RET	7q31	HGF-R (肝細胞増殖因子レセプター)	遺伝子過剰	膵臓がん、肺癌
SMO	7q32	ヘッジホッグシグナル伝達	遺伝子過剰	基底細胞がん、皮膚がん
RAF	7q34	セリン・スレオニンキナーゼ	遺伝子過剰	肺癌、大腸がん、膵臓がん
FGFR1	8p11.2	繊維芽細胞増殖因子レセプター	遺伝子過剰	膀胱がん、腎臓がん
NRG1	8p12	神経因子	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
APC	5q21	転写因子	遺伝子欠損	大腸がん、膵臓がん
JAK2	9p24	非レセプター型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	多発性骨髄腫
ABL	9q34	非レセプター型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	慢性骨髄性白血病
RET	10q11.2	グリプホシリン神経伝達因子レセプター	遺伝子過剰	肺癌
FGFR2	10q26	繊維芽細胞増殖因子レセプター	遺伝子過剰	膀胱がん、腎臓がん
HRAS	11p15.5	GTP 結合タンパク質	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
QSOX1	11q13	サイクリン	遺伝子過剰	肺癌
KRAS	12p12.1	GTP 結合タンパク質	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
FGFR3	12q13.1	レセプター型チロシンキナーゼ	遺伝子過剰	膀胱がん、腎臓がん
TEL	12p13	転写因子	遺伝子欠損	急性骨髄性白血病
CDK4	12q15-q14	サイクリン依存性キナーゼ	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
MDM2	12q15-q14	p53 結合タンパク質	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
MTF1	14q32.3	セリン・スレオニンキナーゼ	遺伝子過剰	膵臓がん
PME	15q22	転写因子	遺伝子過剰	膵臓がん
ERBB2 (HER2)	17q21	転写因子	遺伝子過剰	乳がん、膵臓がん
BCL2	18q21	アポトーシス抑制因子	遺伝子過剰	肺癌、膵臓がん
AURK1	21q22	転写因子	遺伝子過剰	肺癌
BCR	22q11.2	セリン・スレオニンキナーゼ	遺伝子過剰	慢性骨髄性白血病

新臨床腫瘍学

遺伝子	染色体上の位置	遺伝子産物の機能	遺伝子過剰	非遺伝子過剰
MSH2	2p21	DNA ミスマッチ修復	Lynch 症候群	大腸がん、子宮内頸がんなど
MLH1	3p21	DNA ミスマッチ修復	Lynch 症候群	大腸がん、子宮内頸がんなど
TGF-β-R II	3p22	TGF-β シグナル伝達	肺癌	膵臓がん、胆嚢がん
VHL	3p26	転写因子	von Hippel-Lindau 病	膵臓がん、腎臓がん
APC	5q21	Wnt シグナル伝達	大腸がん、膵臓がん	膵臓がん、胆嚢がん
CDKN2A	9q22	細胞周期調節	肺癌	膵臓がん、胆嚢がん
PTEN	10q23.3	タンパク質ホスファターゼ	Cowden 病、Bannayan-Zonana 症候群	膵臓がん、胆嚢がん
WT1	11p13	転写因子	Wilms 腫瘍	膵臓がん、胆嚢がん
MEN1	11q13	転写因子	多発性内分泌腺腫 I 型	膵臓がん、胆嚢がん
ATM	11q23	細胞周期・アポトーシス制御	肺癌	膵臓がん、胆嚢がん
BRCA2	13q12-q13	DNA 修復	家族性乳がん	膵臓がん、胆嚢がん
RBM1	13q14.2	転写因子	家族性乳がん	膵臓がん、胆嚢がん
E-cadherin	16q22.1	細胞接着	胃癌	膵臓がん、胆嚢がん
TP53	17p13.1	転写因子	L1-Fraumeni 症候群	膵臓がん、胆嚢がん
NF1	17q11	シグナル伝達	神経線腫瘍 I 型	膵臓がん、胆嚢がん
BRCA1	17q21	転写因子	家族性乳がん	膵臓がん、胆嚢がん
SMAD4/DPC4	18q21.1	TGF-β シグナル伝達	膵臓がん	膵臓がん、胆嚢がん
LAG3/STK11	19p13.3	セリン・スレオニンキナーゼ	Peutz-Jeghers 症候群	膵臓がん、胆嚢がん
BAX	19q13	アポトーシス制御	膵臓がん	膵臓がん、胆嚢がん
NF2	22q12	細胞接着	神経線腫瘍 II 型	膵臓がん、胆嚢がん

新臨床腫瘍学

# β-グルカンと腫瘍免疫 癌免疫研究・抗腫瘍性多糖研究の歴史

- ・ 感染免疫研究により、多種のワクチンが開発。
- ・ 感染症死が劇的に減少、寿命の延長。
- ・ 1950年代中頃には、悪性腫瘍が死因の第2位に。
- ・ 医療関係者は、がん治療に積極姿勢となる。

## 研究の発端

- ・ 1962年 (S37)1月1日 国立がんセンター設置, 5月診療開始
- ・ 1968年 (S43)~ 千原ら、池川らが食用茸などの抗腫瘍効果をNature, Cancer Res., Gann等に発表 (国立がんセンター化学療法部など)
- ・ 1974年 (S49) レンチナンの開発研究開始。
- ・ 1976年 (S51) クレステン (カワタケ由来) 非特異的免疫賦活作用を有する抗悪性腫瘍剤承認。
- ・ 1985年11月、レンチナン医療用医薬品 (抗悪性腫瘍剤) 承認
- ・ 1986年6月、ソニフィラン医療用医薬品 (抗悪性腫瘍剤) 薬研承認
- ・ 作用機序として、「宿主件介性生体防御機構を賦活」。すなわち、抗腫瘍性多糖研究 (腫瘍免疫研究) の広がり
- ・ 1984年 (S59) 対がん10年総合戦略の策定 (~H5)
- ・ 1994年 (H6) がん克服新10年戦略の策定 (~H15)
- ・ 2004年 (H16) 第3次対がん10年総合戦略の策定 (~H25)
- ・ しかし、依然として、がん死亡率は低下しない (高齢者ががんが多いことも関連)

免疫学の進歩  
分子生物学の進歩  
サイトカイン・インターフェロン  
単クローン抗体技術  
遺伝子欠損マウスの創出  
NK、NKT、γδT、Treg などの発見  
MHCの解析技術の進歩  
など

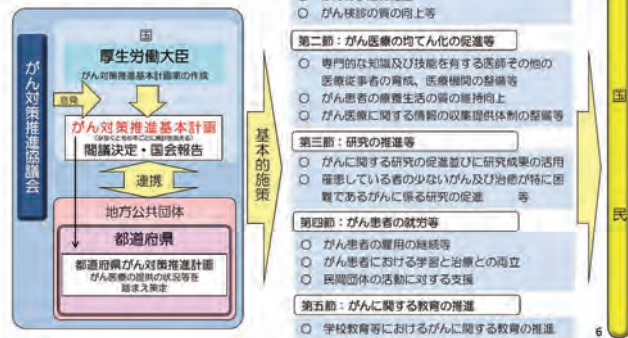
## がん対策の歩み

年次	内容
昭和37年 2月	国立がんセンター設置
昭和56年	悪性腫瘍が我が国の死亡原因の一位となる
昭和58年 2月	老人保健法施行 (胃がん・子宮頸がん検診の開始 その後、順次対象拡大)
昭和59年 4月	「対がん10年総合戦略」の開始 (第1次~第3次 昭和59年~平成25年)
平成13年 8月	地域がん診療拠点病院制度の開始
平成18年 6月	がん対策基本法が成立
平成19年 6月	がん対策推進基本計画 (第1期)
平成24年 6月	がん対策推進基本計画 (第2期)
平成25年12月	がん登録等の推進に関する法律が成立
平成26年 4月	「がん研究10年戦略」の開始
平成30年 3月	がん対策推進基本計画 (第3期)

## がん対策基本法 (平成18年法律第98号)

(平成18年6月成立、平成19年4月施行、平成23年12月改正・施行)

### がん対策を総合的かつ計画的に推進



## 第3期がん対策推進基本計画 (平成30年3月9日閣議決定) (概要)

第1 全体目標		
「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」		
①科学的根拠に基づいた予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の実現		
第2 分野別施策		
<b>1 がん予防</b>	<b>2. がん医療の充実</b>	<b>3. がんとの共生</b>
(1)がんの1次予防 (2)がんの早期発見、がん検診 (2次予防)	(1)がんゲノム医療 (2)がんの手術療法、放射線療法、薬物療法、免疫療法 (3)チーム医療 (4)がんのリハビリテーション (5)支持療法 (6)希少がん、難治性がん (それぞれのがんの特性に応じた対策) (7)小児がん、AYA(若)世代のがん、高齢者のがん (Elderly and Young Adult: 高齢者と若年成人) (8)病理診断 (9)がん登録 (10)医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組	(1)がんと診断された時からの緩和ケア (2)相談支援、情報提供 (3)社会連携に基づいたがん対策・がん患者支援 (4)がん患者等の風労を含めた社会的な問題 (5)ライフステージに応じたがん対策
<b>4. これらを支える基盤の整備</b>		
(1)がん研究 (2)人材育成 (3)がん教育、普及啓発		
第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項		
1. 関係者等の連携協力の更なる強化	5. 必要な財政措置の実施と予算の効率化・重点化	
2. 都道府県による計画の策定	6. 目標の達成状況の把握	
3. がん患者を含めた国民の努力	7. 基本計画の見直し	
4. 患者団体等との協力		

**腫瘍マーカー**

更新: 掲載日: 2009年03月08日 ( 最新 )

1. 腫瘍マーカーとは  
がんには多くの種類がありますが、中には腫瘍マーカーと呼ばれる、そのがんに特徴的な物質を産生するものがあります。そのような物質のうち、体液中 (主として血液中) で測定可能なものが、いわゆる「腫瘍マーカー」として臨床検査の場で使われています。

2. 腫瘍マーカーの種類  
現在、数多くの腫瘍マーカーが臨床の場で使われています。また、日々新しい腫瘍マーカーが開発され、臨床応用を待っています。さらに、すでに確立された腫瘍マーカーでも最新の研究の結果、別のがんに対してマーカーとなりうる場合がある場合があります。このような多くの腫瘍マーカーについて、個別に解説することは無理です。そこで、臨床の場で認められ、確立された腫瘍マーカーの一部を図表に示しますので、参考にして下さい。

## 腫瘍マーカー測定 of 臨床的意義

- ・ 一次スクリーニング
  - 神経芽細胞腫, 前立腺がんPSA測定
- ・ 二次スクリーニング
  - 進行癌を見逃さないための最低限の目安
  - がんのサブタイプ鑑別 (肺がん, 卵巣がん)
- ・ 高危険群のフォローアップ
- ・ 術後再発, 転移, 治療効果の判定
- ・ (問題点) 良性疾患でも検出されることがある。

## 2. 腫瘍マーカーの種類

現在、数多くの腫瘍マーカーが臨床の場で使われています。また、日々新しい腫瘍マーカーが開発され、臨床応用を待っています。さらに、すでに確立された腫瘍マーカーでも最新の研究の結果、別のがんに対してマーカーとなることが明らかになる場合があります。このような多くの腫瘍マーカーについて、個別に解説することは無理です。そこで、臨床の場で認められ、確立された腫瘍マーカーの一部を図と表に示しますので、参考してください。

腫瘍	腫瘍マーカー	腫瘍	腫瘍マーカー
食道がん	SCC	神経芽細胞腫	NSE
膵がん	CA-125, CEA, SLX	甲状腺癌	NSE
扁平上皮がん	CYFRA, SCC	乳がん	CA-125, CA15-3, CEA, NCC-ST-439
小細胞がん	NSE, ProGRP	胃がん	CEA, STN
肝細胞がん	AFP, PIVKA-II	腸がん	CA-125, CA19-9, CEA, 2,3,4,5,6,8,9,11, NCC-ST-439, SLX, STN
胆道がん	CA19-9, CEA	大腸がん	CEA, NCC-ST-439, STN
前立腺がん	PSA	子宮頸部がん	βHCG, SCC, STN
		子宮体部がん	βHCG, SCC
		卵巣がん	βHCG, CA125, STN, SLX

表1 腫瘍部位とマーカーの有用性

腫瘍マーカー	肺・乳癌		消化器		肝・胆・腎		泌尿生殖器			
	肺がん	乳がん	食道がん	胃がん	肝がん	胆嚢・胆管がん	膵がん	卵巣がん	子宮がん	腎・膀胱がん
CEA										
BFP										
TPA										
elastase1										
CA19-9										
Span-1										
DUPAN-2										
NCC-ST-439										
SLX										
CA125										
CA602										
STN										
CA72-4										
CAS4/61										
GAT										
SCC										
CYFRA										
ProGRP										

※：黒色は腫瘍特異性物質治療管理科としてのみ保険点数の算定が認められる。  
 ■：特に有用性の高いもの。  
 ■：有用性が認められているもの。

HOME > がんの検査 > がんの検査 > 前立腺がん (検査)

### 前立腺がん(ぜんりつせんがん)

基礎知識 検査 治療 療養

更新・確認日: 2017年07月26日 ( 履歴 )

#### 1. 前立腺がんの検査

主な検査はPSA検査、直腸診です。これらの検査で前立腺がんが疑われる場合には、経直腸エコー、前立腺生検などを行います。がんの広がりや転移の有無は画像検査で調べます。

診断マーカーの洗練化

#### 1) PSA検査

PSA検査は前立腺がんを早期発見するための最も有用な検査です。がんや炎症により前立腺組織が壊れると、PSAが血液中に漏れ出し、増加します。血液検査でPSA値を調べることで前立腺がんの可能性を調べます。

PSAの基準値は一般的に2.0~4.0ng/mLとされています。ただし、年齢によって基準値を下げる場合もあります。PSA値が4~10ng/mLを「グレーゾーン」といいます。25~40%の割合でがんが発見されます。PSA値が10ng/mL以上の場合でも前立腺がんが発見されないこともあります。また、4ng/mL以下でも前立腺がんが発見されることもあります。100ng/mLを超える場合には前立腺がんが強く疑われ、転移も疑われます。

PSAには、遊離型PSA(free PSA)と結合型PSA(complexed PSA)があります。総PSA(total PSA)に対する遊離型PSAの割合(f/t比)は前立腺のほかに病状(前立腺肥大症など)との鑑別に用いられます。f/t比が高い場合は前立腺がんの可能性が高くなります。

### 肝細胞がん(かんさいぼうがん)

基礎知識 検査 治療 療養

更新・確認日: 2016年04月16日 ( 履歴 )

#### 1. 肝細胞がんの検査

肝細胞がんの検査は、超音波(エコー)検査や、CT検査、MRI検査の画像検査と、腫瘍マーカー検査を組み合わせて行います。また、肝細胞がんと他のがん、悪性か良性かの区別をするために針生検を行います。治療方針の検討には、血液検査で肝機能やビリルビン、肝臓の硬さを評価するためにFibroScan検査を行うこともあります。

診断マーカーの洗練化

#### 3) 腫瘍マーカー検査

腫瘍マーカーとは、体のどこかにがんが潜んでいると異常高値を示す血液検査の項目で、がんの種類に応じて多くの種類があります。

肝細胞がんでも検出される腫瘍マーカーには、AFP(アルファフェトプロテイン)やPIVKA-II(ピブカツー)、AFP-L3(分画AFP-L3)などがあります。腫瘍マーカー検査では、2種類以上の腫瘍マーカーを測定することが推奨されています。

ただし、肝細胞がんでもこれらのマーカーが、すべて高値になることがありません。また、がんではないが肝炎や肝硬変がある場合、あるいは肝細胞がん以外のがんがある場合で高値になることもあるので、画像診断も同時に行います。

## 抗腫瘍エフェクター

腫瘍に対する免疫応答に関与する因子としては、多くの因子が実験的に確認されている。それらには T細胞、Mφ、NK細胞、NKT細胞、LAK細胞、多形核白血球などの細胞と、抗体、サイトカインなどの液性因子があげられる (図 4.1 参照)。

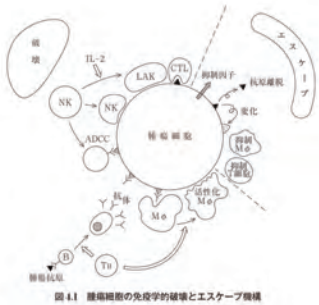


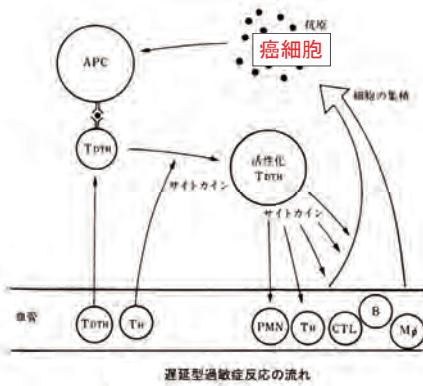
図 4.1 腫瘍細胞の免疫学的破壊とエスケープ機構

## 抗腫瘍エフェクター

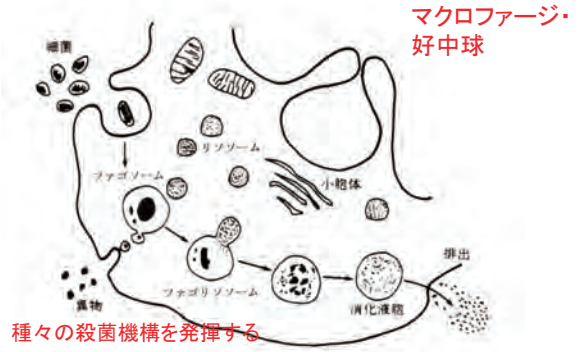
腫瘍に対する免疫応答に関与する因子としては、多くの因子が実験的に確認されている。それらには T細胞、Mφ、NK細胞、NKT細胞、LAK細胞、多形核白血球などの細胞と、抗体、サイトカインなどの液性因子があげられる (図 4.1 参照)。これらの腫瘍細胞に対する効果は、リンパ球や血清の担がら生体への移行実験、リンパ球等を標的細胞とともに正常動物に移入する in vivo 腫瘍中和試験 (Winn アッセイ)、in vitro 標的細胞傷害試験、腫瘍抗原に対する遅延型過敏反応やリンパ球腫瘍細胞混合培養試験などによって検討された。各々の細胞は異なった機構を用いて、がん細胞傷害作用を示す。活性化マクロファージは活性酸素・活性窒素、プロテアーゼ、IL-1、TNFαなどを用い、T細胞はパーフォリン、リンフォトキシン (TNFβ) などを用い、LAK、NK細胞はパーフォリンなどを用いる。



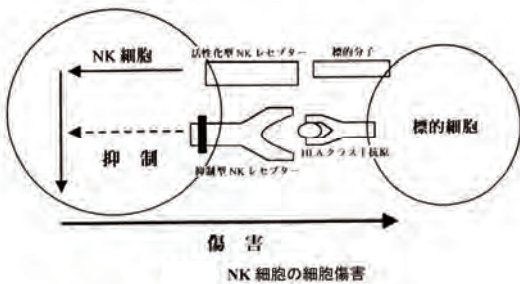
### 細胞性免疫



### 食細胞の基本的性質



### ナチュラルキラー細胞



### クロスプライミング機構

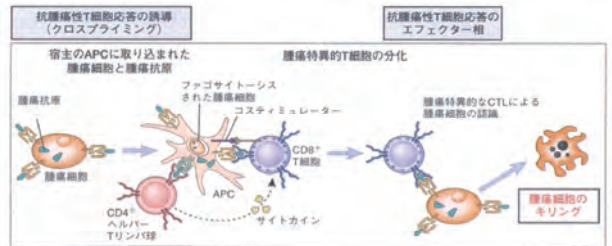


図 17-3 腫瘍に対するT細胞応答の誘導  
腫瘍に対するCD8<sup>+</sup>T細胞応答はクロスプライミングによって誘導される。腫瘍細胞または腫瘍抗原はプロフェンショナルAPCによって取り込まれ、プロセッシングされて、T細胞に提示される。場合によっては、APCによって発現されるB7 コスタimulatorはCD8<sup>+</sup>T細胞の分化のための第2シグナルを提供する。APCはまたCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞を刺激し、CTL成熟への第2シグナルを提供する(第13章 図13-4参照)。分化したCTLはコスタimulatorあるいはT細胞の必要性なしに腫瘍細胞を傷害する。

### 腫瘍細胞に対するCTLを誘導できる抗原の発見

ヒト腫瘍における腫瘍抗原としてMAGEと呼ばれる抗原ペプチドが知られている。MAGEはメラノーマ患者から単離された細胞傷害性T細胞(CTL)がメラノーマ特異的に認識しうる抗原ペプチドとして見出され、類似した抗原からなるファミリーを形成している。MAGEの発見を機に、腫瘍特異的なCTLの誘導を指標として、MHCクラスIに提示される抗原ペプチドが次々と同定され、現在までメラノーマにはMAGEファミリー以外にも数種類の腫瘍抗原ペプチドが見出されている。MAGEに対するCTLが存在するという事は、免疫系は癌細胞を認識しうる事の証明であり、これを実際の治療に活かしていくためには、これらの特異的T細胞をいかに効率よく誘導するかが重要な課題となっている。

がんの「ペプチドワクチン療法」へのきっかけとなった。

### MAGE

#### A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma

P. VAN DER BRUGGEN, C. TRAVERSARI, P. CHOMEZ, C. LURQUIN, E. DE PLAEN, B. VAN DEN EYNDE, A. KNUTH, T. BOONT

Many human melanoma tumors express antigens that are recognized in vitro by cytolytic T lymphocytes (CTLs) derived from the tumor-bearing patient. A gene was identified that directed the expression of antigen MZ2-E on a human melanoma cell line. This gene shows no similarity to known sequences and belongs to a family of at least three genes. It is expressed by the original melanoma cells, other melanoma cell lines, and by some tumor cells of other histological types. No expression was observed in a panel of normal tissues. Antigen MZ2-E appears to be presented by HLA-A1; anti-MZ2-E CTLs of the original patient recognized two melanoma cell lines of other HLA-A1 patients that expressed the gene. Thus, precisely targeted immunotherapy directed against antigen MZ2-E could be provided to individuals identified by HLA typing and analysis of the RNA of a small tumor sample.

Table 1. Expression of genes MAGE-1, -2, and -3 and of antigen M22-B by tumors and normal tissues.

Sample	Expression of MAGE gene family			Recognition by Especific CTL		E* after transcription
	Northern MAGE-1 probe*	cDNA-PCR**	RT-PCR**	TNF†	Lysis	
<b>Cells of tumor M22</b>						
Melanoma cell line M22-MEL.1.0	+	++++	++++	+	+	
Tumor sample M22 (1982)	+	+++	+++	+	+	
Angiogenin variant M22-MEL.2.3	+	+++	+++	+	+	
CTL clone M22-CTL.82/89	+	+++	+++	+	+	
P14A secreted blood lymphocytes	+	+++	+++	+	+	
<b>Normal tissues</b>						
Liver	-	-	-	-	-	
Muscle	-	-	-	-	-	
Skin	-	-	-	-	-	
Lung	-	-	-	-	-	
Brain	-	-	-	-	-	
Kidney	-	-	-	-	-	
<b>Melanoma cell lines of HLA-A1 positive</b>						
L84-MEL	+	+++	+++	+	+	
M86S-2-MEL	+	+++	+++	+	+	
M1021-MEL	+	+++	+++	+	+	
M1044-MEL	+	+++	+++	+	+	
SK33-MEL	+	+++	+++	+	+	
SK23-MEL	+	+++	+++	+	+	
<b>Melanoma cell lines of other patients</b>						
L817-MEL	+	+++	+++	+	+	
L84-MEL	+	+++	+++	+	+	
L84-MEL	+	+++	+++	+	+	
M1024-MEL	+	+++	+++	+	+	
SK29-MEL	+	+++	+++	+	+	
M22-MEL	+	+++	+++	+	+	
M22-MEL	+	+++	+++	+	+	
<b>Melanoma tumor samples</b>						
B85-MEL	+	+++	+++	+	+	
<b>Other tumor cell lines</b>						
Small cell lung cancer H209	+	+++	+++	+	+	
Small cell lung cancer H245	+	+++	+++	+	+	
Small cell lung cancer H210	+	+++	+++	+	+	
Small cell lung cancer L811	+	+++	+++	+	+	
Bronchial squamous cell carcinoma L837	+	+++	+++	+	+	
Thymal medullary carcinoma T1	+	+++	+++	+	+	
Colorectal carcinoma L831	+	+++	+++	+	+	
Colorectal carcinoma L841E	+	+++	+++	+	+	
<b>Other tumor samples</b>						
Chronic myeloid leukemia LLCS	+	+++	+++	+	+	
Acute myeloid leukemia TA	+	+++	+++	+	+	

\*Data obtained in the conditions of Fig. 1 with a (type-specific MAGE-1) probe. †Data obtained as described in Fig. 6. ‡TNP release by CTLs 82/89 after co-cultivation with the tumor cells as described in Fig. 1. §Cytotoxicity assay by CTLs 82/89 in the conditions of Fig. 1. ¶Cells transfected with the 3' distal region of gene MAGE-1 were tested for their ability to stimulate TNF release by CTLs 82/89.

# SELEX法

SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) 法は、1990年代に確立された実験法で、in vitro selection法とも言われ、色素、アミノ酸、タンパク質に結合する核酸リガンド (アプタマー) の実体を明らかにする方法である。リガンドとなる核酸を微量精製 (選別) したうえで、PCRを用いて指数関数的に増幅し、この過程をシステムティックに複数回繰り返すことによって、至適結合配列をもつ核酸分子を同定する。

Proc. Natl. Acad. Sci. USA  
Vol. 90, pp. 4984-4989, August 1993  
Biochemistry

## RNA pseudoknots that inhibit human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase

(AIDS) reverse transcriptase inhibitors/directed ligand evolution/RNA secondary structure

CRAND TUCKER\*, SHEELA MACDONALD†, AND LARRY GOLD

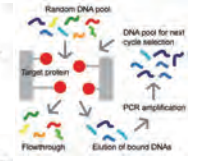
Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Colorado, Boulder, CO 80509

Communicated by John Abelson, April 27, 1993

**ABSTRACT** High-affinity ligands of the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) were isolated by the SELEX procedure (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) from RNA populations randomized at 51 positions. Analysis of these ligands revealed a pseudoknot consensus with primary sequence like at some positions. We demonstrated that at least one of the ligands inhibits cDNA synthesis by HIV reverse transcriptase but fails to inhibit other reverse transcriptases. These experiments highlight the power of SELEX to yield highly specific ligands that reduce the activity of target proteins. Such ligands may provide therapeutic reagents for viral and other diseases.

### MATERIALS AND METHODS

**SELEX.** Initial templates for in vitro transcription were assembled by ligation as described (12) using the oligonucleotides listed in the legend to Fig. 1. Templates for use in SELEX have a variable region (created by mixed nucleotide incorporation during oligonucleotide synthesis) flanked by 5' and 3' fixed regions. The 3' fixed region is required for 3' PCR primer annealing and cDNA synthesis; the 5' fixed region is important for annealing the 5' PCR primer to the cDNA to begin PCR. In addition to the sequences that complement the cDNA, the 5' PCR primer contains sequences that signal transcriptional initiation by T7 RNA polymerase. [Five functional regions are indicated by arrows.] Flowthrough and elution of bound cDNAs.



<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/Projects/Selex.html>

### Comprehensive list of major types of tumor antigen

category of antigen	individual antigens	tumors in which identified	activity in mouse models	human vaccine trials	
tumor transplantation (mouse models)	heat-shock protein-peptide complexes	Gp96	fibrosarcoma, lung carcinoma, lymphoma, prostate carcinoma, etc.	+	phase III trials in renal carcinoma, melanoma under way
		Hsp70	fibrosarcoma, colon carcinoma	+	phase II trials in CML under way
		Hsp90, CRT, Hsp110, 170	fibrosarcoma, colon carcinoma	+	none yet
T cell/antibody reactivity (SEREX) (mostly human studies, some mouse models)	cancer/testes antigens	NY-ESO-1, MAGE, etc.	melanomas, other tumors	N/A**	a number of phase I, II trials completed and under way
	differentiation antigens (lineage-specific)	melan A, tyrosinase, Gp100, PSA, etc.	melanomas (except PSA), prostate carcinoma		
	antigens with broader expression	human - CEA, MUC, HER2, G250	many tumors, except G250 (renal carcinoma only)		
		murine - P1A, gp70	many tumors		N/A
	common tumor-specific antigens	mutated p53, mutated ras, BCR-ABL, etc. papilloma virus?	many tumors	N/T*** exc. a single positive study with p53	no significant ongoing clinical effort
unique tumor-specific antigens	human - MUM-1, 2, β-catenin,	melanoma	N/A	N/A	

表 17-1 腫瘍抗原

抗原型	ヒトの腫瘍抗原の例
癌遺伝子、癌抑制遺伝子産物	癌遺伝子: Ras突然変異 (ヒトの癌で約10%), Bcr/Abi再構成により生成された p210産物 (CML); 過剰発現したHer-2/neu (乳癌とその他の癌) 癌抑制遺伝子: 変異したp53 (ヒト癌で約50%)
腫瘍発生に関与しない遺伝子の突然変異	マウス胚胎幹細胞でのp53A突然変異; メラノーマでのCTLにより認識されるさまざまな突然変異タンパク質
ほとんどの正常組織では発現していない遺伝子産物	メラノーマと多くの癌で発現するMAGE, BAGE, GAGEタンパク質; 主に腫瘍と細胞は正常に発現する
過剰発現している遺伝子産物	メラノーマにおけるチロシナーゼ, gp100, MART (メラノサイトでは通常発現する)
腫瘍ウイルス産物	乳頭腫ウイルスのE6, E7タンパク質 (癌腫部腫瘍) EBVのEBNA-1タンパク質 (EBV関連リンパ腫, 上咽頭癌) SV40 T抗原 (SV40感染性の腎臓動物腫瘍)
癌胎児性抗原	多くの腫瘍の癌胎児性抗原; また肝臓および赤血球を起している他の組織においても発現する アルファフェトوبرロテイン
糖脂質と糖タンパク質	メラノーマのGM <sub>2</sub> , GD <sub>2</sub>
発生組織特異的分化抗原	癌立腫特異的抗原 リンパ球マーカー: CD10, CD20, B細胞のIgイデオタイプ

多数の腫瘍抗原が見出され、がんワクチン療法の臨床治験に発展しているものがある

## Immune surveillance

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1980  
Sir Frank Macfarlane Burnet, Peter Medawar

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1980

Sir Frank Macfarlane Burnet

Born: 3 September 1893, Traralgon, Australia

Died: 31 August 1985, Melbourne, Australia

Affiliation at the time of the award: Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research, Melbourne, Australia

Prize motivations: for discovery of acquired immunological tolerance



Read more about the Nobel Prize in Physiology or Medicine during the 1980s century.

EDUCATIONAL

NOBEL PRIZE IN MEDICINE: 1980 Immunology System Defender (G250)

Discover Systems in the Immune System Defender (G250)

VIDEO

THE MYSTERY OF MEMORY

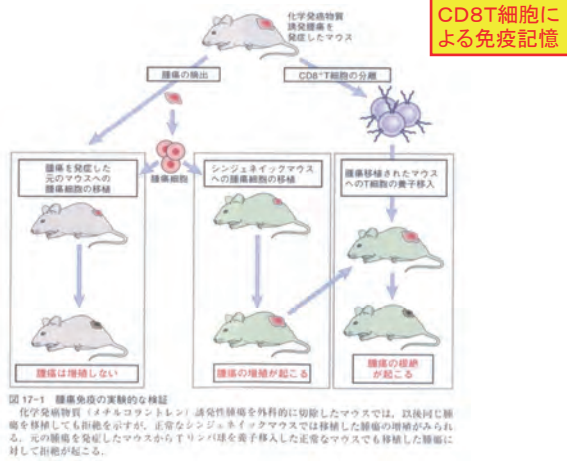
The documentary takes viewers on a journey of discovery, looking at some of the most exciting scientific research being done today on the biological workings of memory.

### 4.4.2 免疫学的監視機構

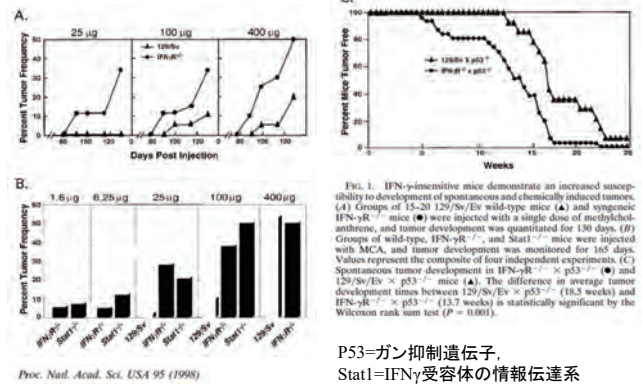
宿主の免疫系が発癌に対して何らかの調節的役割を果たしていることは、ばく然と想定されていたが、1964年、Burnetは免疫学的監視機構 immunological surveillance の概念を提出した。これは、多細胞生物において変異細胞が生じた場合には、それを非自己と認識し排除することで、生体の恒常性を維持する機構が存在するというものである。この機構は概念として受け入れられたが、免疫学の進展とともに具体的に細胞レベルで理解されるようになってきた。

腫瘍細胞に対して免疫機構が作用していることを示す一つの証拠は、腫瘍局所には多くの免疫担当細胞が浸潤していることである。実験動物での系はもとより、ヒトの癌でもこれらの細胞は認められる。これらの細胞を取り出し、癌細胞に対する障害作用を試験すると、この作用を示すことが確認されている。

免疫不全患者や動物では、がんの発生率が高い。  
例) AIDS患者のカボジ肉腫、  
免疫抑制剤でのがんのリスク上昇



## IFN $\gamma$ 応答性の欠損マウスは MCAでの化学発癌に高感受性



P53=ガン抑制遺伝子, Stat1=IFN $\gamma$ 受容体の情報伝達系

## 免疫機能の低下したマウスでは 腫瘍の発生率が高い

Table 1. Enhanced susceptibility of immunodeficient mice to formation of chemically induced and spontaneous tumors

Phenotype or depletion	Immunodeficiency	Tumor susceptibility
RAG-2 $^{-/-}$	T, B and NKT cells	MCA-induced sarcomas <sup>97</sup> Spontaneous intestinal neoplasia <sup>98</sup>
RAG-2 $^{-/-}$ $\times$ STAT1 $^{-/-}$ (RkSk)	T, B and NKT cells Insensitive to IFN- $\gamma$ and IFN- $\omega$ / $\beta$	MCA-induced sarcomas <sup>97</sup> Spontaneous intestinal and mammary neoplasia <sup>98</sup>
BALB/c SCID	T, B and NKT cells	MCA-induced sarcomas <sup>100</sup>
Perforin $^{-/-}$	Lack of perforin	MCA-induced sarcomas <sup>93,95,98</sup> Spontaneous disseminated lymphomas <sup>93,97</sup>
TCR $\alpha$ 281 $^{-/-}$	Subset of NKT cells	MCA-induced sarcomas <sup>93,94,100</sup>
Anti-asialo-GM1 antibody	NK cells and activated macrophages	MCA-induced sarcomas <sup>100</sup>
Anti-NK1.1 antibody	NK and NKT cells	MCA-induced sarcomas <sup>94,100</sup>
Anti-Thy1 antibody	T cells	MCA-induced sarcomas <sup>94,100</sup>
$\alpha\beta$ T cell $^{-/-}$	$\alpha\beta$ T cells	MCA-induced sarcomas <sup>97</sup>
$\gamma\delta$ T cell $^{-/-}$	$\gamma\delta$ T cells	MCA-induced sarcomas <sup>97</sup>

Dunn et al, Nature Immunol., 2002

## がん研究者のさまざまなチャレンジ

- BCG、丸山ワクチンなど、免疫賦活物質の応用
- 第4の療法として末期患者のケアなどへ
- 基礎・臨床両面からの探求
- 養子免疫療法
- 細胞工学的技術
- 抗体医薬—サイトカイン
- 組換え型の細胞移入(CAR-T療法)
- 多くの治験の実施

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

抗体医薬品・Fc融合タンパク質

- 抗体医薬品とは
- 抗体医薬品の製造・品質管理
- 抗体医薬品の評価・品質管理
- 抗体医薬品の研究開発
- 抗体医薬品の製造
- 抗体医薬品の品質管理
- 抗体医薬品の研究開発

抗体医薬品とは  
抗体は、本来、生体防御に寄与するタンパク質で、免疫グロブリン (immunoglobulin) とも呼ばれます。抗体医薬品は、抗原結合分子に特異的に結合する抗体を遺伝子組換え技術を用いて作製し、医薬品として使われます。20世紀後半から、ヒト抗体がもたらした免疫反応の重要性が再認識され、1975年に、クラーとミルシュテインによりマウスモノクローナル抗体技術が確立されました。抗原結合分子に対して特異的な結合を持つ抗体を人工的に作ることも可能となりました。続いて、マウスモノクローナル抗体の臨床応用に際して問題となった免疫原性を克服し、山中隆光が特異性を保つ抗体 (ヒト抗体) を、ヒト抗体の構造特性を研究された。今日では、多くの抗体医薬品が開発・製造されています。ヒト抗体がもたらした免疫グロブリン製剤も、広範には抗体医薬品に含まれますが、ここでは、遺伝子組換え技術を用いて作製されるモノクローナル抗体医薬品について解説します。

日本版で承認された抗体医薬品  
現在では、日本版で70品超の抗体医薬品 (表1, 2019年4月, BDB) が承認されています。その多くは、癌や自己免疫疾患を対象とするもので、効果に欠かぬ十分なデータとなっており、多くの患者が治療を受けています。また、最近では、抗体医薬品の開発の向上を促した各種の改良型抗体医薬品の開発も進んでいます。

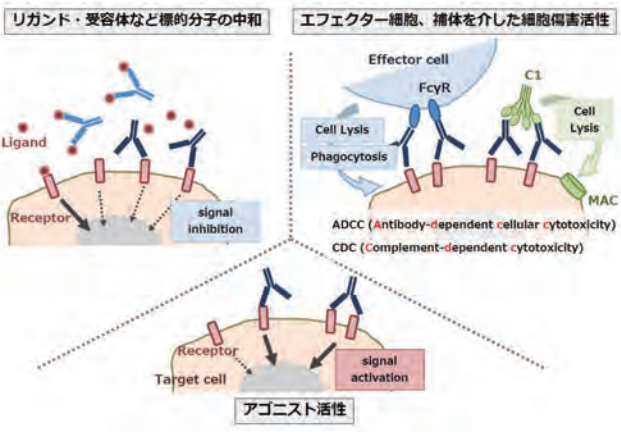
表3 抗体医薬品の国際一般名称

標的/基原	mouse -O-	chimeric -X-	humanized -ZU-	human -U-
Tumor -r(u)- 抗腫瘍	ibritumomab tiuxetan iodine131 tositumomab	rituximab cetuximab	trastuzumab gemtuzumab ozogamicin alemtuzumab	panitumumab ofatumumab
Immuno- modulating -l(l)- 免疫調節		basiliximab infliximab	omalizumab natalizumab tocilizumab eculizumab certalizumab pegol	adalimumab golimumab ipilimumab belimumab
Interleukin -k(l)-				ustekinumab canakinumab
Cardio- vascular -c(l)-		abciximab	bevacizumab	
Bone -s(o)-				denosumab
viral -v(l)-			palivizumab	

以下記載

承認番号	品名	成分	適応	主な作用機序	治験承認	日本承認
特許庁特許第4986号特許	Opdivo(オプデヴィオ)	Nexafetrastarumab (抗PD-1抗体)	肺癌(肺がん)	免疫チェックポイント阻害薬	2014	2015
特許庁特許第5000号特許	Yervoy(イェロイブ)	Ipilimumab (抗CTLA-4抗体)	肺癌(肺がん)	免疫チェックポイント阻害薬	2014	2015
特許庁特許第5001号特許	Keytruda(キートルダ)	Pembrolizumab (抗PD-1抗体)	肺癌(肺がん)	免疫チェックポイント阻害薬	2015	2016
特許庁特許第5002号特許	Opdivo(オプデヴィオ)	Nexafetrastarumab (抗PD-1抗体)	肺癌(肺がん)	免疫チェックポイント阻害薬	2015	2016

図4 抗体医薬品の主な作用機序



2018 Dec

### 子宮頸がん征圧をめざす 専門家会議

子宮頸がん予防世プロジェクト

子宮頸がんによって女性の命と幸せが奪われることがないように、幅広い発症活動を行っています。

**企業の方へ**  
子宮頸がん予防世プロジェクト ACT 社員、家族を守るプロジェクト

**一般の方へ**  
子宮頸がん講座

**子宮頸がん予防ワクチン**

「子宮頸がん予防世プロジェクト」

「子宮頸がん予防世プロジェクト」

子宮頸がん予防ワクチンQ&A

厚生労働省

子宮頸がんについて

- Q1. 子宮頸がんとは何ですか?
- Q2. 子宮頸がんの原因は何ですか?
- Q3. 子宮頸がんはどのようにして発生しますか?
- Q4. 子宮頸がんの予防法は何ですか?
- Q5. 子宮頸がんの検査方法は何ですか?
- Q6. 子宮頸がんの検査結果が陽性の場合、どのように治療しますか?
- Q7. HPVワクチンとは何ですか?
- Q8. HPVワクチンを受けたら、子宮頸がんは確実に防げますか?
- Q9. HPVワクチンを受けたら、他のがんも防げますか?
- Q10. HPVワクチンを受けたら、妊娠に影響はありますか?
- Q11. HPVワクチンを受けたら、副作用はありますか?
- Q12. HPVワクチンを受けたら、費用はどれくらいですか?
- Q13. HPVワクチンを受けたら、接種場所はどこですか?
- Q14. HPVワクチンを受けたら、接種期間はどのくらいですか?
- Q15. HPVワクチンを受けたら、接種頻度はどのくらいですか?
- Q16. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q17. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q18. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q19. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q20. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q21. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q22. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q23. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q24. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q25. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q26. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q27. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q28. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q29. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q30. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q31. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q32. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q33. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q34. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q35. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q36. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q37. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q38. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q39. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q40. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q41. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q42. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q43. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q44. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q45. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q46. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q47. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q48. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q49. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q50. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q51. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q52. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q53. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q54. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q55. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q56. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q57. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q58. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q59. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q60. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q61. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q62. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q63. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q64. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q65. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q66. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q67. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q68. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q69. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q70. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q71. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q72. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q73. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q74. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q75. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q76. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q77. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q78. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q79. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q80. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q81. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q82. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q83. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q84. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q85. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q86. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q87. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q88. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q89. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q90. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q91. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q92. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q93. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q94. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?
- Q95. HPVワクチンを受けたら、接種の費用はどのくらいですか?
- Q96. HPVワクチンを受けたら、接種の予約はどのようにしますか?
- Q97. HPVワクチンを受けたら、接種の場所はどのくらいありますか?
- Q98. HPVワクチンを受けたら、接種の期間はどのくらいありますか?
- Q99. HPVワクチンを受けたら、接種の頻度はどのくらいありますか?
- Q100. HPVワクチンを受けたら、接種の副作用はありますか?

HPVワクチンは、積極的におすすめすることを一時的にやめています

2010年頃

DR. YUSUKE NAKAMURA'S LABORATORY

Human Genome Center, Institute of Medical Sciences, University of Tokyo

研究内容

論文リスト

がんペプチドワクチン療法

メンバー

書籍案内

PDF文書

リンク

論文リストを更新しました。(2011.12.27)

がんペプチドワクチン療法臨床研究最新論文リストを更新しました。(2012.05.30)

米国癌予防研究協会・食品医薬品局FDAより発表された「癌予防剤としてがんペプチドワクチン療法に関する論文」を掲載しました。(2003.10.23)

東京大学医学部 中村祐輔研究室

2010年頃

がんペプチドワクチン療法

がんペプチドワクチン療法は、ペプチドワクチン(9アミノ酸、あるいは、10アミノ酸が繋がった小さいペプチド)を注射することによって、がん患者さん自身のもっている免疫の力を高めてがんの増大を抑えることを目的として開発されたものです。現在、私たちが見つけたがん特異的なタンパク質をもとに、免疫を高める可能性のあるペプチドを特定して、それらを利用した臨床研究を多くの医療機関の協力を得て実施しています。

研究段階であり、効果が得られることが確実ではありませんし、予期せぬ重篤な副作用(これまでは認められていません)が発生する危険性はないとは言えません。また、この研究段階の治療を受けるにはいくつかの条件がありますので、希望すればどの患者さんでも受けることができません。

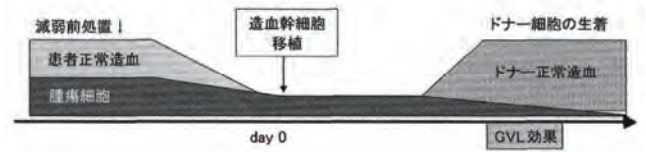
現在、臨床研究としていくつかの臓器のがんに対してがんワクチン療法を実施している施設ならびにその担当医師と連絡先を下記に掲載しておりますので、質問やお問い合わせがある場合には、

## ミニ移植

従来型の同種移植(フル移植)とミニ移植の比較(HLA一致血縁者間移植の場合)

	フル移植	ミニ移植
対象年齢	通常55歳以下	通常70歳以下
主な移植前処置	大量エンドキサン 全身放射線照射 (大量ブスルファン)	フルグラビリン ブスルファン (メルファラン)
主たる抗腫瘍効果	前処置 GVL効果	GVL効果
臓器毒性	強い(肝, 肺, 消化管)	弱い
GVHD	同程度	
感染症	細菌感染症—移植後早期はミニ移植が少ない 真菌感染症—同程度 ウイルス感染症—同程度	

## ミニ移植の流れとGVL効果



GVL効果: Graft vs Leukemia

GVH反応の応用. HostをLeukemiaに読み替える.

Hostを傷害する作用によってLeukemiaの傷害が強くなる.

2 養子免疫療法

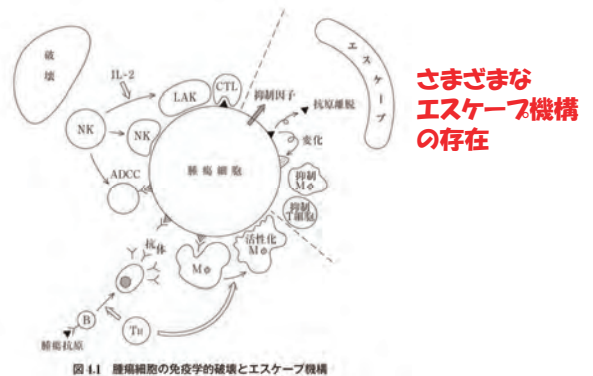
講演3 「がん免疫療法の最前線」  
玉田 耕治 先生(山梨大学大学院医学系研究科免疫学分野 教授)

(方法)  
がん患者さんのT細胞を体外で活性化・増殖したのち体内へ戻し、がんに対する免疫反応を増強する。

Step 1: 患者さんの体内よりT細胞を採取  
Step 2: 培養して増殖・活性化  
Step 3: 増殖したT細胞を体内へ戻す

古くから行われている治療法に、養子免疫療法があります。がんの患者さんのT細胞は活性化しているだろうという推測のもと、患者さんからT細胞を採取し、体外でさらに活性化・増殖させた後、体内に戻し、免疫反応の増強を狙う方法

多数の腫瘍抗原が見つかったが、サイトカイン、mAb、養子免疫、777チン療法など免疫療法の臨床研究は、予想通り進まなかった



## がんのエスケープ機構

腫瘍免疫が成立するなら癌はできない?

免疫系をすり抜けたものが癌になる?

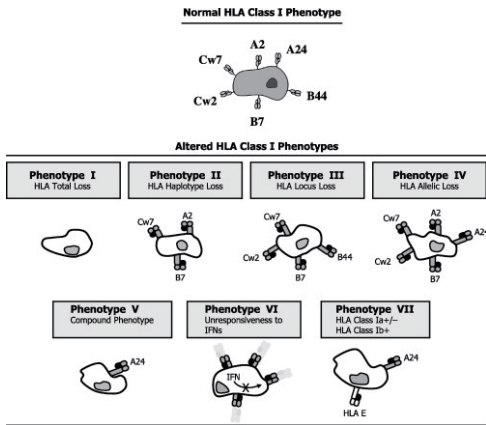
がんワクチン療法の効果を高めるためには制御が必須

### 免疫学的監視機構をすり抜ける機構

- 潜在的な免疫抑制傾向
- 免疫抑制因子の産生; TGFβ, ホルモン
- 組織適合性抗原の消失
- 血管新生, 血管透過性の亢進
- 接着分子の欠損
- .....

## 担癌宿主の免疫抑制機構

- T細胞機能の抑制
  - T細胞の種々の受容体またはシグナル伝達分子の発現変化と機能修飾
  - APC/DC機能の変化によるT細胞活性化の抑制
- 宿主免疫系細胞による腫瘍免疫の制御
  - B細胞によるIL-2, IFNγの産生抑制
  - Th2サイトカインによるTh1機能の抑制
  - CD4+CD25+抑制性T細胞による抗腫瘍免疫制御
  - CTLによる抗原提示DCの除去
  - ミエロイド系細胞によるT細胞活性化の抑制
- 腫瘍細胞の変化による抗腫瘍免疫の減弱
  - MHC発現の低下
  - 腫瘍抗原の発現低下
  - 腫瘍細胞のアポトーシス異常
- 腫瘍由来因子による抗腫瘍免疫応答の制御
  - TGFβ, IL-10, IL-6, VEGF
  - PGE2
  - 腫瘍細胞の産生するFasLによる免疫抑制

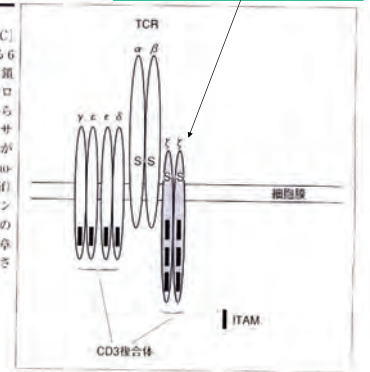


García-Lora, A., Algarra, I., Collado, A. & Garrido, F. (2003) Tumour immunology, vaccination and escape strategies. *European Journal of Immunogenetics* 30 (5), 177-183.

## TCRとシグナル伝達

ゼータ鎖は活性酸素に弱い、好中球、マクロファージの活性化で障害される可能性がある。

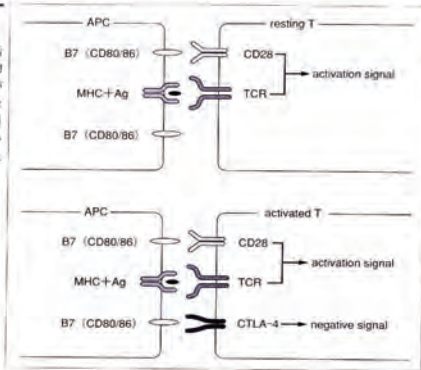
**図6-4 CD3複合体におけるITAM領域**  
TCR-CD3複合体は、[抗原ペプチド+MHC]と直接反応する $\alpha$ ,  $\beta$ 鎖と、それを支える6個のCD3蛋白質鎖よりなる。CD3 $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\epsilon$ 鎖と $\delta$ 鎖の細胞内領域にはYXXL/L (Y: チロシン, L: イソロイシン, I: ロイシン) からの配列が、7-8アミノ酸によるスペース一配列を間に介して繰り返されるモチーフが存在する。このモチーフはITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) と被 $\zeta$ されてよばれる。ITAMのチロシン残基にリン酸化が起こり、そこに種々のTCRシグナル伝達分子が結合する (第1章図1-15)、とりわけ $\delta$ 鎖のITAMが重要とされる。



## CTLA-4による免疫抑制

**図6-5 CTLA-4分子によるT細胞活性化の制御**

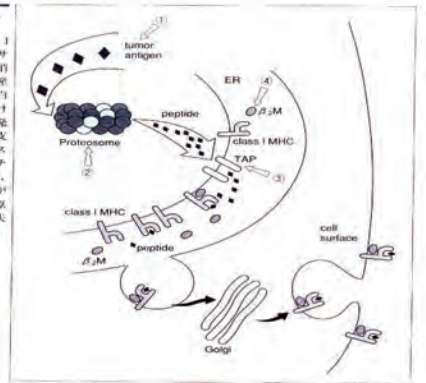
CTLA-4分子はTCR刺激後活性化されたT細胞において初めて発現する。CTLA-4分子が発現すれば、[TCR + CD28]の活性化シグナル存在下においてさへ抑制的に作用すると考えられている。



## 腫瘍抗原ペプチド発現の欠陥

**図6-16 腫瘍抗原ペプチド発現の欠陥・抑制サイト**

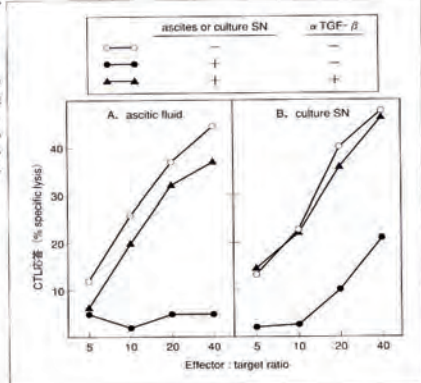
腫瘍抗原ペプチドをクラスI MHC複合体の提示は、種々のサイトでの欠陥により減弱または消失する。①腫瘍抗原蛋白質の産生が低下した時、②腫瘍抗原蛋白質を分解するプロテアソームにおけるプロテアーゼサブユニットの発現欠陥により、ペプチド分解に支障が生じた時、③TAPトランスポーターの発現欠陥によりペプチドがERに到達しなくなった時、④ $\beta_2$ Mの消失でクラスI MHCが発現できなくなった時に腫瘍抗原ペプチドの発現が低下または消失する。欠陥サイトを表裏で示す。



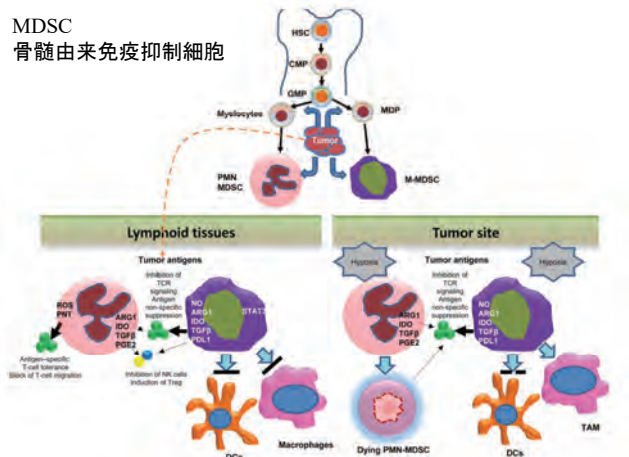
## 腫瘍のTGF $\beta$ 産生と免疫抑制

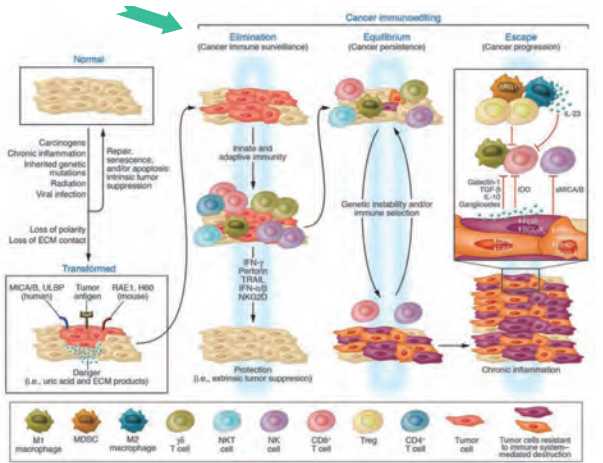
**図6-18 腫瘍由来サンプルによるCTL生成の抑制と抗TGF- $\beta$ 抗体による抑制解除**

抗ハプタンCTL誘導の培養中へ、鼠水 (A) または腫瘍細胞培養上清 (B) が添加された。抗TGF- $\beta$ 抗体添加群は▲である。各群の培養より得られた応答T細胞のCTL活性が示される。(文献138より引用)



**MDSC 骨髄由来免疫抑制細胞**





J Clin Invest. 2007;117(5):1137-1146

## ネオ抗原の重要性

- 強い抗原性が必要
- 変異の数が重要 (CTLA-4の中で示す)

「がんペプチドワクチン」での検索結果

選択状況	試験名	対象疾患名	前臨床期名	登録日	試験種別
登録済 (試験開始中)	悪性黒色腫患者に対するテラーメドがムベプチドワクチン療法第Ⅱ相臨床試験 (JACC)	悪性黒色腫	臨床前	2019-03-19	ワクチン
試験終了 (試験開始前)	経皮吸収型アムノヒントを用いたテラーメドがムベプチドワクチン療法第Ⅱ相臨床試験 (JACC)	悪性黒色腫	臨床前	2018-01-18	ワクチン
試験中止	小児悪性腫瘍患者に対するテラーメドがムベプチドワクチン療法第Ⅱ相臨床試験 (JACC)	小児悪性腫瘍	臨床前	2017-12-07	ワクチン
登録済 (試験開始中)	小児悪性腫瘍患者に対するテラーメドがムベプチドワクチン療法第Ⅱ相臨床試験 (JACC)	悪性黒色腫 乳がん、肺がん、前立腺がん、膵臓がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がん	臨床前	2017-11-05	ワクチン
登録済 (試験開始中)	悪性黒色腫患者に対するテラーメドがムベプチドワクチン療法第Ⅱ相臨床試験 (JACC)	悪性黒色腫	臨床前	2016-08-18	ワクチン

### a. TSA (ネオ抗原)

がん細胞は遺伝子変異の結果アミノ酸置換が生じ、生体内には存在しないタンパク質を発現する。このタンパク質はネオ抗原と呼ばれ、がんに対する免疫応答において重要である。たとえば、ネオ抗原の原因となる遺伝子異常、つまりがん細胞にのみ認められる体細胞変異の数が多い腫瘍は、がん免疫応答を誘導しやすいと考えられている。この体細胞変異の数を tumor mutation burden、または単に mutation burden と呼ぶ。この mutation burden はがん種ごとに検討されており、悪性黒色腫や肺扁平上皮がんなどのがん免疫療法の有効性が認められているがん種において mutation burden が高い傾向にあることが示されている。さらに DNA 複製の際に本来作用すべきミスマッチ修復機構が欠損しているがん細胞では遺伝子変異数が多くネオ抗原の数も多いことから、がん免疫療法の有効性が示されている。

一方で mutation burden だけではなく遺伝子異常ががん組織で均一に認められることも治療効果の発現に重要である。一般的に同一腫瘍内における遺伝子変異は不均一性が存在することが指摘されているが、遺伝子異常の不均一性と mutation burden に着目して悪性黒色腫や非小細胞肺癌に対する免疫チェックポ

### b. TAA (共通抗原)

がん関連抗原にはいくつかのカテゴリーに分かれる抗原が存在する。悪性腫瘍に発現しているほか、正常組織では結果のみに発現している抗原をがん・精巣抗原と呼ぶ。精巣の精細細胞などの胚細胞には MHC クラス I の発現がないため (免疫特異部位)、CD8 陽性キラー T 細胞の標的にならないので実質がん細胞に特異的な抗原と考えられる。代表的なものに NY-ESO-1 (New York esophageal squamous cell carcinoma-1)、MAGE (melanoma associated antigen) ファミリー、XAGE などがあり、患者ごとに異なるネオ抗原と異なり一定の患者で共通して発現が認められるため、これらのがん抗原に対するがんワクチン療法が検討された。しかし、MAGE-A3 を標的とした非小細胞肺癌の第Ⅱ相臨床試験では、対象群と有意差はみられず、これらの抗原が自己由来の抗原であるため、免疫寛容が誘導されていることが十分な治療効果が認められない原因のひとつと考えられている。

この他に、正常細胞が組織の分化に伴い発現し、腫瘍においても発現が増強している組織特異抗原も存在する。代表的なものに正常色素細胞 (メラノサイト) に存在するメラノソーム内の色素である gp100、Melan A (MART1) などがある。がん・精巣抗原同様自己由来抗原であるため、免疫寛容が誘導されて

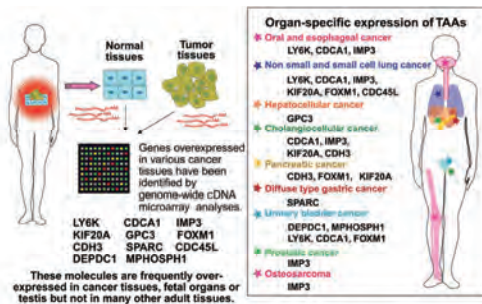


Fig. 1. Identification of ideal TAAs useful for peptide-based cancer vaccines by using genome-wide cDNA microarray analysis. The gene expression profiles of both various tumor tissues and normal tissues were investigated using a genome-wide cDNA microarray analysis. These data enable us to identify novel TAAs frequently over-expressed in various malignant tumors and have the characteristics of CTAs or CPAs as ideal targets for cancer immunotherapy. This figure is modified from Fig. 1 of our previous publication by Nishimura et al. (9).

International Immunology, Vol. 28, No. 7, pp. 319-328  
doi:10.1093/intimm/dxw027  
Advance Access publication 28 May 2016

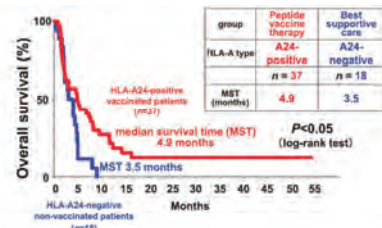


Fig. 4. Positive results of the phase II clinical trial of three TAA-derived SP-based cancer vaccines for patients with advanced HNC. A mixture of three SPs derived from three different TAAs, namely LY6K, CDCA, and IMP3, was injected subcutaneously and weekly with incomplete Freund's adjuvant to patients with advanced HNC. The OS of HLA-A24-positive vaccinated patients was significantly longer than non-vaccinated patients who received the best supportive care. The median survival time was 4.9 months in vaccinated patients, whereas it was 3.5 months in non-vaccinated patients ( $P < 0.05$ ). The OS was analyzed according to the Kaplan-Meier method, and statistical differences were assessed using the log-rank test. This figure is modified from Fig. 1A of our previous publication by Yoshitake et al. (36).

International Immunology, Vol. 28, No. 7, pp. 319-328  
doi:10.1093/intimm/dxw027  
Advance Access publication 28 May 2016

**Table 2.** Clinical trials of neoantigen-derived peptide-based cancer vaccines that are ongoing or recently initiated in the world

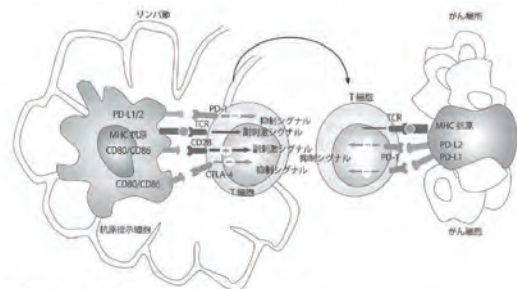
Trial number	Phase	Type	Malignancy	Combination	Start date	Status
NCT01970358	I	Neoantigen-derived LP plus Poly-I:CLC	Advanced melanoma	—	Jan. 2014	Recruiting
NCT02149225	I	Neoantigen-derived peptide plus Poly-I:CLC and GM-CSF	Glioblastoma	—	Oct. 2014	Recruiting
NCT02287428	I	Neoantigen-derived LPs plus Poly-I:CLC	Glioblastoma	Combination with radiotherapy	Nov. 2014	Recruiting
NCT02427581	I	Neoantigen-derived peptide plus Poly-I:CLC and GM-CSF	Breast cancer	—	Sep. 2015	Recruiting
NCT02510950	0	Neoantigen-derived LPs plus Poly-I:CLC	Glioblastoma	Combination with temozolomide	Nov. 2015	Recruiting
NCT02419170	0	Neoantigen-loaded DC vaccines	Astrocytoma	—	Jan. 2016	Not yet recruiting
NCT02600949	0	Neoantigen-derived peptides	Non-small cell lung cancer Pancreatic and Colorectal adenocarcinoma	—	Mar. 2016	Not yet recruiting

\*The dash "—" means that no other therapy is used.  
Poly-I:CLC, polyinosinic acid polycytidylic acid polylysine in carboxymethylcellulose.  
Source: www.clinicaltrials.gov.

International Immunology, Vol. 28, No. 7, pp. 319–328  
doi:10.1093/intimm/dxw027  
Advance Access publication 28 May 2016

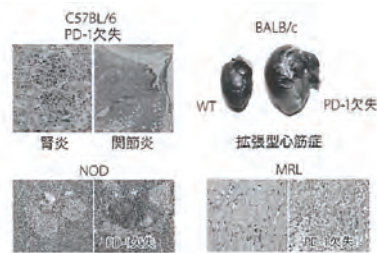
## チェックポイント阻害薬の機能発現に関わる「がん抗原」

Cancer immunoediting  
mutation burden  
TSA (ネオ抗原)  
TAA (共通抗原)



**図3** T細胞の活性化とエフェクター作用の制御  
リンパ節で抗原提示細胞（APC）がT細胞と相互作用し、T細胞を活性化させる。CTLA-4やPD-1などの免疫チェックポイント分子は、これらの相互作用を抑制してT細胞の活性化を阻害する。活性化したT細胞はがん細胞に到達する。がん細胞では、PD-1/PD-L1、PD-1/B7-1を介して抑制シグナルなどによりT細胞の活性化が抑制される。

## PD-1は免疫のブレーキである



H. Nishimura et al. Immunity (1999), T. Okazaki et al. Nat. Medicine (2003)

図 1-25 PD-1 は免疫系のブレーキである

本庶佑 生命科学の未来

Allison & Rosenberg

CTLA-4でも同様の反応

## Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma

Giao Q. Phan<sup>1</sup>, James C. Yang<sup>1</sup>, Richard M. Sherry<sup>1</sup>, Patrick Hwu<sup>1</sup>, Suzanne L. Topalian<sup>1</sup>, Douglas J. Schwartzentruber<sup>1</sup>, Nicholas P. Restifo<sup>1</sup>, Leah E. Haworth<sup>1</sup>, Claudia A. Scepny<sup>1</sup>, Linda J. Freezer<sup>1</sup>, Kathleen E. Morton<sup>1</sup>, Sharon A. Mavroukakis<sup>1</sup>, Paul H. Duray<sup>1</sup>, Seth M. Steinberg<sup>1</sup>, James P. Allison<sup>2</sup>, Thomas A. Davis<sup>1</sup>, and Steven A. Rosenberg<sup>1</sup>\*\*\*

<sup>1</sup>Surgery Branch, <sup>2</sup>Laboratory of Pathology and Biostatistics and Data Management Section, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892; <sup>3</sup>Wayne State University, Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720; and <sup>4</sup>Medarex, Inc., Princeton, NJ 08540

Contributed by James P. Allison, May 27, 2003

Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) is a critical immunoregulatory molecule (expressed on activated T cells and a subset of regulatory T cells) capable of down-regulating T cell activation. Blockade of CTLA-4 has been shown in animal models to improve the effectiveness of cancer immunotherapy. We thus treated 14 patients with metastatic melanoma by using serial i.v. administration of a fully human anti-CTLA-4 antibody (MDX-010) in conjunction with s.c. vaccination with two modified HLA-A\*0201-restricted peptides from the gp100 melanoma-associated antigen, gp100-209–217 (210M) and gp100-280–288 (288V). This blockade of CTLA-4 induced grade III/IV autoimmune manifestations in six patients (43%), including dermatitis, enterocolitis, hepatitis, and hypophysitis, and mediated objective cancer regression in three patients (21%; two complete and one partial responses). This study establishes CTLA-4 as an important molecule regulating tolerance to “self” antigens in humans and suggests a role for CTLA-4 blockade in breaking tolerance to human cancer antigens for cancer immunotherapy.

and was associated with depigmentation, suggesting that at least part of the antitumor response was antigen-specific against “self” melanocyte differentiation antigens (16, 17). In a transgenic murine model of primary prostate cancer, administering anti-CTLA-4 Ab plus GM-CSF-expressing prostate cancer cells reduced the incidence and histological severity of prostate cancer and led to prostatitis in normal mice, again suggesting an antigen-specific immune response against self-antigens in tumor rejection (18). Furthermore, because many human tumor antigens are normal self-antigens, breaking tolerance against self may be critical to the success of cancer immunotherapy.

Peptide vaccines against melanoma in humans can generate significant peptide- and tumor-specific reactivity, but clinical tumor regression was seen only very rarely unless IL-2 was administered concomitantly (19). The favorable tumor responses from CTLA-4 blockade in conjunction with tumor vaccines in murine models led to interest in using CTLA-4 blockade in human cancer immunotherapy. The production of a



CLINICAL TRIALS RESEARCH TRAINING CAREERS NEWS ABOUT CCR

Home > Surgery Branch > Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D.

### Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D.



Chief  
Surgery Branch  
Senior Investigator  
Head, Tumor Immunology Section

Dr. Rosenberg pioneered the development of effective immunotherapies and gene therapies for patients with advanced cancers. His studies of the adoptive transfer of genetically modified lymphocytes have resulted in the regression of metastatic cancer in patients with melanoma, sarcomas and lymphomas.

His current research is aimed at defining the host immune response of patients to their cancers. These studies emphasize the ability of human lymphocytes to recognize unique cancer antigens and the identification of anti-tumor T cell receptors that can be exploited to develop new cell transfer immunotherapies for the treatment of cancer patients.

As Chief, Dr. Rosenberg also oversees the Branch's adoptive clinical program aimed at translating scientific advances into effective immunotherapies for patients with cancer.

#### Areas of Expertise

- 1) cancer immunotherapy
- 2) tumor-infiltrating lymphocytes
- 3) cancer antigens
- 4) T cell receptors
- 5) metastatic melanoma
- 6) gene therapy

#### FOR PATIENTS

**CONTACT INFO**  
Steven A. Rosenberg, M.D., Ph.D.  
Center for Cancer Research  
National Cancer Institute  
Building 10 - Hatfield CRC, Room 3-354J  
Bethesda, MD 20892-1201  
Ph: 240-855-3000  
SAR@nih.gov

PERMALINK



# PD-1欠失マウスにおける腫瘍増殖抑制

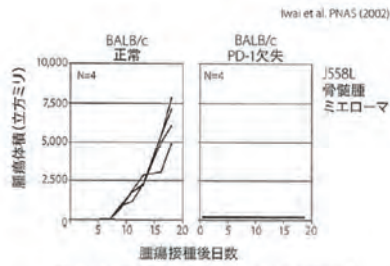


図1-28 PD-1欠失マウスにおける腫瘍増殖抑制

本底佑 生命科学の未来

# PD-1抗体による第1相治験の結果

末期がん患者の20~30%に有効。  
 296名の末期患者に対して実施し、完全寛解と有効例が、非小細胞性肺癌、メラノーマ、または腎細胞がん認められた。  
 全ての投与容量の合計での有効率(1年以上生存)  
 18% (76人の患者中14人) 非小細胞性肺癌、  
 28% (94人の患者中26人) メラノーマ、  
 27% (33人の患者中9人) 腎細胞がん  
 入院治療や生死に関わる治療関連副作用が14%に認められた(免疫関連肺炎による死(3名)を含む)。  
 Topalian et al. NEJM (2012)

図1-30 PD-1抗体による第1相治験の結果

本底佑 生命科学の未来

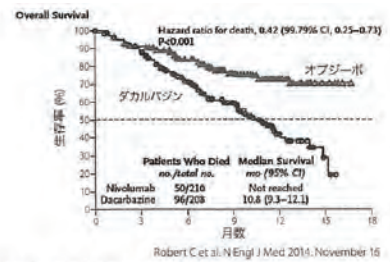


図1-33 無治療メラノーマ患者に対するオプジーボとダカルバジン(アルキル化剤)投与の無作為化試験

本底佑 生命科学の未来

CLOSING IN ON CANCER  
 PD-1抗体治療によってがん治療は大きな角をまがった  
 Andy Coghlan (New Scientist, 5 March 2016)  
 ジェネシテック社  
 がん部門長Dan Chen氏は、「我々は今、がんにおけるペニシリンの発見とも言わべき時期にいる」と述べた

図1-40 "CLOSING IN ON CANCER"

本底佑 生命科学の未来

【効能・効果】 **難治性がん** に使用

悪性黒色腫  
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫  
 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌  
 がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の胃癌  
 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

オプジーボ 点滴静注 20mg  
 オプジーボ 点滴静注 100mg  
 オプジーボ 点滴静注 240mg (OPDIVO®)  
 二重マブ(遺伝子組換え)製剤

**重大な副作用**

間質性肺疾患  
 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症  
 大腸炎、小腸炎、重度の下痢  
 1型糖尿病  
 重篤な血液障害  
 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎  
 甲状腺機能障害  
 下垂体機能障害  
 神経障害  
 腎障害

副腎障害  
 脳炎  
 重度の皮膚障害  
 静脈血栓塞栓症  
 Infusion reaction  
 血球貪食症候群  
 結核

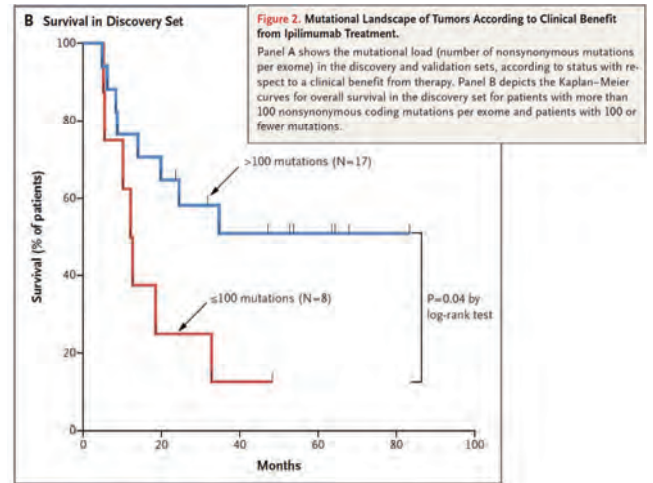
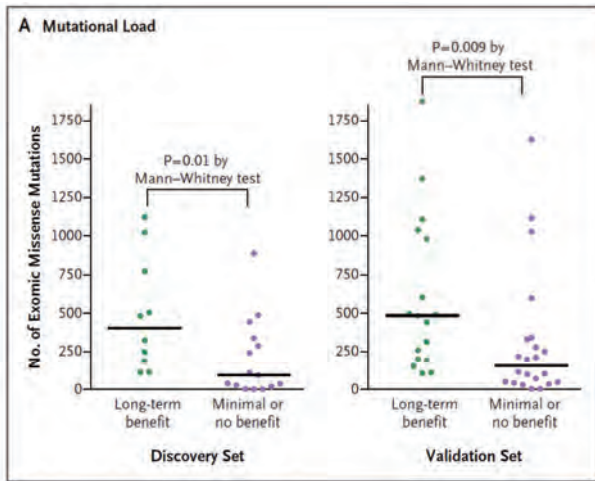
## Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma

Alexandra Snyder, M.D., Vladimir Makarov, M.D., Tahar Merghoub, Ph.D., Junda Yuan, M.D., Ph.D., Jesse M. Zaretsky, B.S., Alexis Desrichard, Ph.D.,

Mutation burden

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients in the Discovery and Validation Sets, According to Clinical Benefit from Therapy.

Characteristic	Discovery Set		Validation Set	
	Long-Term Benefit (N = 11)	Minimal or No Benefit (N = 14)	Long-Term Benefit (N = 25)	Minimal or No Benefit (N = 14)
Age at start of treatment — yr				
Median	63	60	66	57
Range	39-70	48-79	33-90	18-74
Sex — no. of patients (%)				
Female	3 (27)	8 (57)	9 (36)	5 (36)
Male	8 (73)	6 (43)	16 (64)	9 (64)
Disease origin — no. of patients (%)				
Acral	0	3 (21)	1 (4)	1 (7)
Uveal	0	0	1 (4)	0
Cutaneous	10 (91)	8 (57)	15 (60)	11 (79)
Unknown	1 (9)	3 (21)	3 (12)	0



## がん細胞の遺伝子異常集積と治療効果

表 1 遺伝子変異と免疫チェックポイント阻害剤治療法の効果

薬剤	がん種	患者数	遺伝子変異数別	奏効率 (%)	p	無増悪生存期間 (月)	ハザード比	p	全生存期間 (月)	p	文献
Pembrolizumab	NSCLC	16	Non-synonymous mutation high vs low (>200 vs <200)	63 vs 0	0.03	14.5 vs 3.7	0.19	0.01	n.a.	n.a.	13)
		18	Non-synonymous mutation high vs low (>200 vs <200)	56 vs 22	0.33	Not reached vs 3.4	0.15	0.006	n.a.	n.a.	
		34	Predicted neoantigen (all cohort) high vs low	n.a.	n.a.	14.5 vs 3.5	0.23	0.002	n.a.	n.a.	
Ipilimumab	Melanoma	25	Non-synonymous mutation high vs low (>100 vs <100)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.04	14)
		39	Non-synonymous mutation high vs low (>100 vs <100)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.10	
		25	With a neoepitope signature with a clinical benefit vs without	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<0.001
Pembrolizumab	Colorectal cancer	39	With a neoepitope signature with a clinical benefit vs without	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0.002	
		28	Microsatellite instability vs microsatellite stability	80 vs 0	n.a.	Not reached vs 2.2	0.10	<0.001	Not reached vs 3.0	0.05	16)
Other		7	Microsatellite instability	71*							

## CAR-T

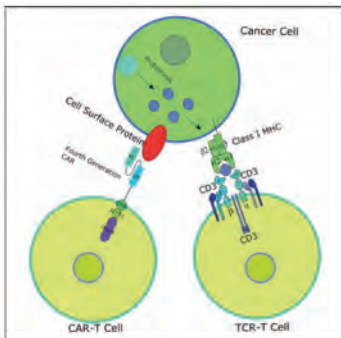


Figure 1. Diagrams of CAR-T and TCR-T cell therapy. CAR-T cell, which normally targets only cell surface proteins, has had 4 generations and the latest generation is shown here. All generations of CAR-T cell contain an scFv consisting of an antibody's variable light (VL) and variable heavy (VH) chain, a transmembrane domain and a CD3 chain with ITAM for T-cell activation. The fourth-generation CAR further includes a costimulatory molecule (CM), such as CD28 and B7, and an interleukin-12 (IL-12) domain for enhanced T-cell effects. T-cell receptor-engineered T cell has 1 TCR consisting of an  $\alpha$  chain and a  $\beta$  chain, each containing a variable domain (v) and a constant domain (c), as well as an unlabeled transmembrane domain and 6 CD3 chains for T-cell activation. Class I MHC protein consists of an  $\alpha$  chain with 3 domains  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ , and a  $\beta 2$ -microglobulin, presenting peptides derived from proteolysis of intracellular proteins. CAR indicates chimeric antigen receptor; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; MHC, major histocompatibility complex; scFv, single-chain fragment variable; TCR, T-cell receptor.

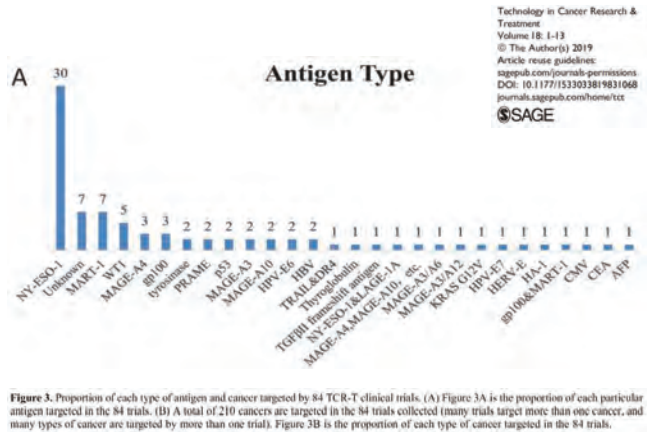


Figure 3. Proportion of each type of antigen and cancer targeted by 84 TCR-T clinical trials. (A) Figure 3A is the proportion of each particular antigen targeted in the 84 trials. (B) A total of 210 cancers are targeted in the 84 trials collected (many trials target more than one cancer, and many types of cancer are targeted by more than one trial). Figure 3B is the proportion of each type of cancer targeted in the 84 trials.

# NY-ESO-1

- NY-ESO-1 抗原
- NY-ESO-1 抗原は、1997年に、SEREX法により食道癌から見出されたがん抗原です。悪性黒色腫をはじめ各種腫瘍にさまざまな程度5-40%に発現しますが、正常組織では精巢にのみ発現に限られることから、MAGE-1、SSX、SCP1などと同様CT抗原と呼ばれています。CT抗原は、免疫療法の標的分子として期待されますが、中でもNY-ESO-1は強い免疫原性を持つことが明らかとなっています。

## Results by database

Results found in 21 databases for NY-ESO-1

Literature	Genes	Proteins
Bookshelf	Gene	33
MeSH	GEO DataSets	18
NLM Catalog	GEO Profiles	4,324
PubMed	HomoloGene	1
PubMed Central	PopSet	0
		Identical Protein Groups
		1
		Protein
		1,014
		Protein Clusters
		0
		Sparcle
		0
		Structure
		17

Genomes	Genetics	Chemicals
Assembly	ClinVar	BioSystems
BioCollections	dbGaP	0
BioProject	dbSNP	178
BioSample	dbVar	479
Genome	GTR	0
Nucleotide	MedGen	31
Probe	OMIM	5
SRA		
Taxonomy		
		PubChem BioAssay
		338
		PubChem Compound
		0
		PubChem Substance
		31

## Results by database

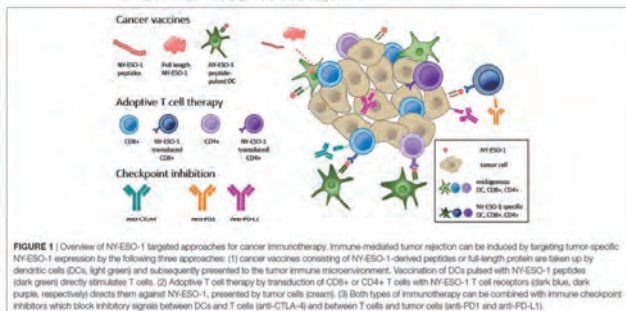
Results found in 31 databases for MAGE

Literature	Genes	Proteins
Bookshelf	Gene	5,715
MeSH	GEO DataSets	88
NLM Catalog	GEO Profiles	84,221
PubMed	HomoloGene	55
PubMed Central	PopSet	36
		Conserved Domains
		6
		Identical Protein Groups
		338
		Protein
		177,335
		Protein Clusters
		0
		Sparcle
		40
		Structure
		23

Genomes	Genetics	Chemicals
Assembly	ClinVar	BioSystems
BioCollections	dbGaP	0
BioProject	dbSNP	0
BioSample	dbVar	2,933
Genome	GTR	75
Nucleotide	MedGen	26
Probe	OMIM	51
SRA		
Taxonomy		
		PubChem BioAssay
		34
		PubChem Compound
		11
		PubChem Substance
		84

## NY-ESO-1 Based Immunotherapy of Cancer: Current Perspectives

Romy Thomas<sup>1</sup>, Ghanyia Al-Khadiri<sup>1</sup>, Jessica Rosland<sup>2,3</sup>, Wouter Hindriks<sup>4</sup>, Said Dermime<sup>5</sup>, Davide Bettoncelli<sup>6</sup> and Julie Decocq<sup>1\*</sup>



**FIGURE 1 |** Overview of NY-ESO-1 targeted approaches for cancer immunotherapy. Immune-mediated tumor rejection can be induced by targeting tumor-specific NY-ESO-1 expression by the following three approaches: (1) cancer vaccines consisting of NY-ESO-1-derived peptides or full-length protein are taken up by dendritic cells (DCs, light green) and subsequently presented to the tumor immune microenvironment. Vaccination of DCs pulsed with NY-ESO-1 peptides (dark green) directly stimulates T cells. (2) Adoptive T cell therapy by transduction of CD8<sup>+</sup> or CD4<sup>+</sup> T cells with NY-ESO-1 T cell receptors (dark blue, dark purple, respectively) directs them against NY-ESO-1, presented by tumor cells (green). (3) Both types of immunotherapy can be combined with immune checkpoint inhibitors which block inhibitory signals between DCs and T cells (anti-CTLA-4) and between T cells and tumor cells (anti-PD-1 and anti-BTLA).

## TBI-1301遺伝子治療臨床試験(NY-ESO-1抗原)

三重大学大学院 医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学  
三重大学 リサーチセンター 複合がん免疫療法センター

食道がん、メラノーマに約30%、滑膜肉腫、粘液性脂肪肉腫では80%以上に発現し、いろいろながんが発見されているNY-ESO-1抗原に対するTCR遺伝子をリンパ球に導入して、患者さんに輸注する治療で、2015年から開始されています。TBI-1201同様、対象はNY-ESO-1抗原が発現していて、通常の治療が無効となったがん患者さんです。遺伝子導入リンパ球を輸注する前に、化学療法剤（シクロホスファミド、フルダラズン）を前処置として投与します。この試験は、三重大学、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、慶応義塾大学、聖知医科大学、名古屋医療センターにおいて、多施設共同医師主導試験として行われています。

図は、これまで当臨床で実施してきたTCR遺伝子改変T細胞輸注の臨床試験をまとめたものです。2つの臨床試験が現在実施中です。

臨床試験	内容	実施地	開始年	終了年	実施状況
MAGE-A3抗原特異的T細胞遺伝子導入臨床試験 (TBI-1201)	遺伝子治療臨床試験	倉敷がん	2010/10	終了	三重大学
WT1抗原特異的T細胞遺伝子導入臨床試験 (TBI-1202)	遺伝子治療臨床試験	徳島徳島がん	2011/10	終了	三重大学、徳島大学、徳島県立徳島がんセンター
MAGE-A3抗原特異的T細胞遺伝子導入臨床試験 (TBI-1203)	遺伝子治療臨床試験	がん研究センター中央病院、徳島徳島がん、シブヤ区がん	2014/12	実施中	三重大学、がん研究センター中央病院、徳島大学、徳島県立徳島がんセンター
NY-ESO-1抗原特異的T細胞遺伝子導入臨床試験 (TBI-1301)	遺伝子治療臨床試験	がん研究センター中央病院、徳島徳島がん、シブヤ区がん	2015/12	実施中	三重大学、がん研究センター中央病院、徳島大学、徳島県立徳島がんセンター

### 海外におけるTCR遺伝子改変T細胞輸注療法の臨床試験

標的抗原 [抗原]	臨床試験 [年代]	患者数 [n]	治療法 [シクロホスファミド] [20mg/kg x2日] [フルボキサソン] [20mg/kg x5日]	結果 [安全性] / [有効性]	論文 [PR] / [MR]	発表 [年]
MART-1 [腫瘍抗原]	1.0-06	(n=17) メランマ17例	"	安全性良好 CR 2例17	PR 2例17 MR 1例17	Morgan et al. Science 2006
MART-1 [腫瘍抗原]	1.5-107	(n=36) メランマ20例	"	G2 症候、遅発性 CR 1例16, PR 2例16	PR 6例20	Johnson et al. Blood 2009
β2D [CD45Ligand抗原]	1.0-110	(n=16) メランマ16例	"	"	PR 1例9	Davis et al. Clin Cancer Res 2010
CEA [CD45Ligand抗原]	0.2-0.4	(n=3) 大腸癌3例	"	G3 下痢 [安全性大腸炎]	PR 1例3 CEA低下3例3	Parkhurst et al. Molecular Therapy 2011
NY-ESO-1 [腫瘍抗原]	1.0-130	(n=17) メランマ11例 非腫瘍性6例	"	免疫毒性なし	CR 2例11, PR 3例11 PR 4例6	Robbins et al. J Clin Oncol 2011
MAGE-A3 [CD45Ligand抗原]	29-79	(n=6) メランマ7例 非腫瘍性1例	"	2例 中枢神経症状 [CR 悪性脳腫瘍] 5例 腫瘍縮小 [症で死亡]	PR 1例6 MR 1例6	Morgan et al. J Immunother 2013
MAGE-A3 [腫瘍抗原]	5.3&2.4	(n=2) メランマ1例 骨髄腫1例	"	2例 心毒性ショックで 死亡[心臓の反応] [副作用] [副作用]	"	Liette et al. Blood 2013
MART-1 [腫瘍抗原]	0.0-4.41	(n=14) メランマ14例	"	2例 呼吸器症状 [肺 結核の感染]	CR 1例13 PR 1例13	Chodon et al. Clin Cancer Res 2014

CR 完全寛解, PR 部分寛解, MR やや寛解

三重大学大学院 医学系研究科 遺伝子・免疫細胞生物学 がん免疫学  
三重大学 リサーチセンター 複合的がん免疫療法センター

#### 従来の腫瘍特異的CTLの調製

**【問題点】**  
・十分な数の腫瘍特異的CTLを誘導することが困難

#### TCR遺伝子導入による腫瘍特異的CTLの調製

**【利点】**  
・腫瘍特異的CTLを大量に調製可能

**【問題点】**  
・内因性TCRとのミスペアリング  
・多価TCRライブラリー構築の必要性  
・腫瘍細胞におけるMHC class I発現低下

#### CAR遺伝子導入による腫瘍特異的CTLの調製

**【利点】**  
・腫瘍特異的CTLを大量に調製可能  
・MHC class Iを介さず抗原認識が可能

**【問題点】**  
・腫瘍細胞表面に見つかるTAAが少ない

TAA: 腫瘍抗原 (CAR): 免疫細胞活性化T細胞 (CTL) を用いた次世代がん免疫療法の研究  
(Saito et al., 2016; Saito et al., 2017; Saito et al., 2018; Saito et al., 2019; Saito et al., 2020; Saito et al., 2021; Saito et al., 2022; Saito et al., 2023; Saito et al., 2024; Saito et al., 2025)

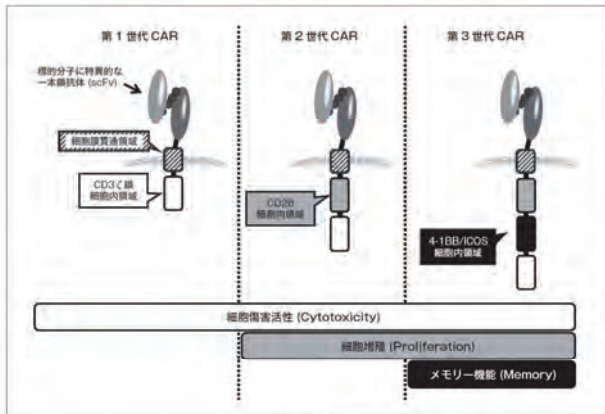


図2 CARの構造

CARの構造は大きく3つのドメインに分けることができる。細胞外に発現して標的分子に特異的に結合するscFv、細胞膜貫通ドメイン、そしてシグナル伝達を行う細胞内ドメインである。細胞内ドメインがCD3ζのみである第1世代CARに於いて、細胞増殖活性の向上を目的にCD28細胞内ドメインを追加した第2世代CARが開発され、最近ではさらにCD28以外の細胞内ドメインとして4-1BBやICOSの細胞内ドメインを追加した第3世代CARが、CTLに対するメモリー機能の付与を目的として開発研究されている。

CARの構造		標的分子	標的とする癌種	CTL	評価系	文献
第1世代	scFv-CD3ζ	CD19	B cell malignancies	Human	In vivo	8
		CD20	B cell malignancies	Human	Clinical	9
		CD44 v7/8	Cervical carcinoma	Human	In vitro	10
		CEA	Colorectal cancer	Human	In vitro	12,13
		EGP2	Multiple malignancies	Human	In vitro	14
		erB2_3,4	Breast and others	Human	In vitro	15
		GD2	Neuroblastoma	Human	In vitro	16
		GD3	Melanoma	Human	In vitro	17
		Mesothelin	Multiple cancers	Human	In vivo	18
		PSMA	Prostate carcinoma	Human	In vivo	19
		TAG-72	Adenocarcinoma	Human	In vivo	20,21
第2世代	scFv-CD28-CD3ζ	BH9	Multiple cancers	Human	In vivo	23
		CD20	B cell malignancies	Human	In vitro	24
		CEA	Colorectal cancer	Human, Mouse	In vivo	25
		CD20	B cell malignancies	Human	In vitro	26
		erB2_3,4	Breast and others	Human	In vivo	27
		Lewis-Y	Epithelial derived tumors	Human	In vivo	28
		PSMA	Prostate carcinoma	Human	In vivo	29
		CD20	B cell malignancies	Human	In vivo	30
		CD20	B cell malignancies	Human	In vitro	31
		CEA	Colorectal cancer	Human	In vitro	32
		CD20	B cell malignancies	Human	In vitro	32
第3世代	scFv-CD28-4-1BB-CD3ζ	CD19	B cell malignancies	Human	In vivo	33
		CD20	B cell malignancies	Human	Clinical	34
		CEA	Colorectal cancer	Human	In vitro	32
第3世代	scFv-CD28-OX40-CD3ζ	MUC1	Multiple cancers	Human	In vivo	35

表1 現在研究が進められているCAR発現CTL 異種免疫療法

CEA: carcinoembryonic antigen, PSMA: prostate-specific membrane antigen, TAG-72: tumor-associated glycoprotein 72, GD: ganglioside, EGP: epithelial glycoprotein, MUC: Mucin 1.

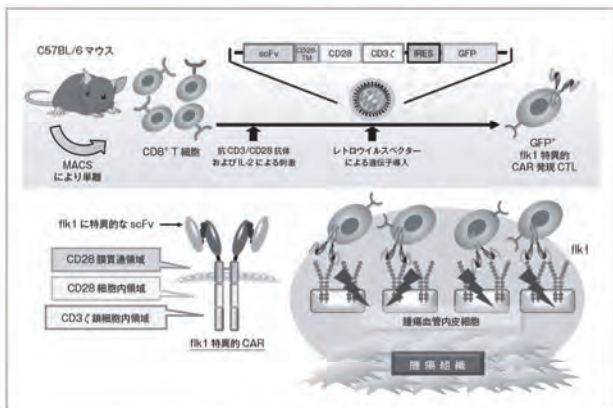


図3 標的CAR発現CTLの調製

標的scFvにCD28の細胞膜貫通ドメイン、CD28およびCD3ζの各細胞内シグナル伝達ドメインをタンデムに結合したCARの遺伝子を構築し、C57BL/6マウス由来CTLにレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入することにより標的CAR発現CTLを調製した。標的CARを発現させたCTLは、腫瘍血管を構成する腫瘍細胞のTAAを認識することで、腫瘍細胞のものを特異的に殺すよりも効果的な免疫療法の実現が可能である。TM: transmembrane domain, IRES: internal ribosome entry site, GFP: green fluorescent protein

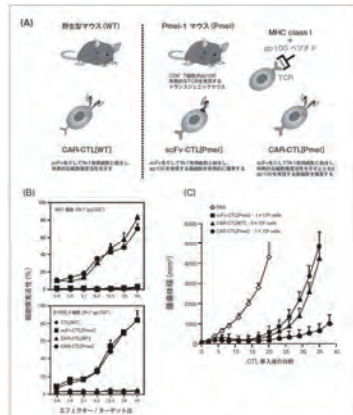


図4 標的CAR発現CTLによる腫瘍細胞の殺滅

ヒト体細胞加工製品  
チサンレウクルユーセル  
再生医療等製品 **キムリア** 点滴静注



再使用禁止

**【警告】**

- 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血系悪性腫瘍の治療に対して十分な知識、経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切に管理される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 重症のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に達する例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意〕、〔4. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用〕の項参照。
- 脳症等の重篤な神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〔2. 重要な基本的注意〕、〔4. 不具合・副作用 (1) 重大な副作用〕の項参照。

**【禁忌・禁止】**

- 再使用禁止
- 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 原材料として用いる非動物性由来細胞を採取した患

血清 (採血日：末回、採血方法：遠心血)、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

**【効果、効果又は性能】**

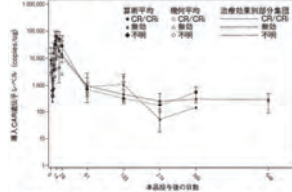
- 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合に限る。
  - 初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合
  - 再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合
  - 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合
- 再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。
  - 初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全寛解が得られなかった又は完全寛解が得られたが再発した場合
  - 濾過性リンパ腫が形質転換した患者では通常2回以上の化学療法を施行し、形質転換後は化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全寛解が得られなかった又は完全寛解が得られたが再発した場合

**【原理・メカニズム】**

本品は、CD19キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入したCAR発現T細胞を構成細胞とする。本品に遺伝子導入されたCARは、CD19を発現した細胞を認識すると、導入T細胞に対して増殖、活性化、標的細胞に対する攻撃及び細胞の持続・残存に関する信号を伝達する。本品のこれらの作用により、B細胞性急性リンパ芽球性白血病及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫といったB細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

**【体内動態】**

- 再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者  
CR、CR2患者における本品の細胞動態プロファイルは、投与後初期に急速に増殖して10日目付近で最大増殖 (Cmax) を示した後、緩やかな二相性の低下を示した。



再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病患者に本品投与後の末梢血中CAR遺伝子レベルの治療効果

再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者に投与したときの治療効果別の細胞動態パラメータ

	Cmax (copies/kg DNA)	AUC <sub>0-24</sub> (copies/kg DNA/day)	Tmax (day)	T <sub>1/2</sub> (day)
CR-PR (n=20)	6,210 (1,293)	64,300 (13,617)	9.83 (3.79~16.8)	91.3 (20.1)*
完全寛解/CR (n=31)	5,100 (373)	64,800 (3,011)*	8.86 (3.04~27.7)	15.4 (1.96)*

薬物平均値 (薬物平均CV%)、Tmaxは中央値 (最小値~最大値)  
a) n=25, b) n=42, c) n=22, d) n=34

**【貯蔵方法及び有効期間等】**

- (貯蔵方法)  
液体常態気相下  
(使用期限)  
直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

**【承認条件及び期間】**

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血系悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識、経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
- 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが収集されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な情報を集めること。

**【主要文献及び文献請求先】**

- 主要文献  
1) 社内資料：再発性及び難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病の小児患者を対象とするCTL019の有効性及び安全性を評価

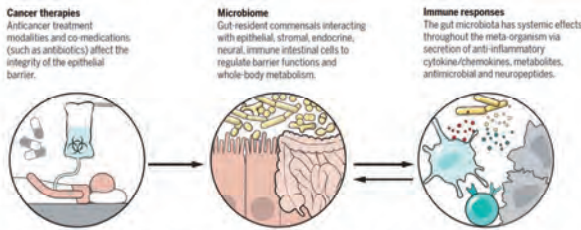


Fig. 1 The microbiome at the crossroads between physiology and pathology in cancer. The intestinal microbiota plays a crucial role in the life-long programming of innate and acquired immune responses because it fine-tunes the delicate balance between inflammation, infection, and tolerance of food and commensal antigens. Several therapeutic modalities could be harnessed to restore the homeostasis of the gut and the metaorganism during cancer progression and treatment.

Zitvogel et al., Science 359, 1366-1370 (2018) 23 March 2018

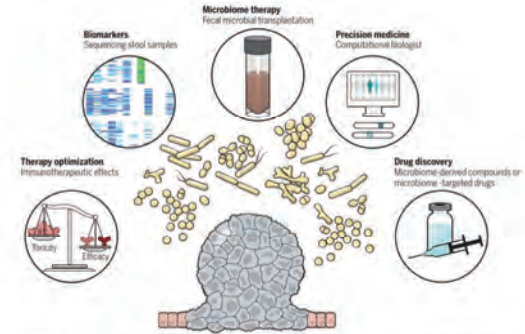


Fig. 2 Harnessing the microbiome for the discovery of diagnosis and therapeutic tools in cancer. The complex interplay between cancer, immunity, and microbiota may be partially elucidated by novel "omics" technologies: metagenomics, metatranscriptomics, culturomics, metabolomics, co-occurrence analyses, and three-dimensional crypt stem cell-derived enteroid in contact with distinct species of the microbiome and immune subsets, all integrated through computational biology. Such an aspothecary of omics technologies will generate diagnosis tools for dysbiosis, for drug screening and novel therapeutics, such as artificial ecosystems or new microbial species, as well as small bioactives that act on the microbiota to induce favorable shifts in its composition or may

discussible microbial effects on the host. Microbial intervention as a cancer therapeutic includes probiotics or live bacteria (and associated phages), and natural products (autologous or allogenic fecal microbial transplantation). These interventions will have to be adapted according to the patient's life style, comorbidities, comedications, and genetic inheritance for an optimized personalization of his or her therapy. Building on pioneering studies (14, 19, 20), new biomarkers based on microbial composition of the stool will likely emerge. Monitoring the microbiome will also be essential as a pharmacokinetic and dynamic

Zitvogel et al., Science 359, 1366-1370 (2018) 23 March 2018

# 薬剤師によるCardio-Oncologyの実践

(がん化学療法後の合併症としての循環器系疾患-1)

## 平田 尚人 ~自己紹介~

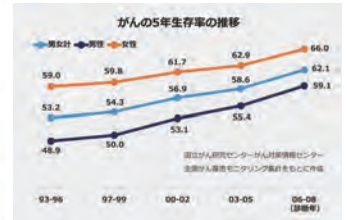
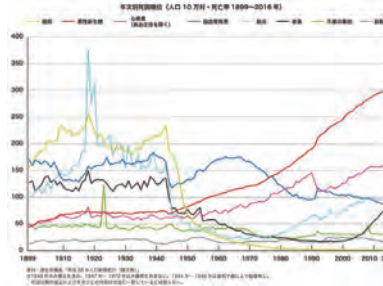
A 平成7年3月 東京薬科大学薬学部薬生薬学科卒業  
 A 平成9年3月 東京薬科大学大学院薬学専攻修士課程修了  
 A 平成9年4月 高松市立中央病院 薬剤師  
 A 平成10年~ 徳島県・心臓血管外科病棟担当、ICU・手術室、神経内科病棟担当兼任  
 A 平成14年~ 徳島県立徳島病院 (徳島がんセンター・ICU担当)  
 A 平成20年4月~ 東京薬科大学 薬学部 (臨床薬学専攻) 所属学会  
 A 日本循環器学会・日本心臓リハビリテーション学会・日本抗癌学会  
 A 日本循環器薬学会・日本薬学会・日本臨床薬学会・日本免疫学会  
 認定者 (薬学)  
 A 日本臨床薬学会認定薬剤師  
 A 認定臨床がん指導薬剤師  
 A 認定MAT薬剤師  
 A 認定士  
 A 長野県臨床薬師会 常務理事 (個人教育・薬学教育委員会委員長)  
 顧問  
 A イクワンリング、キャップ、豊山 (元 長野赤十字病院イクワンリングクラブ部長)



2019年12月6日 大学院講義  
(がんプロフェッショナル養成講座)

東京薬科大学  
臨床薬学教室  
平田 尚人

# 日本人の死因およびがんの治療成績の変化

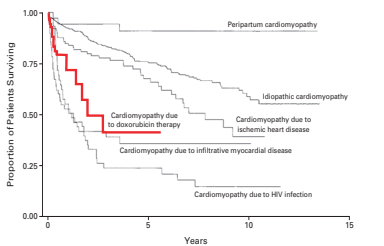


がんの治療成績が向上すれば、死因の上位を占める心疾患、脳血管疾患の関与が大きくなるのは必然。

## Cardio-Oncologyの重要性

Å ドキソリビンに代表される anthracycline (AC) 系抗悪性腫瘍薬は特徴的な慢性毒性として心毒性があり、がんは治癒したとしても薬剤性心筋障害に伴う心不全を発症すると生命予後が極めて不良となる。

Å がん患者の生命予後は飛躍的に延長している。一方でがん治療の合併症としての心血管系イベントが最近注目され、新たな学問領域 (Cardio-Oncology) として脚光を浴びつつある。



Felker GM et al. N Engl J Med 2000;342:1077-1084.

## Cardio-Oncology (Onco-Cardiology)

海外では早くから、腫瘍循環器学の必要性が認知されており、腫瘍循環器学に関する国際学会が立ち上がっている。また、欧州心臓病学会 (ESC) や米国臨床腫瘍学会 (ASCO)、米国心エコー学会 (ASE) / 欧州心血管画像診断学会 (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI) 等によって、悪性腫瘍治療に伴う心血管系合併症の早期発見、治療のためのガイドラインも作成されている。

日本では、2018年に日本腫瘍循環器学会が立ち上がり、既に2回の学術集いが開催されている。

## Cardio-Oncologyと薬剤師介入の必要性



## がんと循環器診療の融合をめざす新たな学際領域 Cardio-Oncology



がん治療の発展と共に進化する Cardio-Oncology (腫瘍循環器学) という新たな学際領域が生まれ、患者を中心に治療法に特化した診療が求められている。従来の心臓病診療とは異なり、がん治療の副作用である、生命予後改善を求めて、薬物療法による心毒性 (cardiotoxicity) や心不全 (cardiovascular toxicity) が出現する二つの病態からなるがん患者、がん治療に伴う心臓病診療の必要性が生まれている。

本誌では、腫瘍循環器学の発展と共に進む、腫瘍科の腫瘍療法、心臓科で腫瘍循環器病を専門に診療する医師の育成による診療の充実、Cardio-Oncology をめぐる国際的動向、日本で必要となる診療体制、学際領域としてのがん治療について議論を行った。

<http://www.jigaku-shoin.co.jp/jnwppp/pdf/3265.pdf>

### 抜粋

後期 今後は腫瘍循環器学チームによる多職種連携も必要でしょう。向井 はい。がん領域の専門・認定の看護師や薬剤師の関与は欠かせません。例えば、抗がん剤や腫瘍薬系に精通する薬剤師は化学療法を受ける患者さんに対し、外来化学療法室で医師に代わり薬の受け渡しや服薬指導に関与しています。定期的な心血管毒性のモニタリングやリスク評価の他、患者さんへの副作用の説明も多職種のかかわりを期待しています。

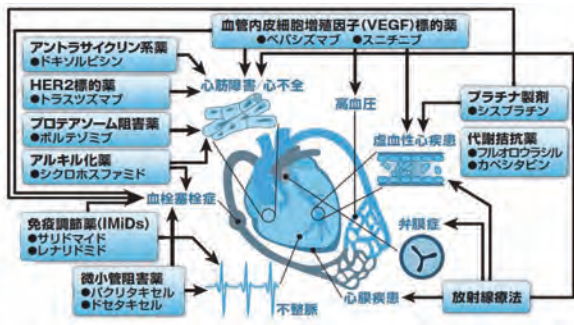
### ~中略~

向井 腫瘍と循環器の両者における診療や治療ガイドラインの標準化が欠かせません。抗がん剤の用途を統一するだけでなく、重症度や重症度も両者が理解できる共通の認識が必要で、例えば、有害事象共通語彙集 [CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)] を知らない腫瘍科専門医師は少なくありません。継続した教育も重要ですね。

## CTCAE v4.0 (日本語版) に表記される心血管系有害事象

Aortic valve disease	大動脈弁疾患	Pericardial effusion	心嚢液貯留
Asystole	心静止	Pericardial tamponade	心嚢タンポナーデ
Atrial fibrillation	心房細動	Pericarditis	心嚢炎
Atrial flutter	心房粗動	Pulmonary valve disease	肺動脈弁疾患
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Right ventricular dysfunction	右室機能不全
Cardiac arrest	心停止	Sick sinus syndrome	不健全症候群
Chest pain - cardiac	胸痛(心臓性)	Sinus bradycardia	洞性徐脈
Conduction disorder	伝導障害	Sinus tachycardia	洞性頻脈
Constrictive pericarditis	収縮性心嚢炎	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Heart failure	心不全	Tricuspid valve disease	三尖弁疾患
Left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能障害	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	Ventricular fibrillation	心室細動
Mobitz (type) II atrioventricular block	モービッツ2型房室ブロック	Ventricular tachycardia	心室性頻脈
Mobitz type I	モービッツ1型	Wolff-Parkinson-White syndrome	カワバ-ゼン-初小症候群
Mycardial infarction	心筋梗塞	Ejection fraction decreased	駆出率減少
Myocarditis	心筋炎	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	心電図QT補正間隔延長
Palpitations	動悸	Cardiac disorders - Other, specify	心臓障害、その他(具体的に記載)
Paroxysmal atrial tachycardia	発作性心房頻脈		

# 癌治療に伴う心血管障害



Modified from Circ Res. 118: 1008-1020, 2016  
<http://www.igaku-shoin.co.jp/nwsprr/pdf/3265.pdf>

# がん化学療法と循環器疾患

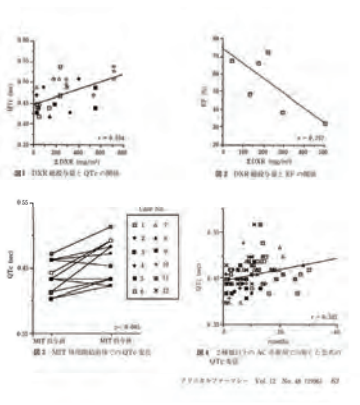
- A心不全
- A不整脈
- A血栓症
- A動脈硬化症・虚血性心疾患
- A解離性大動脈瘤
- A高血圧および肺高血圧症

### アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋毒性

東京医科大学大学院 医療薬学専攻 平田 尚人

はじめに AC系薬剤の心筋毒性

最もよく知られた悪性腫瘍薬として、癌治療の中心薬としての地位を確立してきた。その一方で、臓器毒性の増加に伴って、AC系薬剤の使用に制限が生じている。その中でも、心臓への毒性は最も重要な問題の一つである。心臓への毒性は、心筋症、心不全、心臓弁膜症、冠動脈疾患、血栓症、不整脈、心臓癌など多岐にわたる。その中でも、心筋症は最も重要な問題の一つである。心筋症は、心筋の壊死、炎症、線維化、肥厚、拡張機能障害などを特徴とする。その中でも、拡張機能障害は最も重要な問題の一つである。拡張機能障害は、心臓の拡張能力を低下させ、心臓のポンプ機能を低下させる。その結果、心不全、不整脈、血栓症などの合併症を引き起こす。拡張機能障害は、心臓のポンプ機能を低下させる。その結果、心不全、不整脈、血栓症などの合併症を引き起こす。



# 心不全

- A心不全の定義：日本循環器学会+日本心不全学会（2017年10月）
- 『心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気で。』
- A虚血性心疾患、心筋症、弁膜症虚血性心疾患、心筋症、弁膜症、不整脈シャント疾患など様々な心疾患の終末像であり一群の病態・症候群の名称
- A米国では成人の1-2%、65歳以上の6-10%に心不全がある。心不全診断後の予後は不良で30-40%は1年以内に死亡し、5年以内に60-70%が死亡する。

# 心不全の原因

- 心原性
  - A 虚血性心疾患（心筋の塞息、壊死）
  - A 心筋症（心筋が弱る）、炎症（心筋炎・心膜炎）
  - A 心臓弁膜症
  - A 先天性心血管異常（心房・心室中隔欠損症、動脈管閉存症、共通房室弁、フォロ-四徴症など）
  - A アントラサイクリンなどの薬剤性、大量の放射線照射
  - A 不整脈（徐脈性、頻脈性）
  - A 肺性心（肺動脈圧上昇→右心不全）
  - A 拡張機能障害：収縮性心膜炎、高血圧性心筋症、拘束型心筋症
  - A アミロイドたんばくの沈着、長期の輸血による鉄の沈着
- 心外性
  - A エネルギー利用障害（脚気心、甲状腺機能亢進症・甲状腺機能低下症）
  - A 貧血（薄い血液で含有酸素量が減少+心拍数増加による疲弊）
  - A 腎不全（循環血漿量の増加）

# 薬剤性左室機能低下の発症率

投与期間	発症率 (%)
<b>アントラサイクリン</b>	
ドキシフルビシン (アドリアマイシン)	
400 mg/m <sup>2</sup>	3~5
550 mg/m <sup>2</sup>	7~28
700 mg/m <sup>2</sup>	18~48
イダルビシン (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5~18
エビルビシン (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9~11.4
ミトキサントロン (>120 mg/m <sup>2</sup> )	2.6
リボソールアントラサイクリン (>120 mg/m <sup>2</sup> )	2
<b>アルキル化剤</b>	
シクロホスファミド	7~28
イホスファミド	5~18
<10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
<b>代謝拮抗薬</b>	
クロファラビン	27
<b>微小管阻害薬</b>	
ドセタキセル	2.3~13
パクリタキセル	<1

<b>モノクローナル抗体</b>	
トラスツマブ	1.7~20.1
ペリツマブ	1.6~4
ベルツマブ	0.7~1.2
<b>小分子チロシンキナーゼ阻害薬</b>	
スニチニブ	2.7~19
バソリニブ	7~11
ソラフェニブ	4~8
ダサチニブ	2~4
イマチニブメシル酸塩	0.2~2.7
ラパチニブ	0.2~1.5
ニロチニブ	1
<b>プロテアソーム阻害薬</b>	
カルフィルゾミブ	11~25
ボルネゾミブ	2-5

日本循環器学会/日本心不全学会共同ガイドライン  
**心不全診療ガイドライン (2018年改訂版)**  
 JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies

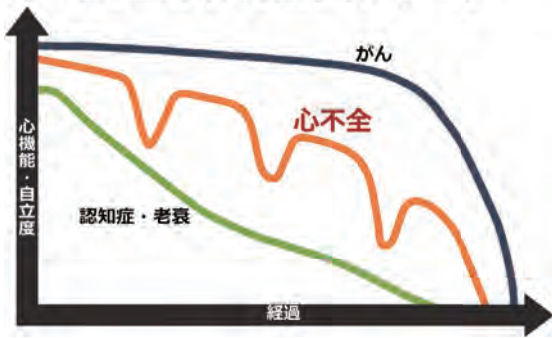
2019年6月28日更新  
 2019年7月20日印刷

表 42 アントラサイクリン薬剤による心筋症発症の危険因子

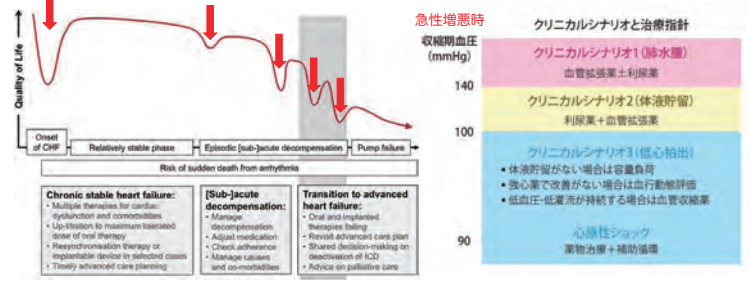
- 前投与歴
- 女性
- 65歳以上、18歳未満
- 腎不全
- 心臓を含まない胸部放射線療法の併用および照射量
- 化学療法併用 (アルキル化剤、微小管阻害薬、免疫療法)
- 心不全発症と関連する既存の心疾患
- 高血圧症
- 糖尿病

(Zamorano JL, et al. 2016<sup>10)</sup>を参考に作成)

# 心不全の病状進行のパターン

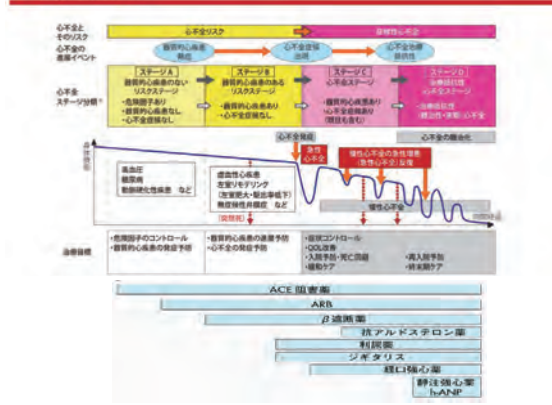


# 代償期慢性心不全の急性増悪（急性心不全）とクリニカルシナリオ（CS）



CS1 → → → → CS1 → CS2 → CS3 → → →

急性・慢性心不全診療ガイドライン



# 対象および調査方法

Å 2013年度以降、長野赤十字病院循環器病センターに入院あるいは循環器内科に紹介となった患者のうち、**AC系薬剤の投与と心疾患の関係が疑われた10症例**について、その病態と特徴について解析した。

Å これらの患者うち、**薬剤性心筋症に伴う心不全が疑われた9症例**では、治療開始後の経過および治療に対する有効群 (responder) と無効群 (non-responder) に分け、疾患名、レジメン、AC系薬剤の総投与量、発症までの期間、患者背景について比較した。

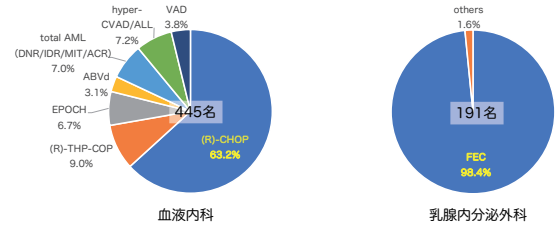
Å また、2013年度以降、院内でAC系薬剤の投与歴のある患者リストを電子カルテのデータから抽出し、その治療内容 (レジメン内容) について調査した。

Å AC系薬剤投与歴のある患者のうち、心電図検査や心エコー検査等の心電図および心エコーのパラメータの変動について調査した。

Å 統計処理にはStudentのt検定またはWilcoxonの順位和検定を用いた。

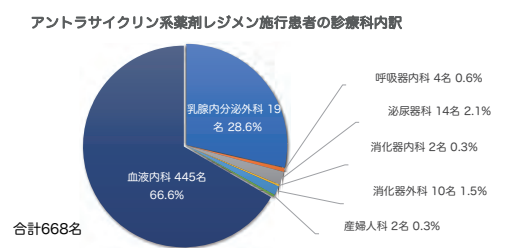
# アントラサイクリン系薬剤を使用したレジメンの診療科別の内訳

AC系薬剤を含むレジメンを施行した診療科のうち、96%を占める血液内科と乳腺内分泌外科のレジメンの内訳は、血液内科で(R)-CHOPまたは(R)-THP-COPで**72%**、乳腺内分泌外科は**98%**がFEC療法であった。



# アントラサイクリン (AC) 系薬剤を含むレジメンの施行患者数および診療科の内訳

2013年4月~2017年5月の間にAC系薬剤 (アムルピシンを除く) を用いたがん化学療法は668名の患者に施行され、血液内科と乳腺内分泌外科で96%を占めていた。

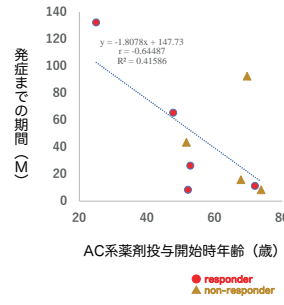




## 心筋症発症患者の背景

No.	化学療法開始年齢	性別	原疾患	レジメン (施行数)	AC系	DXR換算量 (mg/m <sup>2</sup> )	発症期間 (月)	循環器系 処方	発症前血圧 (mmHg)	発症時 血圧 (mmHg)	治療	転帰
1	69.5歳	M	DLBCL	R-THPCOP(6)	THP	156	93	n	≈180/90	35-40%	ACE-I+βブロッカー+カテコラミン	回復せず
2	51.4歳	F	FL	R-CHOP(8)	DXR	400	44	n	≈140/70	10-20%	ARB	回復せず
3	73.5歳	F	乳癌	FEC(9)	EPI	387	9	n	110/83	20-25%	ARB+βブロッカー、カテコラミン	回復せず
4	67.7歳	M	AML M1	DNR : 50mg/m <sup>2</sup> x13x0.5, MIT : 21mg/m <sup>2</sup> x3,1,ACR : 100mg/m <sup>2</sup> x0.27	DNR MIT ACR	417	16	高血圧 (ARB)	≈130/70	10-20%	ARB+βブロッカー+カテコラミン (DOA/B)	回復せず
5	52.9歳	F	乳癌	FEC(4)+TC(4)+FEC(4)	EPI	400	26	n	≈110/80	20-25%	ARB+βブロッカー	LVEF改善 (50%) BNP正常化
6	47.8歳	F	DLBCL	R-CHOP(8)	DXR	400	65	n	≈100/80	35-40%	ACE-I+βブロッカー	LVEF改善 (45-50%)
7	52.2歳	F	DLBCL	R-CHOP(8), AraC+MTX+PSL 療法②	DXR	400	8	n	≈120/90	30-35%	ARB+βブロッカー	LVEF改善 (45-50%)
8	72.0歳	M	DLBCL	R-CHOP 50% (8)	DXR	225	11	n	≈140/90	25-30%	βブロッカーのみ (低血圧)	LVEF改善 (40-45%)
9	25.0歳	M	DLBCL, IgG3欠損症	R-CHOP(8)	DXR	400	132	n	≈100/80	35-40%	ACE-I+βブロッカー	LVEF改善 (50-55%)

## AC系薬剤開始年齢と心不全発症までの期間



心不全発症までの期間は、AC系薬剤の投与を開始した年齢が高いほど短い傾向があり、年齢と発症までの期間は負の相関を示した。

発症までの期間と治療反応性には関連性を認めないが、AC系薬剤の初回投与年齢については、60歳以下の5例では4例(80%)がresponderであったのに対して、60歳を超える4例では3例(75%)がnon-responderであった。

## 心不全発症後の治療反応性と患者背景

項目	心不全治療有効群 (responder)	心不全治療無効群 (non-responder)
症例数	5例	4例
男女比	男性 2/女性 3	男性 2/女性 2
投与開始年齢 (中央値)	52.2歳 n.s.	68.6歳 n.s.
発症までの期間 (中央値)	26ヶ月 n.s.	30ヶ月 n.s.
原疾患	DLBCLx4, Breast Ca. x1	FL, DLBCL, AML, Breast Ca.
施行レジメン	R-CHOPx4, FEC x1	R-CHOP, R-THPCOP, FEC, AML
DXR換算累積投与量	365mg/m <sup>2</sup> n.s.	340mg/m <sup>2</sup> n.s.
平均血圧	≈135/73.5mmHg n.s.	≈110/60mmHg n.s.
発症時心機能 (LVEF)	32.5% n.s.	18.8% n.s.

心不全治療無効群では、AC系薬剤の投与開始時の年齢が高く、平均血圧が高めで、発症時の左室機能が不良である傾向が認められたが、症例数が少なく、いずれも統計学的有意差を認めなかった (n.s.).

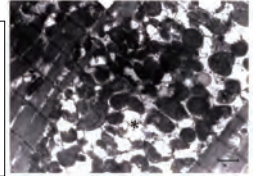
## Anthracycline (AC) 系薬の心筋毒性

アントラサイクリン (AC) 系抗悪性腫瘍薬は *Streptomyces* 属から単離された doxorubicin や daunorubicin あるいは類似構造をもつ抗生物質の総称で、細胞周期とは無関係に細胞毒性を有し、広いスペクトルの抗腫瘍活性を有する。

AC系薬剤による心筋障害では、顕微鏡的に筋原線維の喪失、細胞質空胞化やリソソーム体の形成とミトコンドリアの膨張等が認められる。

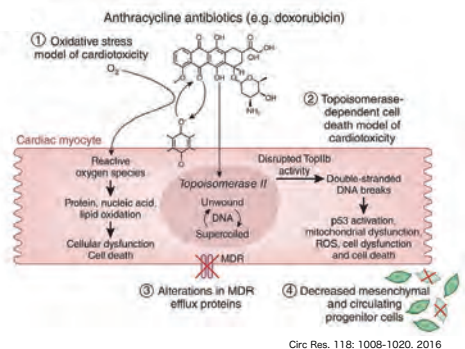
AC系薬剤の慢性心毒性はAC系薬剤の累積総投与量と相関しているため、アムルピシンを除くAC系薬剤には以下のように生涯累積投与量の上限が規定されている。

Å ドキソルビシン (DXR)	500mg/m <sup>2</sup> (DXR換算係数 x1)
Å アクラルビシン (ACR)	600mg/body
Å イダルビシン (IDR)	120mg/m <sup>2</sup>
Å エピルビシン (EPI)	900mg/m <sup>2</sup> (DXR換算係数 x1/2)
Å ダウノルビシン (DNR)	25mg/kg (DXR換算係数 x3/4)
Å ビラルビシン (THP)	950mg/m <sup>2</sup> (DXR換算係数 x1/2)
Å ミトキサントロン (MIT)	160mg/m <sup>2</sup> (DXR換算係数 x3)



J Mol Cell Cardiol 27, 1055-1063, 1995

## AC系薬剤の心筋毒性発現メカニズム



- キノン構造によって誘発される過剰な活性酸素種 (ROS) の産生・酸化ストレスによる心筋細胞障害の誘導。
- DNA合成阻害に基づくDNA断片とトポイソメラーゼ2β (Top2β) との反応中間体生成によるDNA二本鎖の切断とアポトーシスの誘導。
- 多剤耐性 (MDR) 排出タンパク質の変質 (心筋細胞内 anthracyclineレベルの上昇)。
- 間葉系原始細胞・幹細胞類 (MPC・CPCs) の減少。

## AC系薬剤誘発心筋症

### A 急性/亜急性心毒性

治療後1週間以内に起こりうる非特異的な心電図変化 (STおよびT波の変化, T波の平坦化, QRSの電圧低下またはQT間隔の延長) で、通常は無症候性であり致命的でない。ドキソルビシンで3.2%に認められるが、急性期の心電図変化は慢性心筋症の発症とは無関係と考えられている。

### A 慢性心毒性

収縮機能不全の発生率と重症度はフォローアップ期間に依存しており、治療1年以内の早期発症心毒性と、終了後数年になるまでゆっくりと進行する晩期発症心毒性に細分化する意見もある。心筋症を発症するとAC系薬剤の投与中止後も経時的に増悪し、重症例では強心薬や利尿薬、血管拡張薬などの治療薬に対して抵抗性を示す。

表2 心毒性(心機能低下)早期検出のためのモニタ指標

- 心電図
  - QRS低電位(投与前に比べ低電位化)、ST-T変化、QT延長、不整脈出現
- 胸部X線・心胸比、肺うっ血所見
- 心機能
  - 心臓核医学検査(Tc心アールシンチ、MIBI)による左室収縮能: LVEF, 拡張能: PFR, Time to PFR評価
  - 心エコーによる左室収縮能: LVEF, 拡張能: A/E比, Tei index, LAD/AoD, Doppler諸指標: tissue Doppler index, strain rate
- 交感神経機能: MIBGシンチ
- 心筋代謝: BMIPPシンチ-脂肪酸代謝, FDG-PET糖代謝
- 血液バイオマーカー
  - 心筋傷害マーカー: トロポニンT, トロポニンI
  - 心筋ストレスマーカー: BNP, NT-proBNP

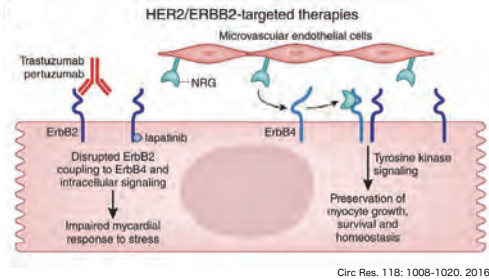
## AC系薬とトラスツズマブによる心毒性の比較

表2 がん化学療法による心毒性 (CRCD: chemotherapy-related cardiac dysfunction)

	タイプ1(心筋障害)	タイプ2(心筋機能不全)
薬剤	ドキソルビシン	トラスツズマブ
臨床経過と反応性	持続的、不可逆的 数カ月～数年後に再燃することがある	可逆的 2-4カ月で回復する可能性が高い
用量による影響	蓄積性、用量依存性あり	用量依存性なし
機序	活性酸素種、酸化ストレス	ErbB2/HER2シグナルの阻害
心筋組織の変化	心筋線維の配列異常や脱高、空胞変性、心筋壊死	微細構造の異常はない
非侵襲的検査	左室駆出率の低下と全体的な壁運動の低下(心エコーや核医学)	左室駆出率の低下と全体的な壁運動の低下(心エコーや核医学)
再発率による影響	心機能障害が再燃し進行する可能性が高く、心不全や死にいたることもある	比較的安全であるというエビデンスが増えている

(文前1より改変)

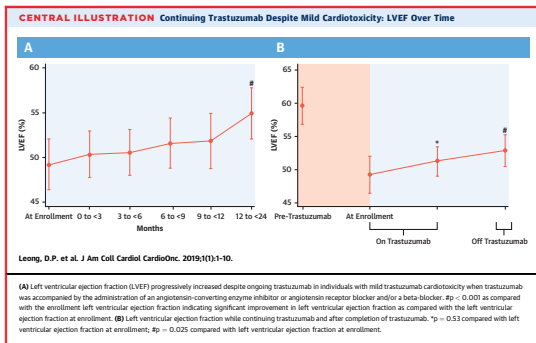
## HER2(=ErbB2)阻害薬/トラスツズマブによる心機能障害のメカニズム



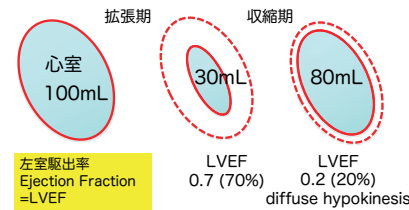
Circ Res. 118: 1008-1020, 2016

上皮成長因子 (EGF) ファミリーの一つであるニューレグリン(NRG)は種々の細胞増殖・分化・生存を活性化する。心筋細胞ではNRGがHER2(=ErbB2)あるいはErbB3または4とリガンド結合することによって二量体化し、チロシン酸化シグナル経路を活性化して作用を發揮している。HER2阻害薬はこの経路を遮断して心機能低下を引き起こす。

## トラスツズマブによるLVEF低下の経時変化

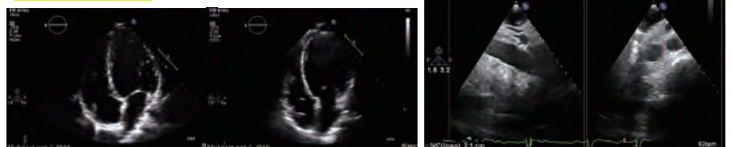


## 心臓超音波検査・心エコー検査



項目	略称	正常域
大動脈径	AoD	≦35mm
左室拡張期半径	LVDd	≦55mm
左室径	LAD	≦40mm
左室内径短縮率	%FS	≧25%
肺動脈径	PAD	≦27mm
下大静脈径	IVCD	≦17mm
心室中隔厚	IVST	≦11mm

最大大動脈径 (mm)	呼吸性変動	推定右室圧 (mmHg)
≦21	≦50%	0~5
>21	≧50%	5~10
>21	<50%	5~10
>21	<50%	15



## 心不全マーカー・心筋マーカー

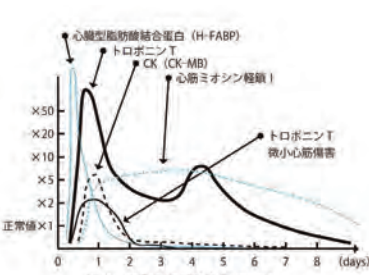


図2 血液生化学的心筋マーカー

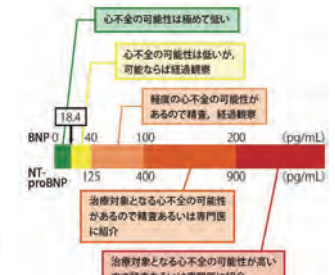
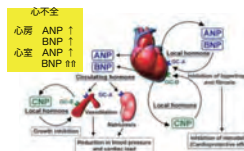


図6 BNP, NT-proBNP値の心不全診断へのカットオフ値

## 心不全マーカー (BNP/ NT-proBNP)



BNP (Brain Natriuretic Peptide) はもともと脳の脳で発見されたが、病的に心室充満圧が上昇すると主に心室筋から大量に分泌され、Autocrineによる心負荷軽減が目的と考えられる。わが国ではBNPとNT-proBNPは心不全マーカーとして、ANPはカルペリチドとして心不全治療薬に臨床応用されている。海外ではBNPは心不全治療薬として使用されており、日本と海外では真逆の関係である。CNPは血管壁の局所因子として平滑筋細胞の増殖抑制に関与する。

	BNP	NT-proBNP
分子量	約3,500	約8,500
ホルモン活性	+	-
半減期	約20分	約120分
クリアランス	NPR-C, NEP, 腎臓	腎臓
採血法	EDTA加血	血清/ヘパリン部 EDTA加血
添付文書記載基準値	≦18.4 pg/mL	≦55 pg/mL
濃度増加因子	心機能低下、腎機能低下、高齢、全身炎	
濃度低下因子	肥満	

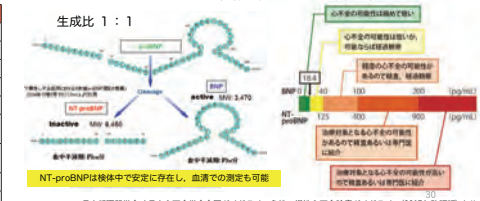
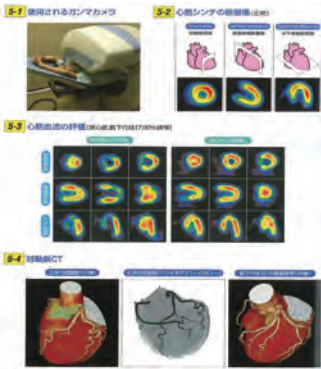


図7 BNPとNT-proBNPの構造

# 放射線・RIを用いた虚血性心疾患・心不全の検査



心筋シンチ (99mTc-テトロホスミン, 201Tl, 123I-BMIPP, 99mTc-MIBI, 123I-MIBG)  
 心筋への血流分布や交感神経機能を評価する方法として、**RIを用いた心筋シンチグラフィ**を施行する。  
 このうち、メタ (3-) ヨードベンジルguanidines (MIBG) はノルアドレナリン類似物質で、**心筋虚血領域のほか、糖尿病やアミロイドーシスなどに伴う二次性心筋障害の早期診断、心筋の交感神経分布と活動性の評価に有用である。**  
 心筋内の血流や交感神経分布を見るのが目的であり、心臓弁膜症の有無、左室収縮能はシンチで評価できない (→心臓超音波エコー検査で評価)。

冠動脈造影CT  
 ヨード系造影剤の投与下で高分解能の冠動脈CTにて撮像し、**冠動脈形状や狭窄度を評価する。**  
**βブロッカーによる心拍数抑制、BG系の休薬対応。**

# "Cancer Survivors" のfollow up (ガイドライン別)

Recommendations	SIOG	ESMO	ASE/EACVI	NCCN	ASCO
Identifying risk factors pre-treatment	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Preventative strategies to minimize risk during therapy	Yes	Yes	No	No	Yes
Monitor for cardiotoxicity using LVEF	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Use of cardiac biomarkers (troponin I, BNP)	No	Yes	Yes (troponin)	No	No
Cardiac imaging of choice for cardiac monitoring	Echocardiography or MUGA scan	Echocardiography	Echocardiography	Echocardiography	Echocardiography
Timing of cardiac monitoring in asymptomatic patients	Every 2-3 cycles of anthracycline exposure	Adjuvant anthracycline and/or trastuzumab: every 3 months during therapy, then 12 and 18 months after initiation of therapy	Agents associated with type 1 toxicity: completion of therapy, then 6 months after for doses <240 mg/m <sup>2</sup> or equivalent. Trastuzumab: every 3 months	Consider in high-risk patients within 1 year of the last anthracycline dose	Consider in high-risk patients 6-12 months after completion of therapy
Use of beta-blockers or ACE inhibitors	Yes	Yes	No	No	No
Evaluation and management of cardiovascular risk factors	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Referral to cardiologist or cardio-oncologist	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Jun 29, 2018 Carlyn Tan, MD; Crystal Denlinger, MD Expert Analysis

# 心不全の自覚症状と身体所見

① 前方障害

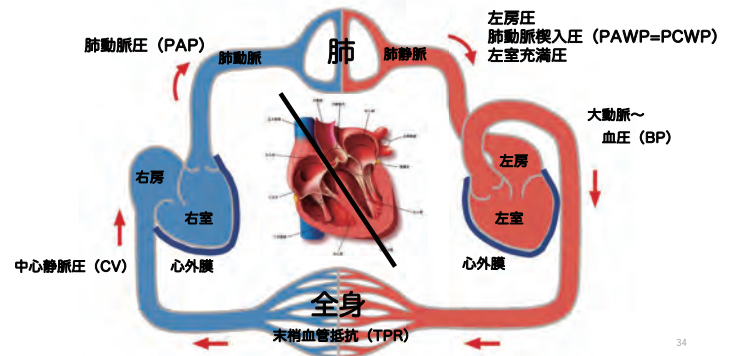
血液のうっ滞

② 後方障害

ポンプ機能低下

うっ滞による自覚症状と身体所見	
左心不全	自覚症状: 呼吸困難, 息切れ, 肺呼吸, 起夜呼吸 身体所見: 水沓目, 嚔喘, ピンク色泡状喀痰, 川雷やIV自の嚔喘
右心不全	自覚症状: 右季肋部痛, 食慾不振, 腹満感, 心臓部不快感 身体所見: 肝腫大, 肝冠動脈系の上昇, 頸静脈緊張, 右心不全が高度なときは肺うっ滞所見が乏しい
低心拍出量による自覚症状と身体所見	
自覚症状	意識障害, 不整, 記憶力低下
身体所見	冷汗, 四肢冷感, チアノーゼ, 低血圧, 乏尿, 身の震き弱くない煩燥

# 心臓は右側と左側で仕事違います



# 左心不全と右心不全

左心不全

① 前方障害  
肺うっ血・肺水腫 (咳嗽, ピンク色の泡状喀痰, 呼吸困難), 低酸素状態 (易疲労感, 頻脈傾向)

② 後方障害  
血圧低下, 尿量減少, 易疲労感 (息切れ=運動耐容性の低下), 末梢循環不良 (冷え)

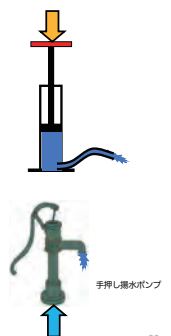
右心不全

① 前方障害  
全身の浮腫, 外頸静脈緊張 (中心静脈圧 ↑), 消化管浮腫 (食意不振, 便秘傾向, 薬剤の消化管吸収率低下), 肝機能低下 (うっ血肝), 胸水・腹水など3rdスペースの体液貯留

② 後方障害  
心拍出量低下

# 心臓のポンプとしての重要な2つの仕事

- ① 血液を押し出す (排水ポンプ)  
→押し出す力が低下した心不全  
**HF rEF = "レフ"**
  - ② 血液を吸い上げる (吸水ポンプ)  
→吸い上げる力が低下した心不全  
**HF pEF = "ペフ"**
- ①と②が両方機能する必要がある



## 2種類の心不全 HFrEF(収縮能低下)とHFpEF(主に拡張能低下)

### A 左室収縮能が低下している心不全

#### (Heart failure with reduced ejection fraction / HFrEF)

ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬およびARB (angiotensin II receptor blocker),  $\beta$  遮断薬, 抗アルドステロン薬などが予後を改善することが明らか。

### A 左室収縮能が保たれている心不全

#### (Heart failure with preserved ejection fraction / HFpEF)

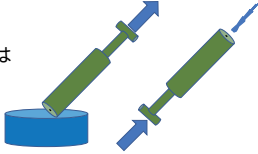
本質は左室拡張機能不全(拡がりにくい心臓)で、心不全全体の24~51%を占める。高齢者、女性に多く、予後は収縮機能不全と同様に不良。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心房細動などを基礎とするものが多い。

A 上記の中間

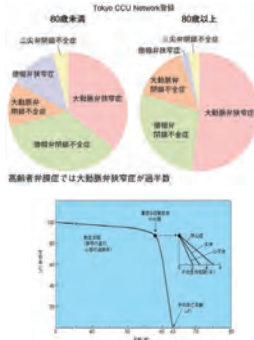
#### (Heart failure with midrange ejection fraction / HFmrEF)

疾患	LVEF	説明
LVEFが低下した心不全 Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)	40%未満	収縮不全が主で、現在の多くのガイドラインでは標準的な心不全治療でLVEF低下が改善しない限り追加薬を処方する。LVEFが改善しない限り追加薬を処方する。
LVEFが保たれた心不全 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	50%以上	拡張不全が主で、ガイドラインでは標準的な心不全治療で改善が期待できない。予後は収縮機能不全と同様に不良。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心房細動などを基礎とするものが多い。
LVEFが中間域化した心不全 Heart failure with midrange ejection fraction (HFmrEF)	40%以上	拡張不全が主で、ガイドラインでは標準的な心不全治療で改善が期待できない。予後は収縮機能不全と同様に不良。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心房細動などを基礎とするものが多い。
LVEFが保たれた心不全 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)	40%以上	LVEFが40%未満であった患者が治療で改善した患者群。予後は収縮機能不全と同様に不良。高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、心房細動などを基礎とするものが多い。

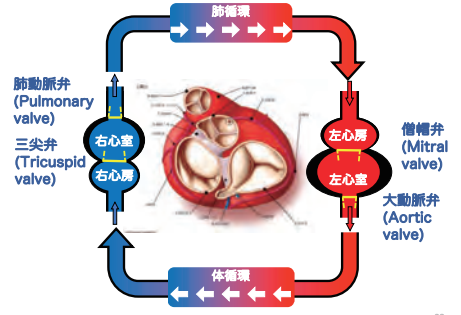
吸い上げる仕事は  
とても大切



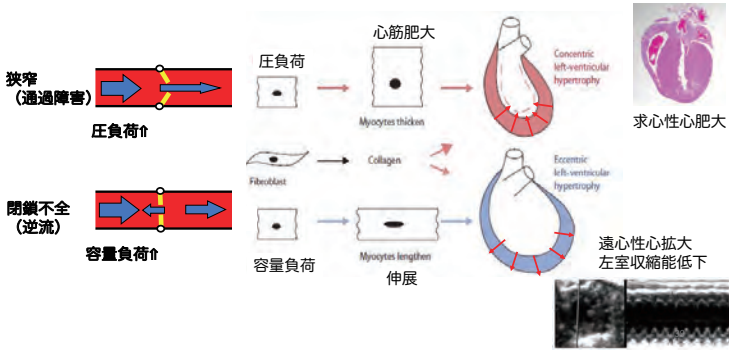
## 心臓弁膜症



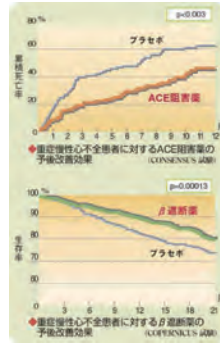
AS患者の症状発現からの生命予後



## 弁膜症と心筋リモデリング



## HFrEFにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル

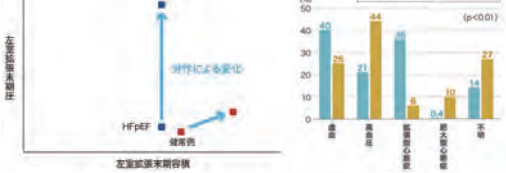


薬名	作用機序	エビデンスレベル	推奨
ACE阻害薬	ACE阻害	Class I	推奨
β遮断薬	β遮断	Class I	推奨
利尿薬	利尿	Class I	推奨
デジタルグリコシド	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase阻害	Class IIa	推奨
アルドステロン拮抗薬	アルドステロン拮抗	Class IIa	推奨
カルシウム拮抗薬	カルシウム拮抗	Class III	推奨しない
硝酸塩	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸グリセリン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸イソソルビド	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸エチルニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸トリスニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ペンタエリトールニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸セファランチン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸アミドピリジン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ブチリド	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸オクタニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸オクタデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸エイコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸トリスニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸オクタデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸エイコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない

## HFpEFにおける治療薬の推奨とエビデンスレベル

A HFpEFの主要な病態は心筋肥大と線維化で、拡張期伸縮性が低下する。高齢、心房細動、高血圧の持続によっても左室の拡張機能障害が生じ、血管抵抗性の増大、レニン・アンジオテンシン (RA) 系や交感神経系の活性化など、様々な要因が関与して発症すると考えられている。エビデンスに基づく治療法が確立されていない。

労作に対応し、  
心臓が影がまずに内圧だけ上昇する

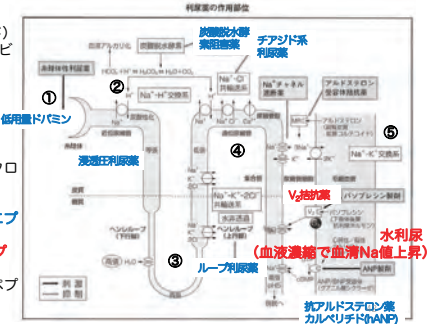


薬名	作用機序	エビデンスレベル	推奨
利尿薬	利尿	Class I	推奨
ACE阻害薬	ACE阻害	Class IIa	推奨
β遮断薬	β遮断	Class IIa	推奨
カルシウム拮抗薬	カルシウム拮抗	Class III	推奨しない
硝酸塩	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸グリセリン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸イソソルビド	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸エチルニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸トリスニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ペンタエリトールニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸セファランチン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸アミドピリジン	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ブチリド	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ヘキサデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸オクタデカニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸エイコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない
硝酸ドコサニトレート	NO産生促進	Class III	推奨しない

## 尿生成の仕組みと利尿薬の作用点

糸球体ろ過により生成される原尿は、1日150~160Lであるが、99%は再吸収されるため、1日尿量は1.5~1.6Lである。

- 腎血管・糸球体 (腎血流量) に作用
  - A カテコラミン：増酸トバミン注
- 近位尿管に作用
  - A 炭酸脱水酵素 (CA) 阻害薬：アセトazolアミド
  - A 浸透圧利尿薬：D-マンニトール、イソソルビド
- ヘンレーループに作用
  - A ループ利尿薬：最も使用されている
    - \*作用時間
    - トラスセミド<フロセミド<アゾセミド
- 遠位尿管に作用
  - A サイアザイド (チアジド) 系利尿薬：トリクロルメチアジド他
  - A 遠位尿管以降~集合管に作用
    - A 抗アルドステロン薬：スピロラクトン・エプレレノン他 (RAS系抑制薬としても作用)
    - A パソプレシオン受容体 (V2) 拮抗薬：トルバタタン
    - A カルベリチド=ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド=hANP：カルベリチド



## どのループ利尿薬が良いのか

利尿作用は最も強力て尿量の確保に用いる薬剤群である。

- フロセミド (ラシックス<sup>®</sup>)  
内服 作用発現は1-2時間作用は6時間持続  
静注 作用発現は30分以内作用は1-2時間持続 → 無効例では持続静注を試みることがある
- アゾセミド (ダイアート<sup>®</sup>)  
内服 作用発現は2-4時間作用は8-12時間持続
- トラセミド (ルブラック<sup>®</sup>)  
内服 作用発現は1-2時間以内作用時間は3-5時間程度

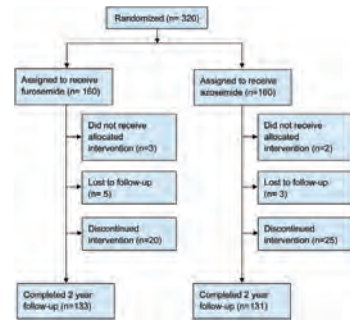
**Point: 長時間作用型のアゾセミドは体に優しい循環器領域では経口フロセミドの処方量が減少**

国内の臨床試験 (J-MELODIC) と利尿剤の選択について

J-MELODIC: 長時間作用型 (アゾセミド) と短時間作用型 (フロセミド) 利尿剤を比較した試験

- 【対象】 20歳以上のNYHA心機能クラス分類II/III度 (拡張不全含む) の患者
- 【基準】 ループ利尿薬を使用しており心不全の標準薬物治療を1カ月以上
- 【期間】 2006年6月~2008年8月
- 【患者】 320例→フロセミド40mg: 160例とアゾセミド60mg: 160例に無作為に割り付け
- 【方法】 8週間調整期間 (用量調整) フォローアップは1年ごと症例登録から2年後まで
- 【結果】 心血管死・心不全による入院ではアゾセミド群で45%の有意なリスク低減ただし総死亡では有意差なし
- 【考察】 急激な血圧や循環血流量の変動に伴い血漿中のレニンやノルエピネフリンバソプレシンなどの心刺激神経・体液因子が活性化する可能性がある
- 【結語】 長時間作用型利尿剤への切り替えにより心不全患者の予後改善が期待できる

## J-MELODIC試験 (日本)



Tohru Masuyama et al. Circ J 76: 833-842, 2012

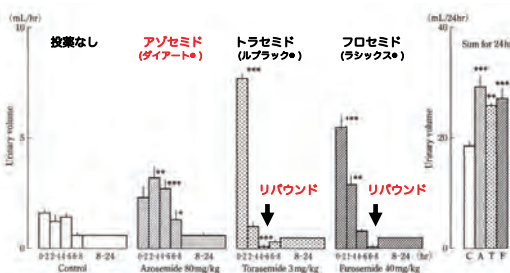
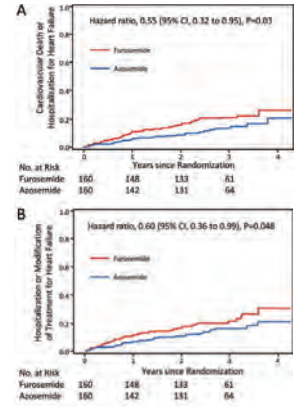
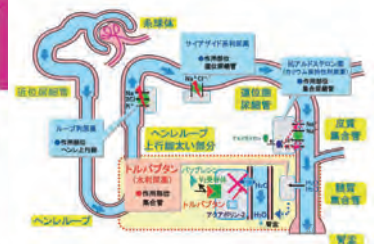


Fig. 2. Effects of azosemide, torsemide, and furosemide by single administration on urinary volume in rats. Each value represents the mean  $\pm$  S.E. of 10 rats. Significant difference from the control: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . C: control, A: azosemide, T: torsemide, F: furosemide. Yajima et al. Jpn Pharmacol Ther. 2000 28(2): 123-132

※フロセミドとトラセミドにはリバウンド現象 (効果消失後に尿量が逆に減少してしまう) がある。急激な尿量増加によりレニン-アンジオテンシン系やバソプレシンの分泌が刺激され反動的に尿量を減少させると考えられている。実験的にはアゾセミドにはリバウンド現象は認められない。  
※トラセミドには弱い抗アルドステロン作用があり低カリウム血症が起こりにくいと宣伝されている。

## バソプレシン受容体 (V2) 拮抗薬

- トルバタン (サムスカ<sup>®</sup>)
- バソプレシン (抗利尿ホルモン) は腎臓の集合管において、V2-受容体に結合することで、水の再吸収を促進して体液量を保持する。このV2-受容体への結合を選択的に阻害し、ナトリウムなどの電解質排泄に直接影響を与えずに水分のみ (希釈尿) を体外へ排出する。
- 血液濃縮に伴う間接作用で電解質異常 (特に高ナトリウム血症) に注意。急激な血清Naの上昇は浸透圧を急激に上昇させ、浸透圧の変化に弱い脳組織の一部を破壊する (橋中心髄鞘壊死)。投与開始時には入院管理下に頻回の血清電解質検査が義務付けられているため、**外来では新規に投与を開始または中止後の再開ができない**。(継続することは可能)



## 血管拡張薬 (RAS系抑制薬)

血行動態的に血管拡張薬は主に後負荷を軽減する。特にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAS) 系の抑制薬は、心血管リモデリングの抑制に基づく生命予後や生活の質 (QOL) の改善効果についてのエビデンスが豊富、CONSENSUS、SOLVD、Val-HeFT試験など。ACE-IIは心不全患者全員に使用するべき薬剤。咳、低血圧、腎不全 (利尿剤、NSAIDで悪化) など、咳の場合はARBが代替薬となる。

### ACE-I (アンジオテンシン変換酵素阻害薬)

AA-I → A-IIへの変換を阻害し、動脈を拡張し後負荷を改善、軽症から重症まで有効。アルドステロンの抑制 → Na貯留を抑制し前負荷も軽減、心血管リモデリング抑制、SOLVD試験でNYHA I-II度、CONSENSUSでNYHA IV度の心不全に有効、ACE-キナーゼII → ブラジキニンが蓄積して空咳 (日本人ではおこりやすい)。有害事象は腎機能悪化、血管浮腫、味覚障害 (亜鉛欠乏による?)

### ARB (アンジオテンシンII受容体=AT1拮抗薬)

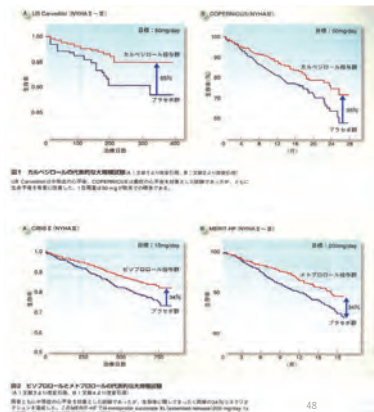
ACE阻害薬とほぼ同等の作用 (非劣勢) がある。AT1受容体でA-IIに拮抗し、緩やかではあるが確実な降圧作用。アルドステロン分泌抑制によるNa貯留の防止、心・腎保護作用、脳卒中の予防効果が期待できる。テルミサルタンは胆汁からほぼ100%排泄、ロサルタンには弱い尿酸排泄促進作用もある。腎機能悪化、血管浮腫 (カリクレイン系による血管透過性亢進)、めまいなどの副作用に注意し、症状があれば減量などを考慮。

## β遮断薬の効果

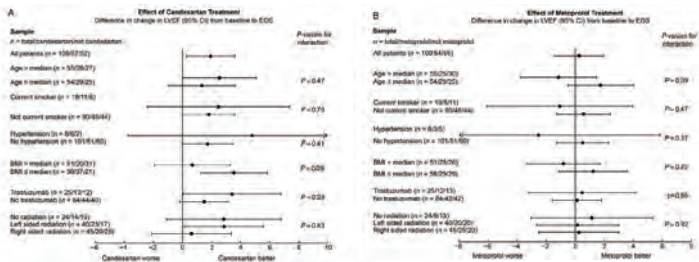
β受容体を遮断することで、ノルエピネフリンやエピネフリンの心臓への悪影響 (神経性因子) をブロックし、生命予後や心機能・自覚症状を改善する。1975年にWaagsteinらが拡張型心筋症に対するβ遮断薬の効果を報告した。

- ① カルベジロール (α/β非選択的ブロック)  
\* β<sub>2</sub>ブロック作用あり→喘息患者に禁忌
- ② ビソプロロール (β<sub>1</sub>選択的ブロック)
- ③ メトプロロール (日本では心不全に適応なし)

- 使用法の原則は、低用量で開始し、ゆっくり増量 "start low, go slow" approach
- 死亡率・入院率や期間の減少、心不全症状の改善が期待でき、リスク低下を総合すると、β遮断薬は35%、ACE阻害薬は18%
- HFrEFに対する駆出率 (LVEF) の改善はACE阻害薬が約4%、β遮断薬は8~9%
- ACE阻害薬には認められない効果は突然死の抑制

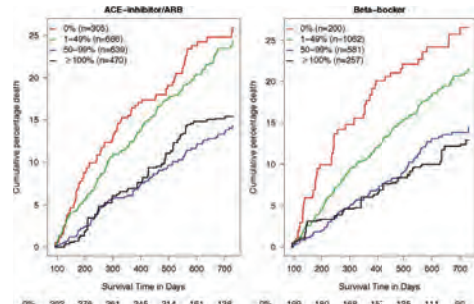


# AC誘発心筋症の治療にメプロロールが有効でない可能性



Eur Heart J. 37(21):1671-80. 2016

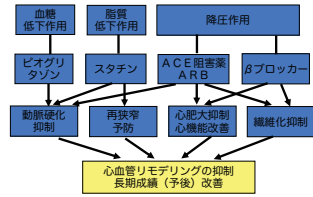
# βブロッカーとRAS抑制薬の至適投与量は？



42. 1023A^A^#S(&,&A)% +S)&S)^#A



# AC誘発心不全の治療



スタチン系高脂血症治療薬、ACE阻害薬、ARB、βブロッカー、ピオグリタゾンなどの薬剤はPleiotropic effectsがあると考えられており、元々の薬理作用の他に、動脈硬化抑制作用、抗酸化作用、リモデリング抑制作用など長期予後の改善に有用な作用を併せ持つ。

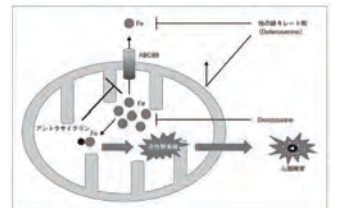
Eur J Cancer 49, 2900- 2909. 2013

# 抗酸化薬による心筋障害予防

抗酸化作用から、N-acetylcysteine やビタミンE、ビタミンC、コエンザイムQ10、グルタチオン、L-carnitine などは、急性期には保護効果を示唆する研究報告があったが、いずれも効果には限界があり、慢性期には動物モデルでは効果が認められず、前向きランダム化試験ではアントラサイクリンによる心毒性に対して有効性を示せなかった。

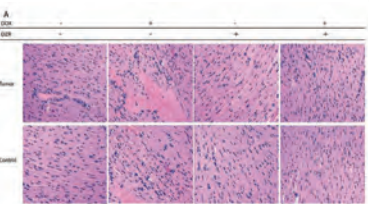
脂質異常症治療薬ではβブロッカー、β遮断薬であるカルベジロール (いずれも抗酸化作用が特徴) の臨床的有用性が注目されている。デクスラゾキサソ (dexrazoxane) は、アントラサイクリン投与に伴う心不全の発症を有意に軽減することが前向きランダム化試験でも示され、欧米では予防的心保護薬として適応認可されている。重篤な骨髄抑制の副作用や抗癌作用への影響から、累積投与量300mg/m<sup>2</sup>以上で投与持続の便益が大きい場合に適応と考えられる。

(本邦ではアントラサイクリン系の血管外漏出に対する保険適応のみ)

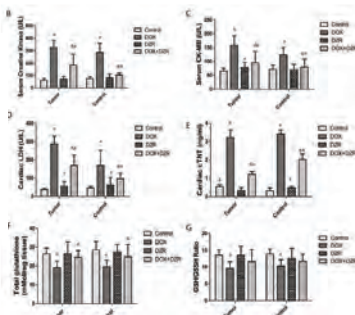


AC誘発心筋毒性軽減作用のメカニズム (仮説) 心臓 49 (8) 805-811. 2017

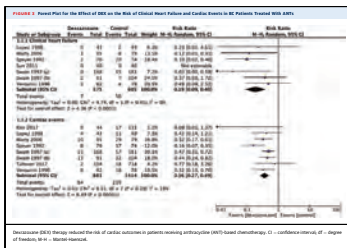
# デクスラゾキサソによるAC誘発心筋毒性軽減作用



PLoS One 12(1): e0169567. 2017

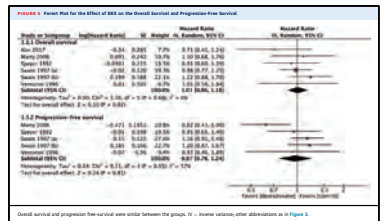


# デクスラゾキサソは心不全と心イベントを抑制する可能性がある



JACC: CARDIOONCOLOGY, VOL. 1, NO. 1, 2019 2019:68-79

乳がん患者におけるデクスラゾキサソの心血管イベントへの影響、トラスツマブの有無に関係なく、抗癌効果、生存期間に影響を与えず、心不全や心イベントを抑制する可能性がある。

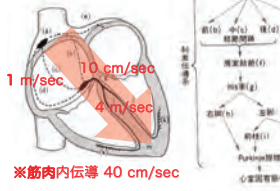
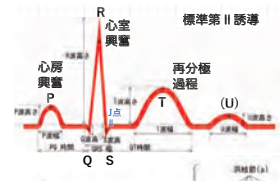








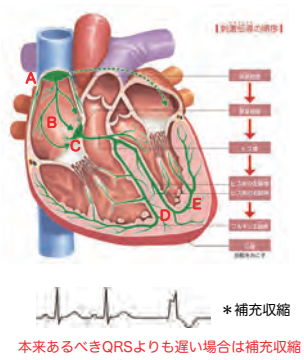
# 心電図と伝導速度



P波: 心室の興奮	幅	0.08~0.10 秒 (1.5~2.5mm)
	高さ	0.25 mV (2.5mm)
QRS波: 心室の興奮 (伝導速度遅延)	幅	0.08~0.10 秒 (1.5~2.5mm)
	高さ	脚導部位によって異なる
T波: 心室の再分極	幅	0.10~0.25 秒 (2.5~6.25mm)
	高さ	0.5mV (肢導時), 1.0mV (胸導時)
U波 (確認できない場合もある)	幅	0.16~0.25 秒 (4~6.25 mm)
	高さ	0.05mV (肢導時), 0.1mV (胸導時)
PG時間: 房室伝導時間	幅	0.12~0.20秒 (3~5mm)
QT時間	幅	0.30~0.45秒 (7.5~11.25mm)

- チェックポイント
- Å P波の有無 (形状)
  - Å RR間隔 (徐脈/頻脈・リズム)
  - Å PQ時間 (延長)
  - Å P波に対応するQRS波の有無 (association)
  - Å QRS部分 (幅・形状)
  - Å QT時間 (短縮・延長)
  - Å ST変化・基線との関係 (上昇/低下)
  - Å T波 (陽性/陰性)

# 期外収縮



本来あるべきQRSよりも早く興奮が生じる場合をさす

各部位から生じた期外収縮

- A 房性期外収縮 a-cb
- B 心室性期外収縮 a-cb+c2a
- C 前駆結合型心室性期外収縮 a-cb+c2a
- D PVC 心室性期外収縮(代償性) a-cb+c2a
- E PVC 心室性期外収縮(非代償性) b-c2a

筋肉伝導によるwide QRS

2段脈 3段脈

心室性期外収縮が規則的に出現する場合もある  
期外収縮の連発やR波がT波の上にかかる場合(R on T)は危険

# QT間隔および補正式

QRS波の開始からT波の終了までの時間=心室が脱分極を開始してから再分極が終了するまでの時間 (心室筋細胞がオンの状態になっている時間) を意味する。  
心拍数で補正(c=corrected)したQT間隔がQTcで、 Bazettが原型を考案し、

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

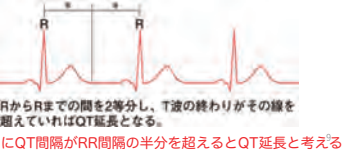
で計算される。

しかし、 Bazettの式では心拍数の影響を十分に補正できず、他にFridericia 補正式・Hodges 補正式・Framingham 補正式等が提唱されている。

心拍数 60回/分  
QT間隔=0.4秒  
QTc=0.4/√1=0.4 (400 ms)

心拍数 100回/分  
QT間隔=0.4秒  
QTc=0.4/√0.6=0.516 (516 ms)

Å Fridericia補正式:  $QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$   
 Å Hodges補正式:  $QTcH = QT + 105 (1/RR - 1)$   
 Å Framingham補正式:  $QTcFr = QT + 0.154 (1000 - RR)$



# Torsades de Pointes (TdP)型心室性不整脈

QT (≒活動電位持続時間) 延長により、再分極が完了する直前の刺激に敏感なphaseにQRS刺激が重ると、早期後脱分極 (EAD) が始まり、反復性の自発興奮 (トリガード・アクティビティ) が発生する。その後、心室内の心筋細胞でそれぞれ再分極が不均一となり、心室内を不規則に移動する渦巻き型リエントリーが発生→QRS 軸の振れを伴うTdPとなる。発生中は通常、血行動態の失調により、意識消失発作を伴うため非常に危険

QT間隔が延長すると危険!!

Point: QT延長はTdPの最も大きな危険因子

表3 遺伝性QT延長症候群の分類

1. 原因
  - 1a. 常染色体優性
    - 1a-1. KCNQ1 (hERG1), SCN5A, BRG1, CACOPHONY, SCA5
    - 1a-2. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, ANKRD1
    - 1a-3. KCNQ1 (hERG1), KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1a-4. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-5. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-6. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-7. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-8. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-9. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-10. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-11. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-12. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-13. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-14. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-15. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-16. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-17. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-18. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-19. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
    - 1a-20. KCNQ1 (hERG1), KCNE3, KCNE4
  - 1b. 常染色体劣性
    - 1b-1. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-2. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-3. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-4. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-5. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-6. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-7. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-8. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-9. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-10. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-11. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-12. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-13. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-14. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-15. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-16. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-17. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-18. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-19. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
    - 1b-20. KCNQ1 (hERG1), KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE4
2. 原因不明
3. 電解質異常
  - 低K<sup>+</sup>血症, 低Mg<sup>2+</sup>血症
4. 中枢神経疾患
  - クモ膜下出血, 脳梗塞/出血

Torsades de Pointes (TdP) 型の多形性心室頻拍

# ドキシソルビン心筋症患者に生じたTdP~心室細動

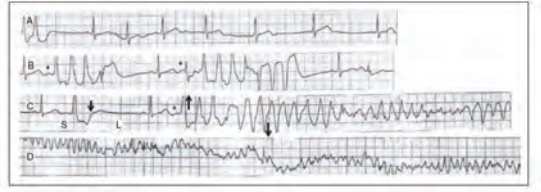


図8 41歳男性(抗がん剤治療中)の心電図  
 肺の小細胞癌と診断され、アドリアマイシンの療法治療を受けていた。ある朝、繰り返す失神発作が出現し、入院となった。これが入院治療後の心エコー検査では、心機能は正常であった。A, B, C, Dは入院中のモニター心電図記録(同日); CとDは連続記録。Cの前半でVPCが発生し、そのための短いQT延長(S)に続く長いQT延長(L)が生じている。この長いQT延長の直後に異常なV波(\*)が認められ、それに続いて多形性心室頻拍(TdP)が発生している。この心室頻拍は、やがて心室細動に移行した(D)。  
 (心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

# Thalidomideによる徐脈・三酸化ヒ素によるQT延長

Thalidomideによる洞性徐脈  
 サリドマイド投与患者の53%で60回/分未満の徐脈を認め、約15%は30回/分以下の高度徐脈を認めた。重症患者では永久ペースメーカーを必要とした。

三酸化ヒ素によるQT延長

Table 1 Drugs causing QT prolongation

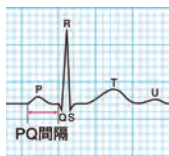
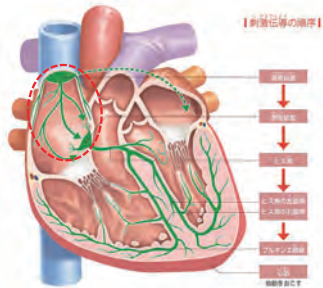
Drug	Treatment
Terfenadine (Schlagel®)	Antihistamin/renounced in 1997
Chlorpromazine (Thorazine®)	Anti-psychotic
Arsenic trioxide (Trisenox®)	Anti-cancer/leukaemia
Erythromycin (Erythrocin®)	Antibiotic
Fluoxetine (Prozac®), Sarafem®)	Anti-depressant
Haloperidol (Haldol®)	Anti-psychotic/schizophrenia

HERG block → Increased action potential duration, EADs, and heterogeneity of repolarization → QT prolongation → TdP

Cardiovasc Toxicol. doi: 10.1007/s12012-018-09504-7. 2019.

ヒト心筋細胞活動電位の再分極に重要な役割を果たす遅延性整流性カリウム電流の早い成分 (IKr電流)、もしくはその電流を担うカリウムチャネル (hERGチャネル) 心筋細胞のKチャネル (IKr) を抑制し、QT延長をきたす。  
 HERG: human ether-a-go-go related gene

## PQ間隔



正常値：0.12～0.20秒

P波の開始からQ波の開始までの時間で、心房の興奮～房室接合部（房室結節、ヒス束）を経由して、心室筋の興奮が始まるまでの時間を示す。臨床的には、PQ間隔は房室伝導の通過時間に最も大きな影響を受ける。

13

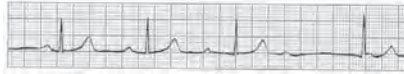
## 房室ブロック (AVB)

I°AVB: PQ間隔が通常より長い (0.2秒以上) がP波に1:1で対応するQRSがある

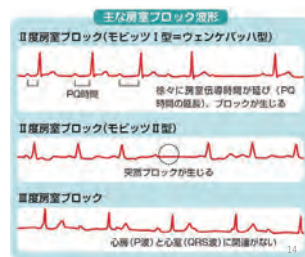
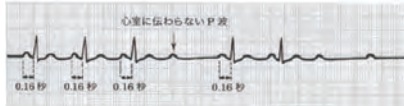


βブロッカーやベラパミル、ジルチアゼム、ジゴキシンなどの房室伝導抑制薬はこれらの房室ブロックを増悪させる

II°AVB(Mobitz I・Wenckebach型): PQ間隔が次第に延長してQRSの欠落を認める



II°AVB(Mobitz II型): 規則性なく突然のQRS欠落が生じる



## 60歳代男性 Thalidomideによる高度洞性徐脈

サリドマイド服用中に生じた高度洞性徐脈のため、循環器内科に紹介となり、精査加療目的で入院。

### 【化学療法歴】

(VAD療法など、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬の投与歴なし)

2016年X/X～レプラミド (7コース) →骨髄抑制強く、形質細胞数は減少せず。

2017年X/X～サレドに変更。

サリドマイドの血中濃度半減期は4.86時間と短いが、分布容積が約70Lであり、ほぼ全ての臓器・血球内に分布する。動物実験では消化管壁・肝臓・腎臓へ高濃度に分布し、心筋への分布もわずかに高い。現在の推定CCr 41 mL/min程度。

主に尿中排泄 (加水分解代謝物) ではあるが、腎機能低下患者における蓄積性や排泄遅延は明らかでない。

→以上より、薬物動態的には2～3日の休業で薬剤の影響は排除できると推定される。

【薬剤師記録】2017/OX/XX(金) 17:39 循環器 C 2

記録 【病棟薬剤業務 (①: 投薬状況把握)】

ホルター心電図検査の結果、PMIの絶対適応 (有症状の洞停止 > 5秒) と判断された。

→サレドは徐脈の増悪因子になり得るかも知れないが、PMI後はむしろ制約がなくなり、治療の再開には好都合か？

15

## 60歳代男性 Thalidomideによる高度洞性徐脈

【薬剤師記録】2017/X/XX(月) 19:01 循環器

【病棟薬剤業務 (②: 医薬品情報)】

藤本製薬 (サレドのメーカー) に市販後調査等における徐脈の報告の有無について確認。

→約1,500例中、2例の重篤な徐脈があったとの事だが、非公開資料のため詳細についてはMRが直接当院へ出向いて説明すること。

※主治医によれば、今回の徐脈 (洞停止) はGrade 3～4に相当するため、副作用報告が必須と思われる。

2017/X/XX(金) 【薬剤師記録】2017/OX/XX(金) 07:52 循環器 【病棟薬剤業務 (①: 投薬状況把握)】

高度徐脈 (入院時のモニターでは洞性徐脈だが、診察時は接合部調律) のため入院。無症状であるが、精査の後にペースメーカー植込み術 (PMI) 検討中。

主治医より、現在の治療薬と徐脈性不整脈との関連について質問されたため、調査したところ、サレド (サリドマイド) のIFに洞性徐脈の記載 (13.5%) あり。

内訳 (CTCAE grade)

Grade 1 (無症状・治療不要)	8.1%
Grade 2 (有症状・内科的治療)	5.4%
Grade 3 (重大・内科的治療)	0%
Grade 4 (生命を脅かす・要緊急治療)	0%
Grade 5 (死亡)	0%

→全てGrade1～2で、重篤な徐脈は無いようだが、CTCAE (v 4.0) に基づくクライテリアでは徐脈の定量的評価がされておらず、ベースラインからの程度心拍が減少した徐脈なのか不明。また試験の症例数自体が少ない (何れも1ヶ台)。

→血液内科の指示でサレドはX/XX～中止。徐脈との関連については藤本製薬に確認した方が良いか？

16

## 心房細動 (Atrial Fibrillation)

正常洞調律 (NSR) なら

A 心房: 心室 = 1:1

心房細動では

A 心房: 心室 = 3~10:1

心房細動の興奮が360回/分のとき、

心房: 心室

A 3:1 なら 360:120回/分 (頻脈性心房細動)

A 6:1 なら 360:60回/分 (心房細動)

A 10:1 なら 360:36回/分 (徐拍性心房細動)

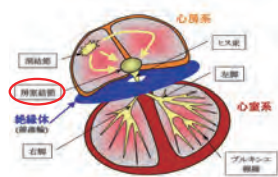
心房と心室は電氣的に絶縁されており、心室レート (=脈拍数) は房室結節の伝導状態 (機能) に依存している。

1. 初発心房細動
2. 発作性心房細動 < 7日間 < 持続性心房細動
3. 持続性心房細動 (除細動不能)

A 若年者は副交感神経により誘発

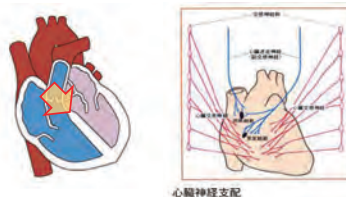
A 高齢者では交感神経の関与大

A 無症候性の発作性心房細動は12倍以上存在



17

## 心房細動のリズムコントロールとレートコントロール



心臓の自律神経支配  
交感神経 (β1受容体)  
副交感神経 (迷走神経)

頻脈性心房細動では  
房室結節の伝導を抑える薬物治療  
徐拍性心房細動や房室ブロックでは  
ペースメーカー植込みを考慮

1. 不整脈の発生自体を抑える (リズムコントロール) →主にI群薬 (Naチャンネル遮断薬) ・ III群薬 (Kチャンネル遮断薬)
2. 心室の心拍数のみを抑える (レートコントロール) →主にII群薬 (βブロッカー) , 群薬 (Ca拮抗薬) およびジギタリス

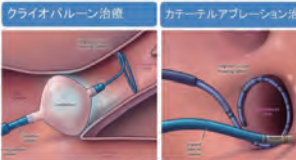
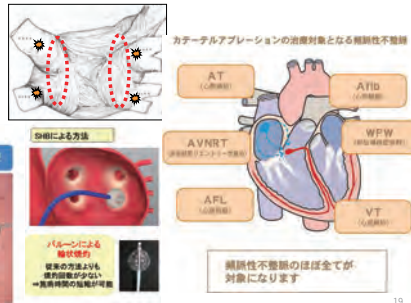
レートコントロール薬の推奨: 副伝導路のない持続性あるいは持続性心房細動へのβ遮断薬(メトプロロール、ビソプロロール、プロプラノロールなど)、非ジヒドロピリジン系 Ca拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム)の投与。副伝導路のない心不全例の心房細動へのジゴキシン、アミオダロン(経口あるいは静脈内投与)、ランジオロール、カルベジロール、ビソプロロールの投与。

18

# 心房細動カテーテルアブレーション



**肺静脈電氣的隔離法 (PVI)**  
肺静脈入口部は心筋と静脈組織が混在しており心房細胞のトリガーとなりやすいため焼灼により電氣的に隔離する。



# 不整脈(頻拍) 誘発性心筋症

主に頻脈性の心房細動や心房粗動、上室性頻拍、頻発する期外収縮や心室頻拍などで、頻脈状態が長期間持続することによって心室筋の収縮力が低下し、拡張型心筋症に類似したびまん性の左室機能低下状態を呈する病態。

Caイオンの過負荷に伴う非虚血性の心筋リモデリングが原因と考えられており、文献的には心拍数が通常の50%増加が6週間以上続いた場合起きやすいという報告が散見される。生命予後改善にはレートコントロールが極めて重要である。

**CENTRAL ILLUSTRATION: Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Possible Triggers, Mediators, Effect, and Recovery**

	Tachycardia	Frequent PVCs	Atrial Fibrillation
<b>Triggers</b>	Increased HR	• LV dysfunction • AV dissociation • HR irregularity • Intermittent tachycardia • Sympathetic overexcitation • Post-extrasystolic potentiation	• HR irregularity • Sympathetic overexcitation • Loss of atrial contraction
<b>Mediators</b>	• Ca <sup>2+</sup> overload • Ca <sup>2+</sup> unloading	• Ca <sup>2+</sup> overload • Ca <sup>2+</sup> unloading	• Ca <sup>2+</sup> unloading
<b>Effect</b>	• Fibrosis • Myocyte and electrical remodeling • Contractile dysfunction • Neurohormonal activation	• Myocyte and electrical remodeling • Contractile dysfunction • Fibrosis	• Contractile dysfunction
<b>Arrhythmia Synchronizer</b>	Ablation	Abruptive drugs	
<b>Recovery</b>	• Normalized LVEF • Ventricular dilation • Contractile dysfunction • Reversible hypertrophy • Reversible fibrosis	• Normalized LVEF and dimensions	• Normalized LVEF

Haizler, J.F. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(18):2328-44.

# 心房細動に伴う脳梗塞の発生機序

ランダムなQRS波  
不規則な鋸状のP波

1 AF  
2 心房で血栓ができて左心室に流出する  
3 中大動脈など太い血管を詰まらせ梗塞が起こる

心房細動では心房がゆがんで震え、血液が停滞する

左心耳

赤血球の連鎖形成

心臓超音波の左心耳内に溜められた血栓状血栓

田中 耕太郎 監修: 病気がみえる vol. 7 脳・神経 第1版 2011: 70 より作成

# 第99回薬剤師国家試験 (2014年)

問 57 弁膜症を合併しない心房細動の症例において、抗凝固療法の必要性を判断する上で、重要性が低い合併症はどれか。1つ選べ。

- 1 高血圧 2 心不全 3 糖尿病 4 貧血 5 脳梗塞の既往

CHADS <sub>2</sub> スコア	
うっ血性心不全 (Congestive heart failure)	1点
高血圧 (Hypertension)	1点
75歳以上 (Age)	1点
糖尿病 (Diabetes Mellitus)	1点
脳卒中/TIAの既往 (Stroke/TIA)	2点

CHADS<sub>2</sub>スコア (6点満点)

CHADS<sub>2</sub>スコアとHAS-BLEDスコアの基本は7カテゴリーによる抗凝固療法の前提とし脳梗塞の予防効果と脳出血についてのリスクを評価

血栓症リスクのスコア

Gage BF et al. JAMA 2001; 285: 2864-2870.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア (9点満点)

DOACは脳出血のリスクが少ないので、より低リスク群での細分化が必要になった

血栓症リスクのスコア

Lip Gy et al. Stroke 2010; 41: 2731-2738.

HAS-BLEDスコア (9点満点)

Pisters R et al. Chest 2010; 138: 1093-1100.

Hypertension: SBP > 160mmHg 1点  
Abnormal Renal/Liver Function 腎機能障害肝機能障害: 各1点  
Stroke: 脳卒中 1点  
Bleeding or predisposition: 出血の既往・出血性素因 1点  
Labile INR: PT-INRコントロール不良 1点  
Elderly (>65) 1点  
Drugs/alcohol: 薬剤/アルコール 各1点  
抗血小板剤もしくはNSAIDsの使用 1点  
アルコール依存 1点

出血リスクのスコア (クマリン系治療時)<sup>3)</sup>

# 術後心房細動 Postoperative atrial fibrillation(POAF)

発生率は年齢と比例し、CABGで30%以上、弁置換術40%、CABG+弁置換手術60%に合併  
A 心臓手術(人工心臓を用いる大血管手術などを含む)を除くICU患者の new-onset AF の発生率は5~15%

A 術後合併症 (心不全、脳卒中など) の発生に深く関与  
A レートコントロール薬であるβブロッカー (ピソプロロールなど) の予防的投与が有効

CHADS<sub>2</sub>スコア (6点満点) と CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコア (9点満点) 別のPOAF発生率

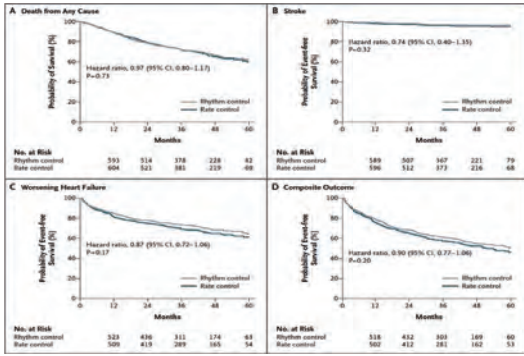
CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアは、CHF、HT、DMを1点、Age (75歳以上) とStrokeは2点とし、さらに血管病の既往と年齢 (65~74歳)、女性を1点とした。1点以上の場合は、POAF発症48時間以内に抗凝固療法の開始を考慮。

J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Oct;146(4):919-926.e1.

The POAF score	
年齢 ≥ 80歳 / 70-79歳 / 60-69歳	3 / 2 / 1
LVEF < 30%	1
COPD	1
eGFR < 15 または透析患者	1
緊急手術	1
術前IABPの使用	1
弁置換手術	1

Journal of American Heart Association 2014, 24:3(2):e000752

# リズムコントロールとレートコントロール



N Engl J Med. 358:2667-2677. 2008

# Cancer drugs associated with the development of atrial fibrillation, QT prolongation

Cancer therapy induced	Cancer drug agents	General rules to guide management: early cardio-oncology consultation
Atrial fibrillation	<b>Alkylating agents</b> Cisplatin, ifosfamide, cyclophosphamide, melphalan <b>Anthracyclines</b> <b>Antimetabolites</b> Capecitabine, 5-FU, gemcitabine <b>IL-2</b> <b>Interferons</b> <b>Rituximab</b> <b>Small molecule TKIs</b> Ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib <b>Topoisomerase II inhibitors</b> Amsacrine, etoposide <b>Taxanes</b> <b>Anthracyclines</b> <b>Histone deacetylase inhibitors</b> Depsiptide, belinostat, vorinostat <b>Chemicals:</b> arsenic trioxide <b>Tyrosine kinase inhibitors</b> Avitinib, bosutinib, cabozantinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib <b>BRAF inhibitor:</b> vemurafenib <b>CDK4/6 inhibitors:</b> ribociclib	<b>Early cardio-oncology consultation</b> <b>Promote healthy lifestyle and optimise CVRF control, specially BP control</b> <b>Identify and treat reversible AF precipitant factors</b> <b>Review drug-drug interactions</b> <b>Baseline ECG and regular ECG monitoring</b> <b>Prioritise symptoms and rate control therapy</b> <b>Estimate stroke risk based on CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score</b> <b>Estimate bleeding risk based on HAS-BLED score</b> <b>Reduce modifiable bleeding risk factors</b> <b>Minimise the use of antiplatelet therapy if anticoagulation is needed</b>
	QTc prolongation	<b>Early cardio-oncology consultation</b> <b>Ridgeria correction for QTc calculation</b> <b>Avoid concomitant use of QTc-prolonging medications and electrolyte abnormalities</b> <b>Baseline ECG and regular ECG monitoring during therapy</b> <b>AF QTc interval is &gt;500 ms or has increased by more than 60 ms from baseline: consider temporary drug interruption, withdrawal or administration under hospital monitoring.</b>

Journal of Cardiology Practice 16, 38 - 13 Feb 2019

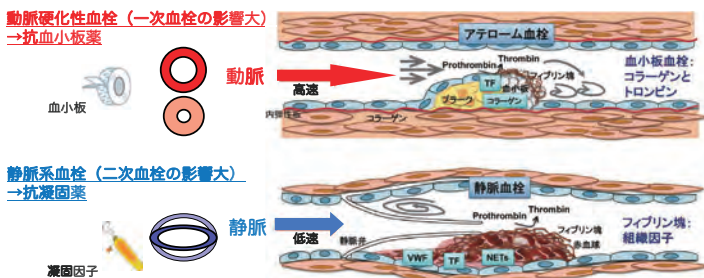
## がん化学療法と循環器疾患

- ̂心不全
- ̂不整脈
- ̂血栓症
- ̂動脈硬化症・虚血性心疾患
- ̂解離性大動脈瘤
- ̂高血圧および肺高血圧症

## CTCAE v4.0 (日本語版) に表記される血管および血栓関連有害事象

Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群	Thromboembolic event	血栓塞栓症
Flushing	潮紅	Vasculitis	血管炎
Hematoma	血腫	Visceral arterial ischemia	内臓動脈虚血
Hot flashes	ほてり		
Hypertension	高血圧	Vascular disorders - Other, specify	血管障害、その他 (具体的に記載)
Hypotension	低血圧		
Lymph leakage	リンパ漏		
Lymphedema	リンパ浮腫		
Lymphocele	リンパ嚢腫		
Peripheral ischemia	末梢性虚血		
Phlebitis	静脈炎		
Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎		
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群		

## 動脈硬化性血栓と静脈血栓



動脈血栓症と静脈血栓症の発生機序動脈血栓はアテローム血栓であり血小板に富んだ血栓である。一方、静脈血栓はフィブリンに富む血栓である。TF: 組織因子, VWF: フォンビルランド因子, NETs: neutrophil extracellular-lulartraps.

## 悪性腫瘍による血栓形成傾向の亢進

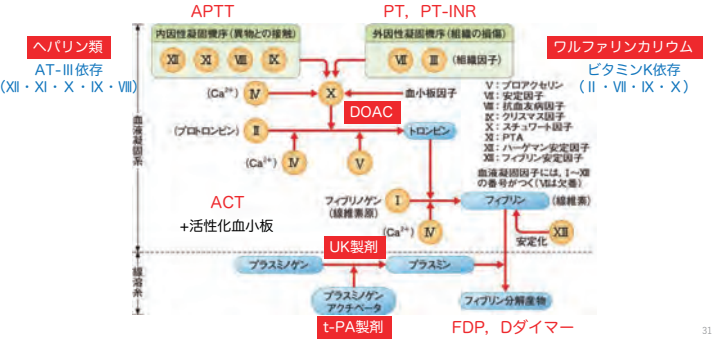
- 組織因子(TF)の曝露: TF-VIIa 複合体形成(外因系凝固カスケード活性化)<sup>(19)</sup>
- ビタミン K 依存性システイン・プロテアーゼの放出: 第 X 因子活性化<sup>(20,21)</sup>
- 第 VIII 因子およびフィブリノゲンの増加: Xa および Va によるプロトロンビン活性化
- ムチン産生: シアル酸残基による直接的なプロトロンビン活性化<sup>(22,23)</sup>
- PAI-1 産生: フィブリンを溶解するプラスミンを産生する t-PA を阻害<sup>(24)</sup>
- サイトカイン(IL-1, IL-6, IL-8, TNF, TGF, ICAM) 放出: 単球・血小板・内皮細胞などの活性化<sup>(25)</sup>
- 腫瘍細胞へのフィブリン沈着<sup>(26)</sup>

ICAM: intercellular adhesion molecule, IL: interleukin, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, TF: tissue factor, t-PA: tissue plasminogen activator, TGF: tissue growth factor, TNF: tumor necrotizing factor

\* 静脈血栓症の基盤となる凝固能亢進状態あるいは DIC を含めて「トルソー症候群」と呼ぶ

# 抗凝固療法と検査項目

内因系血液凝固 (血漿中の因子だけで進行: 遅い)      外因系血液凝固 (血管外の組織因子との接触で開始: 早い)



# 敗血症性ショック・DIC

0時間: 侵襲・手術, 重症感染 (敗血症), 癌性悪液質  
↓  
SIRS (全身性炎症反応症候群)・サイトカインストーム  
↓  
血管透過性亢進, 神経系・内分泌・免疫系の刺激  
癌細胞・炎症性細胞上に組織因子 (TF) 発現 → 外因子凝固系亢進 (DIC)  
↓  
細胞外液および3rdスペースへの体液移動 → 血液分布異常性ショック  
↓  
循環血漿量の減少 (血管内脱水: 血圧低下, 頻脈, 乏尿) と浮腫の出現  
↓  
炎症の消退, 内分泌・自律神経系の沈静化  
↓  
3rdスペースからのリフィリング (利尿期)

図3 侵襲に対する神経・内分泌反応

血管内脱水: 血管透過性の亢進 → 3rdスペース → 血管外への体液移動

溢水: 血管透過性の回復 → 3rdスペースから血管内への体液移動

# 深部静脈血栓症・肺塞栓症 (DVT・PTE)

がん細胞が血小板を刺激したり, 凝固因子・組織因子を生成して放出することで, 血栓症リスクが増大, さらに腫瘍による物理的な圧迫とがん化学療法によって, 内皮細胞機能が障害されることで, Virchowの3徴が出揃う。

薬物治療以外の予防法

- 弾性ストッキング
- 間歇的空気圧迫装置



# 静脈血栓症



DVTの際にみられる症状

症状	感度	特異度	精度
浮腫	97%	33%	70%
疼痛	86%	19%	58%
皮膚温上昇	72%	48%	62%

Virchowの3徴

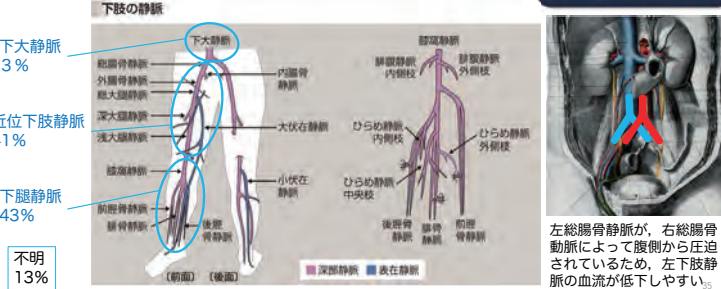
- 血液凝固能の亢進:** アンチトロンビン欠損症 (プロテインC欠損症, プロテインS欠損症, 高ホモシステイン血症, 異常フィブリノゲン血症, 異常プラスミノーゲン血症, 低プラスミノーゲン血症, 活性化プロテインC抵抗性 (Factor V Leiden), プロトロンビン遺伝子変異 (G20210A), 抗リン脂質抗体症候群, 毒性疾患, ネフローゼ症候群, 癌, 妊婦, 多胎, 胎死 など)
- 血管内皮の異常:** 長脚静脈, 長距離飛行 (エコノミークラス症候群), 肥満, 妊婦, 70歳以上, 心不全, 動脈硬化, 下肢麻痺 など
- 血流の異常:** 手術による圧迫 (整形外科, 産婦人科, 一般科, ほか), 外傷, 骨折, 熱傷, 各種カテーテル検査, 処置, 静脈炎 など

腫瘍による血拴促進      抗がん薬等による内皮細胞障害

肺血栓症症候ぶより深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版) より引用

# 静脈血栓症の発生部位

DVTの約80%は無症候性で, 下腿工コー検査によって時に偶発的に発見される。腫脹は片側下腿発現が 81.6~90.9%(右 29.8~33%, 左 48.6~60.1%)で, 左側発現が約1.5~2 倍多い。



# DVT/PEのリスク評価 (Wells Score)

Wells Score (for DVT)

- Low: 0
- Moderate: 1~2
- High: 3+

Various Wells Score evaluation (for PE)

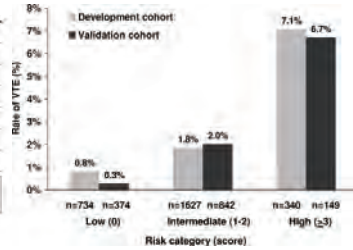
Table 1: Scoring of the various variables in the original, the modified and simplified Wells rules.	Original	Modified	Simplified
1. Clinical signs & symptoms DVT	3	2	1
2. Tachycardia (≥100/min)	1.5	1	1
3. Immobilization or surgery in the previous four weeks	1.5	1	1
4. Previous DVT/PE	1.5	1	1
5. Hemoptysis	1	1	1
6. Malignancy	1	1	1
7. An alternative diagnosis is less likely than PE	3	2	1

Cut-off for PE unlikely: ≤4 (Original), ≤2 (Modified), ≤1 (Simplified)

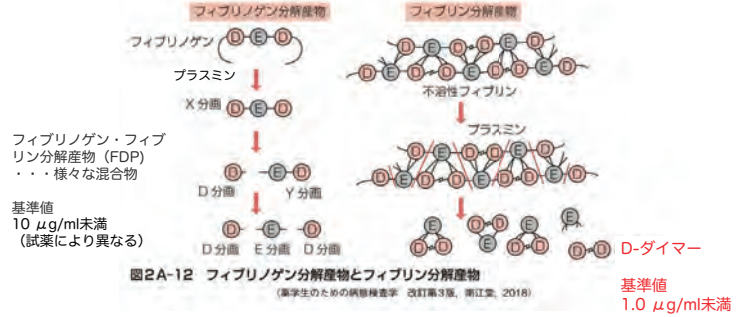
Wells et al. Thromb Haemost 2000; 83: 416-20  
Gibson et al. Thromb Haemost 2008; 99: 229-34

# がん患者における化学療法に関連する静脈血栓症の発症予測スコア (Khorana スコア)

Khorana VTE risk assessment score	
がんの部位 最高リスク 胃・肺臓	2
高リスク 肺・リンパ腫・婦人科・膀胱・結腸	1
血小板数 $\geq 350,000/\mu\text{L}$	1
ヘモグロビン値 $< 10 \text{ g/dl}$ または赤血球生成刺激薬の使用	1
白血球数 $> 11,000/\mu\text{L}$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
VTE 発症率 高リスク(≥3点) 7%, 中リスク(1-2点) 2%, 低リスク(0点) 0.3% (Khorana AA, et al: Blood 2008; 111: 4002-4007)	

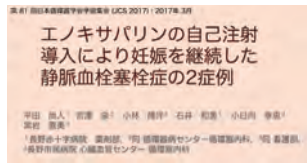


# 血栓形成と線溶反応を反映する検査



# 妊婦の静脈血栓症への介入事例

**Ã患者:** 37歳 経産婦 (3経妊3経産, 流産歴なし)  
**Ã主訴:** 左腰部・大腿部痛, 左下肢腫脹および痺れ感,  
**Ã左下肢の色調変化 (暗赤色)**  
**Ã既往歴:** 潰瘍性大腸炎, 卵巣腫瘍 (術後)  
**Ã家族歴:** 特記事項なし  
**Ã薬剤アレルギー歴・副作用歴:** 特記事項なし  
**Ã嗜好歴:** 喫煙 (-)・飲酒 (-)



**Ã現病歴:** 20xx+3年x月 第4子の妊娠中から切迫流産と悪阻のため, かかりつけの近産婦人科よりズファジランを処方され, day -3 より自宅にて安静を保っていた。Day1の13時頃から主訴が出現したため, 前医を受診し, 下肢動脈閉塞の疑いで当院へ救急搬送された。当院にて下肢エコー検査を施行したところ, 左大腿静脈の血栓閉塞を認めため, 深部静脈血栓症の診断で循環器科に入院となった。

**Ã持参薬**  
 近産婦人科: カロナール錠300mg3錠1日3回毎食後, ズファジラン錠10mg 3錠1日3回毎食後, ビクシリンS配合錠4錠1日4回毎食後・就寝前, 当院消化器内科: アサコール錠400mg 9錠1日3回毎食後, ミヤBM錠3錠1日3回毎食後, ペンタサ坐剤1g 1日1回 挿肛

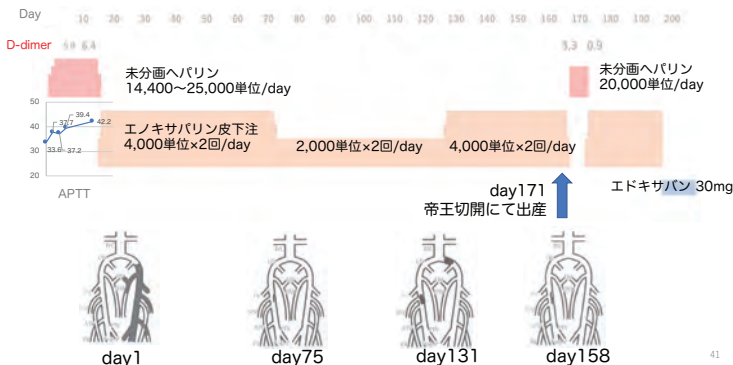
# 入院時所見

**Ã身体所見**  
 身長 165cm, 体重 60kg, BT 36.8°C, BP 90/63 mmHg, HR 90bpm (reg.), RR 20回/min, チアノーゼ (-), SpO<sub>2</sub> 100% (右手指)  
 左大腿部以下の疼痛・腫脹あり, 左足背動脈は弱いが触知可 (ドブラで血流あり), 右大腿腫脹なし, 意識清明。  
**Ã血液検査所見**  
 WBC 11440 / $\mu\text{L}$ , RBC 406 $\times 10^4$  / $\mu\text{L}$ , Hb 10.4 g/dL, PLT 25.5 万/ $\mu\text{L}$ , PT-INR 1.04, フィブリノゲン 378 mg/dL, D<sub>2</sub> 47~ 37.2  $\mu\text{g/ml}$ , PC活性 95%\*, PS活性 50%\* (※day 11)  
 AST 15 IU/L, ALT 7 IU/L, LDH 258 IU/L, 総ビリルビン 0.4 mg/dL, 尿酸値 10.9 mg/dL, Cre 0.52 mg/dL, UA 2.0 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 3.8 mEq/L, 随時血糖 121 mg/dL, CRP 4.71 mg/dL, eGFR 104.0 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

下肢エコー検査

左外腸骨静脈および大腿静脈以下に血栓閉塞, 左腸骨静脈には血流あり。

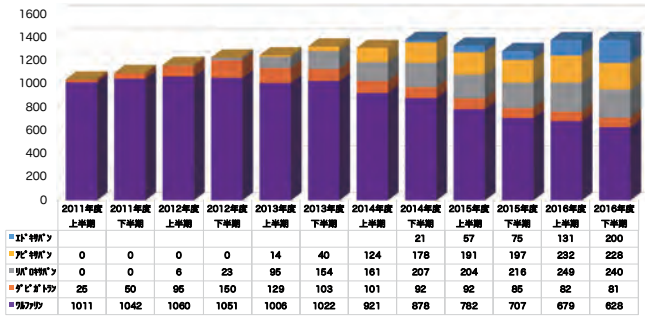
# 臨床経過



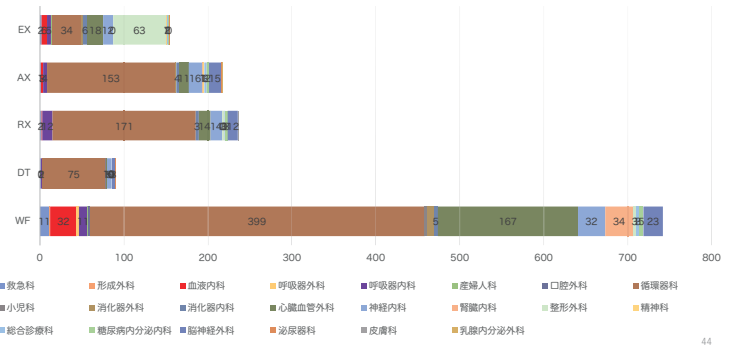
# 抗凝固薬 (ヘパリン類)

**Ã1916年に米国でイヌの肝臓に含まれる血液凝固阻止物質として分離。** 肝臓のギリシャ語 "hepar" に由来する。現在のヘパリン製剤はブタ腸粘膜または豚肺から精製される。  
**Ãヘパリンはウロン酸とグルコサミンの二糖となり,  $\alpha$  または  $\beta$ -1,4結合を数十から数百回繰り返した直鎖状の多糖である。** 分子量は鎖長の違いによって様々である (平均12~15kDa)。  
**Ãヘパリンには直接的抗凝固作用がなく, 抗凝固蛋白のアナトロンビン (AT) と結合する必要がある。** ATは XIIa 因子, XIa 因子, Xa 因子, IXa 因子, トロンピン, カリクレイン, プラスミンと結合し, 抗凝固作用を示す。ヘパリンがATに結合すると, 抗凝固作用が数百倍から数千倍に増強される。  
 ※AT活性が低い場合には血液製剤 (ノイアート) を投与する必要がある。  
 ① 未分画ヘパリン (ヘパリンNa・ヘパリンCa): 3~30kDaの様々な分子サイズの混合物で, サイズによって結合しやすいタンパク質や体内動態が異なり, 半減期は平均すると60~90分前後。  
 ② 低分子ヘパリン: 未分画ヘパリンをアルカリ分解して得られたエノキサパリン, ダルテパリン等がある。AT-IIIを介してXa活性を阻害する。  
 ③ フォンダパリヌクス: ATに結合する分子構造を完全に化学合成したもので, ATと1:1で結合し, この複合体がXa因子を選択的に阻害する。  
 → ②・③はAPTTがモニタリングに向かない (抗Xa活性が強くなるため, Xa活性を指標とする)

# 長野赤十字病院における経口抗凝固療法 (OAC) 処方患者数の動向

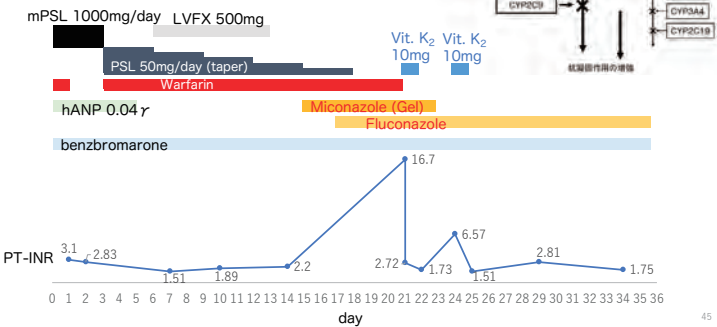


# OACの診療科別処方患者数



# ワルファリンの相互作用

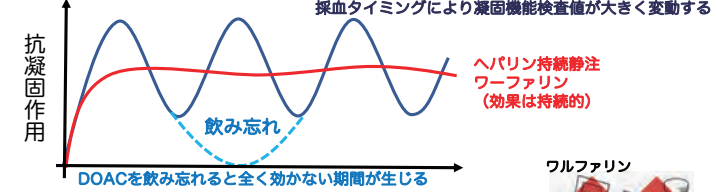
\*現在、ミコナゾールとワルファリンの併用は禁忌となっている



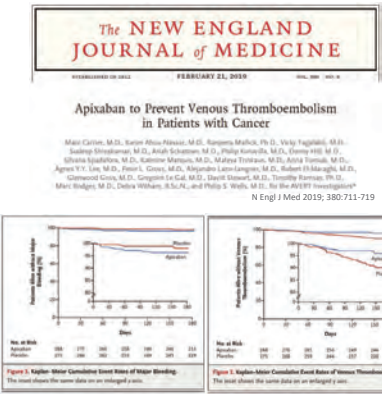
# 直接経口抗凝固薬(Direct Oral Anti-Coagulants:DOAC)

- DOACは全て透析患者への投与禁忌・減量基準は薬剤ごとに異なる (主に腎機能・年齢・体重で規定)
- 第II因子活性化 (IIa) 阻害薬
  - ダビガトランエトキシラート (2011年3月14日発売) : AFのみ生体利用率は6.5%と不良であるが、原薬を酸性のマイクロカプセル化で何とか製剤化に成功した。クレアチニンクリアランス30mL/分未満では禁忌だが、本来は禁忌の高度腎機能低下患者への投与などで出血性有害事象による死亡が相次ぎ、フルレーターにて適応の厳格化・改めて腎機能等への注意を喚起。吸湿性が強く、不安定な化学構造から粉砕や脱カプセルが禁止のため経管投与および1包化は不可。日本では静脈血栓症 (VTE) の治療に適応なし。
- 第X因子活性化 (Xa) 阻害薬
  - リパロキサパン: AF+VTE (治療: 1日30mg負荷投与+3週間), 用量規定はクレアチニンクリアランス→CtCr (30~49mL/minの患者には15mg→10mg/日へ減量)
  - アピキサパン: AF+VTE (治療: 1日20mg負荷投与+1週間), 用量規定は年齢・体重・血清クレアチニン値→①: 90歳以上・②: 体重60kg以下・③: 血清クレアチニン1.5mg/dL以上のうち2つ以上該当で半量), 禁忌はCtCr 15mL/min未満 (AF)・CtCr 30mL/min未満 (VTE)
  - エドキサパン: AF+VTE (予防+治療: AFと同じ用法用量), 用量規定は体重・併用薬→体重60kg以上は60mg, 60kg未満で30mg (AF・VTE治療), 禁忌はCtCr 15mL/min未満 (AF・VTE治療)・CtCr 30mL/min未満 (VTE予防)

# 抗凝固薬の特徴



抗凝固薬	投与方法	作用様式	効果発現	作用半減期	凝固機能検査指標
ヘパリン	注射	間接的 (AT-III)	即効性	1~2時間	APTT
ワルファリン	経口	間接的 (ビタミンK依存)	遅効性	3日	PT PT-INR
DOAC	経口	直接的	即効性	10時間	なし



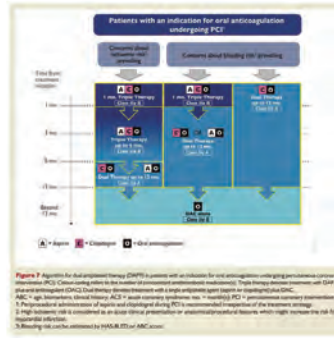
# DOACの抗凝固作用 モニタリング

TABLE 2 | Summary of the Usefulness of Common Coagulation Assays for Assessment of Anticoagulant Effect of DOACs

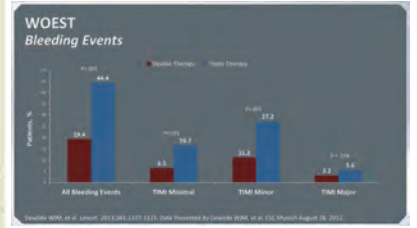
Coagulation Assay	Relationship to Expected On-Therapy Range	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixiban	Edoxaban
APTT	Below	→↑	→	→	→
	Within	↑	→↑	→↑	→
	Above	↑	→↑	→↑	→↑
PT/INR	Below	→	→	→	→
	Within	→↑	→↑	→↑	→↑
	Above	→↑	→↑	→↑	→↑
TT	Below	↑	→	—	—
	Within	↑	→	—	—
	Above	↑	→	—	—
Dilute TT	Below	→↑	—	—	—
	Within	↑	—	—	—
	Above	↑	—	—	—
AaT-Xa	Below	↑	→↑	→↑	→↑
	Within	—	↑	↑	↑
	Above	—	↑	↑	↑

Modified from CHEST 151(1):127-138. 2017

# DAPT+OACの3剤併用とSAPT+OACの2剤併用



3剤併用療法 (DAPT+DOAC) は明らかに出血リスクが高く、血栓症の予防効果も不十分となる可能性あり。  
2剤併用療法 (SAPT+OAC) に減薬する場合は抗血小板薬はアスピリンでなくP2Y<sub>12</sub>阻害薬を残す選択肢もある。



# がん化学療法と循環器疾患

- A心不全
- A不整脈
- A血栓症
- A動脈硬化症・虚血性心疾患
- A解離性大動脈瘤
- A高血圧および肺高血圧症

# CTCAE v4.0 (日本語版) に表記される 心血管系有害事象

Aortic valve disease	大動脈弁疾患	Pericardial effusion	心嚢液貯留
Asystole	心静止	Pericardial tamponade	心嚢タンポナーデ
Atrial fibrillation	心房細動	Pericarditis	心膜炎
Atrial flutter	心房 flutter	Pulmonary valve disease	肺動脈弁疾患
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Right ventricular dysfunction	右室機能不全
Cardiac arrest	心停止	Sick sinus syndrome	洞不全症候群
Chest pain - cardiac	胸痛(心臓性)	Sinus bradycardia	洞性徐脈
Conduction disorder	伝導障害	Sinus tachycardia	洞性頻脈
Constrictive pericarditis	収縮性心膜炎	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Heart failure	心不全	Tricuspid valve disease	三尖弁疾患
Left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能障害	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	Ventricular fibrillation	心室細動
Mobitz (type) II atrioventricular block	モビッツII型房室ブロック	Ventricular tachycardia	心室性頻脈
Mobitz type I	モビッツI型	Wolff-Parkinson-White syndrome	心臓QT補正間隔延長
Myocardial infarction	心筋梗塞	Ejection fraction decreased	駆出率減少
Myocarditis	心筋炎	Electrocardiogram QT corrected	心電図QT補正間隔延長
Palpitations	動悸	Interval prolonged	心電図QT補正間隔延長
Paroxysmal atrial tachycardia	発作性心房頻脈	Cardiac disorders - Other, specify	心臓障害、その他(具体的に記載)

51

# 分子標的薬による心血管障害

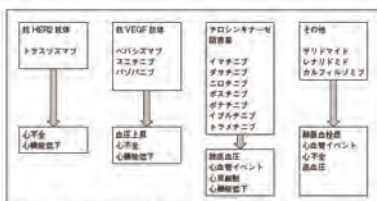


Table 1 Distribution of TKI-associated VAEs and other relevant toxicities, among the various TKIs in CML

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
PAOD	++			++	++
IHD/CVA	+				+
VTE					+
Pulmonary hypertension			+		
Platelet dysfunction					+
Hypertension				+	++
Hyperglycemia		+			
Dyslipidemia		+			

CVA cerebrovascular accident, IHD ischemic heart disease, PAOD peripheral arterial occlusive disease, TKI tyrosine kinase inhibitor, VAE vascular adverse event, VTE venous thrombo-embolism  
 \*Imatinib has been shown to have positive effects on glucose blood levels, as well as lipid profile (See text for details)

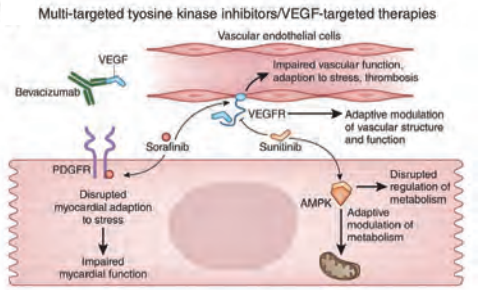
Pasvolsky et al. Cardio-Oncology (2015) 1:5 53

	Incidence	Presentations	FDA-approved cancer therapy
<b>Antimetabolites</b>			
5-Fluorouracil	0.1%-19%	Angina, vasospasm, MI, Takotsubo cardiomyopathy	Colorectal, pancreas, gastric, breast, basal cell, and squamous cell cancer of head and neck
Capecitabine	0.02%-10%	Angina, vasospasm, MI, Takotsubo cardiomyopathy	Colorectal, breast cancer
<b>Anti-microtubule agents</b>			
Paclitaxel	0.2%-4%	Angina, vasospasm, MI	Breast, ovarian, non-small lung cancer, Kaposi sarcoma
Vinorelbine	<5%	Angina, MI	Testicular cancer, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcoma, Mycosis fungoides, breast cancer, and choriocarcinoma
<b>Alkylating agents</b>			
Cisplatin	0.2%-12%	Angina, vasospasm, MI, coronary thrombosis, progression of CAD	Bladder, cervical, ovarian, testicular, squamous cell of head and neck, non-small cell lung cancer, and mesothelioma
<b>Antibiotic/antifungals</b>			
Bleomycin	<3%	Angina, vasospasm, MI	Testicular, squamous cell cancer of the vulva, cervix, or head and neck, Hodgkin's and Non-Hodgkin's lymphoma
<b>Monoclonal antibodies</b>			
Bevacizumab	1%-6%	Angina, MI, Takotsubo cardiomyopathy	Renal cell, colorectal, cervical, non-small cell lung cancer, glioblastoma
Ramotuzumab	1.5%-2%	Angina, MI, cardiac arrest	Gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma
Rituximab	Rare	Vasospasm, angina, MI, Takotsubo cardiomyopathy	Non-Hodgkin's lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia
Aflibercept	3%	Arterial thromboembolic events	Colorectal cancer
<b>Tyrosine Kinase Inhibitors</b>			
Sorafenib	1%-2%	Vasospasm, angina, MI	Renal cell, liver, thyroid cancer
Sunitinib	1%-13%	Angina, MI, Takotsubo cardiomyopathy, progression of CAD	Renal cell, pancreas cancer, gastrointestinal stromal tumor
Pazopanib	2%-10%	Angina, MI	Renal cell cancer, soft tissue sarcoma
Nilotinib	2%-25%	Angina, MI, progression of CAD, peripheral arterial disease	Chronic Myeloid Leukemia (CML)
Ponatinib	11%	Angina, myocardial infarction, progression of CAD	CML
<b>Hormone therapy</b>			
Aromatase inhibitors (e.g., anastrozole)	1%-2% (12%-17% w/IHD)	Angina, MI	Breast cancer
Androgens (e.g., bicalutamide)	2%-5%	Angina, MI, progression of CAD	Prostate cancer
Estrogen/nitrogen mustard (Estramustine)	1%-3%	Angina, MI	Prostate cancer
GnRH agonists (leuprolin)	1%-5%	Angina, MI	Prostate cancer
GnRH antagonists (degarelix)	<1%	MI	Prostate cancer

Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Apr;87(5):E202-23



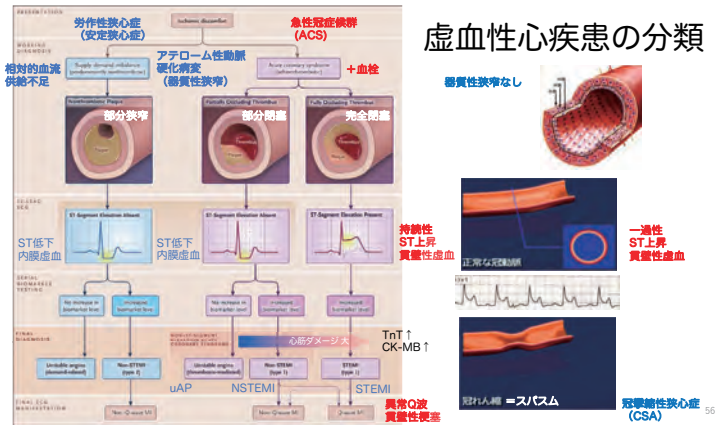
## TKI・VEGF標的治療の心血管障害メカニズム



Circ Res. 118: 1008-1020. 2016

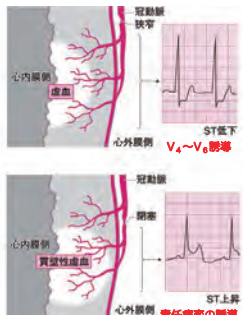
チロシナーゼ阻害薬 (TKIs) と血管内皮増殖因子 (VEGF) 標的治療では、内皮細胞のレセプターシグナリングを中断させ、**内皮機能障害に基づく脈管障害や血圧上昇、血栓症増加の原因となる。** 幾つかのTKIsはAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK) や血小板由来成長因子 (PDGFR) を阻害し、**ミトコンドリア代謝やストレスに適應する筋細胞の能力を変質させる。**

55



56

## 心室筋への供給不足は内膜側虚血でST低下、外膜側までの虚血はST上昇



### A ST低下型心筋虚血

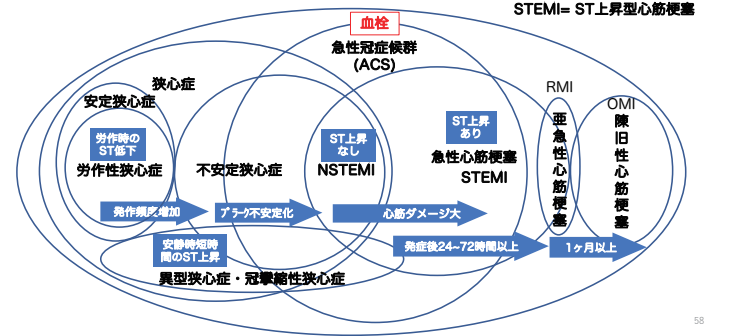
多くは労作性狭心症であり、労作 (運動) によって増大した心筋の血液・酸素需要量に対し、血液供給が冠動脈狭窄のため追いつかず、冠動脈穿通枝末梢の**心内膜側から虚血**が生じる。内膜側のみ**非貫通性虚血**は通常、**ST低下**として現れ、**責任病変に関わらず、V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>誘導に異常を認める**ことが多い。

### A ST上昇型心筋虚血

内膜側から**外膜側**にまで**およぶ貫通性虚血**は通常、冠動脈の**責任病変に相当する誘導でのST上昇**として観察され、ST上昇型心筋虚血 (STEMI) と冠縮性狭心症 (CSA) がある。STEMIは冠動脈のアテローム性動脈硬化+血栓、CSAは冠動脈スパスムが原因である。いずれも虚血が**外膜側**まで及ぶ、**異型狭心症の多くはCSAで、夜間から早朝にかけての安静時発作と一過性のST上昇**を特徴とする。身体的労作よりも、精神的興奮、喫煙、飲酒などが誘因となる。

57

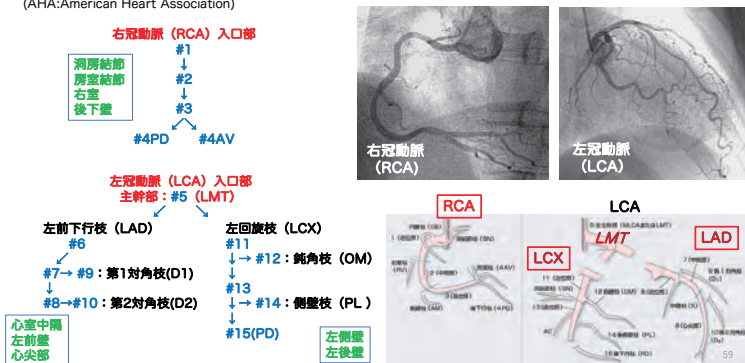
## 虚血性心疾患の概念図



58

## CAGで評価する冠動脈のAHA分類

(AHA: American Heart Association)



59

## 60歳代男性 Nirotinib関連動脈硬化症

### 【既往歴・薬物治療歴】

200X年11月発症の**慢性骨髄性白血病 (CML)** のため、ヒドロキシウレア→チロシナーゼ阻害薬 (TKI: イマチニブ→Nirotinib) にスイッチにて**分子生物学的寛解**を達成し、維持している。他に**高血圧**を指摘されており、降圧剤も併せて処方されていた。

### 【現病歴】

201X年5/Xに循環器内科に紹介され、運動負荷心電図にてST変化を認めたため、**急性冠症候群(ACS)**の疑いで同日入院となった。

### 【その後の経過】

- 5/Xに冠動脈カテーテル検査(CAG)を施行し、CAGでは**左主幹部(LMT)の90%狭窄**のほか、他枝にも複数の中等度~高度狭窄を認める**三枝病変**であった。冠動脈バイパス術 (CABG) の適応と診断され、5/Xにoff pump CABGx2 (LITA-LAD, SVG- #15PD) を施行している。
- 201X年6月に循環器科に転科のうえ、LITA-LAD 分物**合部狭窄**に対してPOBA(SVGは閉塞)、9月にはLITA-LADの**再狭窄**があり、循環器科にて**血管再建(PCI)**を施行し、薬物溶出性ステント (DES: Nobori) x2を留置、その後LMTにベアメタルステント (BMS) を留置している。
- 201X年4/Xに確認CAGを施行したところ、LMTのBMSに**ステント内再狭窄 (ISR)**を認め、LITAも閉塞 (SVGは以前より閉塞)、**準緊急で4/Xにre-CABGx2 (RITA-LAD, SVG-OM)** を施行。TKIは最近までNirotinibを服用していたが、**Nirotinib が関与する動脈硬化病変**の進行が疑われたため、現在はダサチニブに変更。

60

# 閉塞性動脈硬化症 (ASO) ・ 急性動脈閉塞 (AAO)

① 閉塞性動脈硬化症 (ASO) : 末梢動脈疾患 (PAD) の一種で、特に50歳以降の男性で多い。原因: 末梢血管 (特に下肢) の動脈硬化による狭窄・閉塞が進行して、血流が保てなくなる。  
 A ABI (下肢と上肢の血圧比) 立位では上肢よりも下肢の血圧がやや高い (ABI>1)

ASOでは1未満、重症では0.5未満まで低下

A 重症度臨床分類: フォンテイン (Fontaine) 分類

- Fontaine 1度: 下肢の冷感や色調の変化
- Fontaine 2度: 間歇性跛行 (かんげつせいはこう), 痛みや冷感で歩行が断続的
- Fontaine 3度: 安静時疼痛
- Fontaine 4度: 皮膚潰瘍, 組織の壊死, 激痛 → 血行再建不能な場合は下肢切断術

A 治療: 運動療法, 物理療法, 薬物療法, 手術療法 (血行再建術)

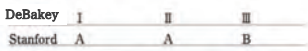
A 薬剤: シロスタゾール, サルボグレラート, ペラプロストなど血管拡張作用のある抗血小板薬, ステンント留置による血行再建を行った場合はDAPTが必須。

② 急性動脈閉塞症 (AAO) : 突然, 四肢の血流が著しく減少する疾患, 肢切断や死亡例もある。原因: 最も多いのは心房細動に伴う血栓塞栓症 → この場合は動脈血栓症の再発予防に抗凝固療法 (ワルファリン・DOAC) を行う

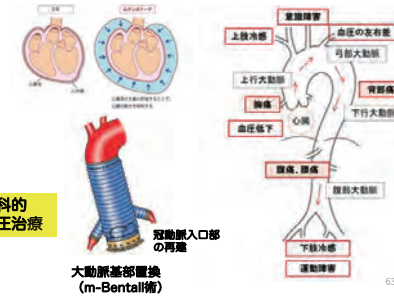
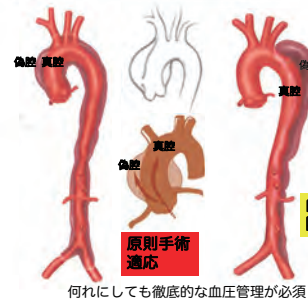
# がん化学療法と循環器疾患

- A 心不全
- A 不整脈
- A 血栓症
- A 動脈硬化症・虚血性心疾患
- A 解離性大動脈瘤
- A 高血圧および肺高血圧症

# 急性大動脈解離



突然発生し, 放散 (移動) する胸痛部痛を特徴とする。  
 A 時に四肢の阻血症状 (しびれ, 冷感, 脈拍触知不可) または血圧の左右差, 脳虚血 (意識障害), 内臓虚血 (腹痛), 対麻痺 (脊髄梗塞) を生じうる。  
 A 破裂の場合は低血圧, ショック状態, 心タンポナーデ, 肺内穿破の場合は大量咯血。



内科的降圧治療

原則手術適応  
 何れにしても徹底的な血圧管理が必須

# 50歳代男性 術後直腸癌 急性大動脈解離 (Stanford A)

【⑧】 (退院時薬剤管理)  
 ・ 直腸癌術後肺転移 (Bv+Xeloda療法28コース目施行中)  
 急性大動脈解離 (Stanford A/上行~弓部解離), 2006年にもDAA (慢性血栓閉塞型解離STA/DB-IIIb逆行解離) を発症し, 当院にて保存的に治療。当院消化器外科にて直腸癌術後の術後であり, 外来化学療法 (Bv/アバステン+Xeloda/ゼローダ療法) の28コース目を施行中であった。  
 血圧コントロール自体は良好であり, 内服は近医のノルバスクにβブロッカー (メインテート) を追加したのみで治療。解離の再発により化学療法は一旦休薬とし, 再開可能な時期については外来にて検討される見込み。  
 「最初の解離以降は発生してきたので, また解離になってしまったのはとてもショックです。アバステンを使ってから血圧は徐々に上がってきたので降圧剤を飲んでたんです。(中略)。抗凝固剤が効いていても解離で命を奪われる意味がない。他の選択肢や血管を痛めない治療法はないのか XX 先生に相談してみます」

→Bv/アバステンは血管内皮細胞や血管新生に影響する抗体製剤ではあるが, 解離との因果関係は現時点で不明 (添付文書レベルで高血圧の記載はあるが, 解離の記載なし)。ご意見を傾聴し, 今後の治療については, 双方の主治医とよく相談していただく様にお話をした。

- 【持参薬: 当院消化器外科】
- ★中止★ ゼローダ錠300mg1錠1日1回朝夕 (食後30分以内)
- ヒトドイ D-3yo0.325g/本1日数回塗布
- アノールがい液4%1日数回咳嚥
- ガスターD錠10mg2錠1日2回朝夕食後
- 【持参薬: ○X医院】
- 混: タンナルビン3g 1日3回食後
- 混: ラックビー微細Nmg2g 毎食後
- 混: ストコカイン顆粒5%mg0.5g 毎食後
- 混: リラダン (アムパ) 錠(白/糖衣錠)10mg6錠毎食後
- ノルバスク錠5mg1錠1日1回朝食後
- ソラナックス錠0.4mg0.25錠頓服不安時 (当院にて1/4錠単位で分包)

# 60歳代男性 IV期腎細胞がん 急性大動脈解離 (Stanford B/ De Bakey IIIa)

【現病歴】  
 201x+3年12月に急性大動脈解離 (De Bakey IIIb: 再解離) を発症したため緊急入院。造影CT検査では遠位弓部にエントリと見られるULPを指摘された。  
 【嗜好】  
 喫煙歴: 20~40本/日 (20~48歳)  
 アルコール: 息苦しくなるため飲めない  
 【家族歴】  
 父: 心筋梗塞 (74歳で死亡), 妹: 腎細胞癌 (40歳代で死亡)  
 【既往歴・薬物治療歴】  
 A 201x年8月 “モノの見えにくさ” を自覚し, J大学病院眼科を受診したところ, BP 230/146と異常高値を認め, 高血圧性網膜症および高血圧緊急症として即日入院となった。  
 A 二次性高血圧のスクリーニングにて, 副腎, 下垂体に腫瘍性病変を認めなかったが, 低K血症を伴っており, レニン高値, アルドステロン高値, コルチゾール値に異常なく, 右腎動脈に高度狭窄を認めたことから, 腎

血管性高血圧症と診断された。(降圧薬はCa拮抗薬, βブロッカー, ARBを併用していたが, 腎血管性高血圧のためARBは中止し, αブロッカーを開始された。  
 A 同月に腎動脈狭窄に対する血管内治療 (EVT/PTRA) を施行し, 右腎動脈にステントが留置された。  
 A その後の血圧コントロールは良好であったが, 201x+2年7月に肉眼的血尿を自覚し, 8月に同院泌尿器科にて生検を施行したところ, 右腎細胞癌と診断, 多発リンパ節転移と胸椎 (Th3) 転移を認めた (cT4N1M1)。  
 A 切除不能腎細胞癌としてスニチニブ50mg(2投1休)を開始。11月の検査ではPR, 翌年10月の検査ではSDとなっていた。  
 A 201x+3年11月中旬になって, 出張先で急性大動脈解離 (Stanford B/ De Bakey IIIa) を発症し, 国立循環器病研究センターにて保存的に治療。内服薬にて血圧コントロールは良好であった。

→ 今後はニボルマブによる治療への変更を検討。

# VEGF阻害薬と動脈瘤

A 血管内皮細胞の障害・毛細血管密度の減少 → 血圧上昇  
 A NO(一酸化窒素) と PGI<sub>2</sub> 産生の減少  
 A 強力な血管収縮物質である ET-1(エンドセリン) 産生の増加  
 → 機能的な異常血管収縮

# キノロンと大動脈瘤 (真性・解離性)

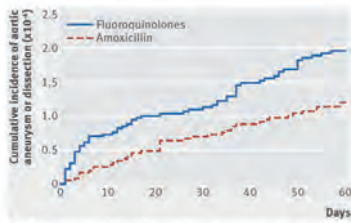


Fig 2 | Cumulative incidence of aortic aneurysm or dissection within 60 day risk period from start of study treatment

BMJ 2018;360:k678

**【医薬品名】** オフロキサシン (経口剤)  
 メシル酸オフロキサシン水和物  
 シプロフロキサシン  
 トスフロキサシンシルチムド水和物 (経口)  
 (小児の用法・用量を有する製剤)  
 パズフロキサシンメシル酸塩 (経口剤)  
 モキシフロキサシンメシル酸塩 (経口剤)
 レボフロキサシン水和物 (経口剤、注射剤)  
 塩酸レボフロキサシン (経口剤)

**【特長】** 以下の通り薬理学的効果があること。

**【効果】** 本品は、  
 「本剤は、大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤は、大動脈の壁が弱くなり、膨らみやすくなる。大動脈瘤は、破裂すると命を失うことがある。本剤は、大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤を予防する効果がある。」

**【用法】** (経口剤) の「用法」を参照すること。

**【副作用】** 本品は、  
 「本剤は、大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤は、大動脈の壁が弱くなり、膨らみやすくなる。大動脈瘤は、破裂すると命を失うことがある。本剤は、大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤を予防する効果がある。大動脈瘤を予防する効果がある。」

**【注意】** (経口剤) の「注意」を参照すること。

**【禁忌】** (経口剤) の「禁忌」を参照すること。

# Cancer drugs associated with the development of hypertension and Coronary artery disease

Cancer therapy induced	Cancer drug agents	General rules to guide management: early cardio-oncology consultation
Hypertension	<b>Monoclonal antibody-based TKI</b> Bevacizumab, ado-trastuzumab emtansine <b>Monoclonal antibodies</b> Alemtuzumab, ibritumomab, ofatumumab, rituximab <b>mTOR Inhibitors:</b> everolimus, temsirolimus <b>Tyrosine Kinase Inhibitors</b> Pazopanib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, abozantinib, ibrutinib, nilotinib, ramucirumab, regorafenib, trametinib, vandetanib, ziv-aflibercept <b>Proteasome Inhibitors</b> Bortezomib, carfilzomib <b>Antimetabolites</b> Decitabine	/Early cardio-oncology consultation /Baseline CVRF assessment /BP goal <130/80 mmHg /Start antihypertensive therapy if /BP >160/90 mmHg in patients <80 yrs /BP >160/90 mmHg in patients >80 yrs /BP monitoring /Weekly during the 1st cycle /Every 2-3 weeks for duration of therapy /The use of diltiazem and verapamil is not advised as they block the CYP3A4 isoenzyme, which is involved in the metabolic pathway of sorafenib, among others /Thiazides should be used with caution because of the risk of hypokalaemia and QTc prolongation
	<b>Fluoropyrimidines</b> 5-fluorouracil, capecitabine <b>Platinum compounds</b> cisplatin <b>Taxanes</b> Paclitaxel, docetaxel <b>VEGFi</b> Bevacizumab, sorafenib, sunitinib <b>Etoposide</b> Etoposin <b>Blomycin</b>	/Promote healthy lifestyle and optimise CVRF control, specially blood pressure and dispisemia control /Baseline echo evaluation in patients with previous coronary artery disease /Aschaemia workup: stress test +/- cardiac CT /Treatment: as per ESC guidelines (review platelet count!)

E-Journal of Cardiology Practice 16, 38 - 13 Feb 2019

# 肺高血圧症(PH)

肺高血圧症(PH)の診断と病態

③ PAP 肺動脈圧  
 ④ PCWP 肺動脈楔入圧 左心房圧  
 ② CVP 中心静脈圧 右心房圧  
 ① BP 血圧 sBP 収縮期血圧 dBP 拡張期血圧

正常短軸断面像 (左室、右室)  
 肺高血圧に伴う心室中隔扁平化  
 重度肺高血圧に伴う心室中隔の左室側に押される。

# 肺高血圧症のニース分類

グループ1 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	グループ2 左心不全に伴う肺高血圧症	グループ3 肺疾患および/または慢性呼吸不全に伴う肺高血圧症	グループ4 慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH)	グループ5 詳細不明の多因子のメカニズムによる肺高血圧症
1.1 特異性PAH (IPAH) 1.2 遺伝性PAH (HPAH) 1.2.1 BMP2 1.2.2 ALK1, endoglin, SMAD9, CAV1 1.2.3 不明 1.3 薬物・薬物誘発性PAH 1.4 感染症に伴うPAH 1.4.1 梅毒 1.4.2 エイズウイルス感染症 1.4.3 門脈肺動脈圧症 1.4.4 先天性心疾患 1.4.5 造血性疾患	2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 肺動脈狭窄 2.4 先天性/後天性の左心流入路/流出路障害	3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 慢性肺病 3.3 慢性気管支炎と肺気腫の混合病態を伴う他の肺疾患 (COPD) 3.4 呼吸器腫瘍 3.5 肺動脈炎 3.6 肺動脈に及ぼす慢性肺疾患 3.7 原発性肺動脈狭窄	4.1 CTEPH 4.2 その他の慢性肺動脈狭窄 4.2.1 肺動脈狭窄 4.2.2 肺動脈狭窄 4.2.3 肺動脈狭窄 4.2.4 先天性肺動脈狭窄 4.2.5 後天性	5.1 血液疾患: 慢性溶血性貧血 慢性骨髄性疾患 肺線維症 5.2 全身性疾患: サルコイドーシス 肺リンパ管腫瘍 リンパ管腫瘍 神経線維腫症 血管炎 5.3 代謝性疾患: 慢性腎臓病 ゴーシェ病 5.4 その他: 慢性腎臓病 慢性腎臓病 慢性腎臓病 慢性腎臓病

日本内科学会雑誌 107 : 191-194, 2018

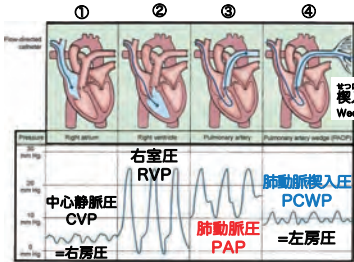
# 心内圧と右心系動脈圧および静脈圧

PCWP (pulmonary capillary wedge pressure) またはPAWP (pulmonary artery WP) スワングッツカテーテルで肺動脈血流を止めた状態でバルーン先端で記録される圧は、肺毛細血管内および左心房の圧を反映し、左心室拡張末期圧あるいは肺うっ血の指標となる。経静脈的に左心系の評価が可能。

2019年に平均肺動脈圧 (mPAP) のPH診断基準が、25mmHgから20mmHgに引き下げられた。

Definitions	Characteristics	Clinical groups*
Pre-capillary PH	mPAP >20 mmHg PAWP <15 mmHg PVR >3 WU	1, 3, 4, and 5
Isolated post-capillary PH (IcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
Combined pre- and post-capillary PH (CpPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR >3 WU	2 and 5

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary arterial wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Wood Units; \* group 1, PAH; group 2, PH due to left heart disease; group 3, PH due to lung diseases and/or hypoxia; group 4, PH due to pulmonary artery obstructions; group 5, PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.



# 肺高血圧症(PH)の分類

PHの分類

I 群・III 群・IV 群PH  
 mPAP >20 mmHg  
 PCWP <15 mmHg

II 群PH  
 mPAP >20 mmHg  
 PCWP >15 mmHg

正常な肺組織  
 III 群PH  
 障害肺動脈の癒着化  
 間質性肺炎・肺線維症  
 IV 群PH  
 肺動脈血栓 (CTEPH)  
 V 群PH  
 肺動脈の肥厚 (PAH)  
 III 群PH  
 PCWP 上昇

# ダサチニブ関連肺高血圧症

10) 肺動脈性肺高血圧症：肺動脈性肺高血圧症（程度不明）があらわれることがあり、本剤を長期にわたり投与した際に発症した例も報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（脱水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

【解説】  
10) 肺動脈性肺高血圧症  
2006年6月～2010年12月までの期間において全世界から集積された肺高血圧症19例のうち12例が、本剤投与中に右心カテーテル検査により肺動脈性肺高血圧症と診断された。肺動脈性肺高血圧症の症状は非特異的であり、労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、眩暈、失神等がみられる。本剤投与中は、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（脱水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

ダサチニブより抜粋

日本内科学会雑誌 107 : 191～194, 2018

# Ventilation – Perfusion (V/Q) スキャンによる肺高血圧の分類

肺へ分布する空気（換気）と肺に分布する血流をほぼ同時期に評価することで、肺高血圧の原因を推定することができる。

- 換気分布の評価  
放射性ガスとしては  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{81m}\text{Kr}$  などの不活性ガスを吸入する。
- 肺血流分布の評価  
半減期の短い  $^{99m}\text{Tc}$  標識大凝集ヒト血清アルブミン ( $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated human serum albumin: MAA) を静注する。

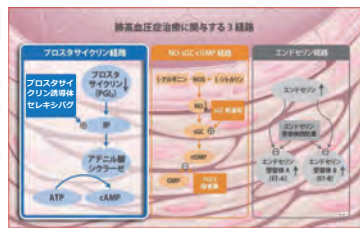
III群およびIV群では換気/血流ミスマッチが認められる。  
 A I群またはII群PH：換気(+)/血流(+), 換気と血流の分布は一致する。  
 A III群PHでは、換気(-)/血流(+)  
 A IV群PHでは、換気(+)/血流(-)

# 肺高血圧症の治療薬

- PGI2 (プロスタサイクリン) 誘導体・セレキシバグ
  - PDE-V阻害薬・sGC刺激薬 (NO経路)
  - ERA (エンドセリン受容体拮抗薬)
    - ・・・いずれも肺動脈血管拡張の選択性が高い薬剤群である。
- +Ca拮抗薬 (時に有効) ・Rhoキナーゼ阻害薬 (適応外)

表 11 肺動脈性肺高血圧症 (肺動脈性肺高血圧症) に使用するエビデンスレベル (適合の程度) のまとめ

薬名	エビデンスレベル	適応	禁忌
ボサタニブ	A	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症
マカシタニブ	A	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症
シタニブ	A	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症
ボサタニブ	B	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症
マカシタニブ	B	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症
シタニブ	B	肺動脈性肺高血圧症 (IPAH)	重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、重度の心不全、重度の低酸素血症、重度の貧血、重度の脱水、重度の低カルシウム血症、重度の低マグネシウム血症、重度の低リン酸血症、重度の低鉄血症、重度の低タンパク血症、重度の低アルブミン血症、重度の低コレステロール血症、重度の低ビリルビン血症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症、重度の低血糖症



# DVT/PTEに合併する肺高血圧症 (CTEPH)



# IV群肺高血圧(CTEPH)/慢性肺動脈血栓性肺高血圧

図 2 肺高血圧症治療中長期生存率 (5年) 時、慢性肺動脈血栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者の生存率

図 3 CTEPH治療アルゴリズム

- A器質化した慢性の肺動脈血栓が原因で、肺動脈圧が上昇する予後不良な疾患。
- A侵襲的治療では外科的内膜切除術、カテーテルによるバルーン拡張術 (BPA) がある。
- A薬物治療では、抗凝固療法(DOAC含む)に加え、選択的肺血管拡張薬では、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬のリオシグアトのみに保険適応があり、使用可能である。
- Aリオシグアトには、運動対応能 (6分間歩行距離) の改善、肺血管抵抗の改善等が報告されている。

# まとめ

- A分子標的薬や免疫療法の進歩により、進行がんの患者でも、治療あるいは長期生存が十分に期待できるようになってきているが、一方では長期の生存期間のうちに、がん以外の疾患が生命予後を規定する時代に入ってしまったとも言える。
- A Cardio-Oncologyが新たな学問領域として注目される今日、特にがん化学療法に伴う心血管系の副作用リスクの最小限化や回避のための介入方法、早期発見と発症後の最適な治療方法については、薬剤師の連携による診療科横断的な薬学的アプローチでの患者モニタリングや提言がますます重要になってくると考えられる。
- Aアントラサイクリン系に代表される既知の抗悪性腫瘍薬による心筋毒性は、主に左室収縮能低下に伴う心不全 (HFpEF) であるとの解釈から、現状では心臓超音波検査法や心不全バイオマーカーの検査で左室機能障害を早期に発見することが最も有効である。
- Aさらに、左室収縮が維持された心不全 (HFpEF)、不整脈やQT延長のモニタリング、血栓症対策、動脈硬化性疾患の発症リスク増加についてもチーム医療の中で検討し、薬物治療はもちろん、心臓リハビリテーション、生活習慣の改善を含めた対策についても薬剤師として関わる必要がある。

令和2年1月24日(金)

東京薬科大学大学院薬学研究科 薬学専攻博士課程  
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン  
ゲノム医療者養成コース・緩和ケア医療者養成コース

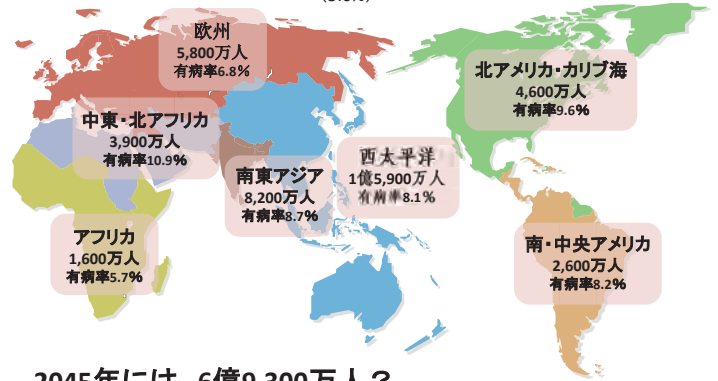
## 令和元年度 臨床腫瘍薬学特論 特別補講

### 糖尿病患者における発がんの メカニズムとその治療動向

羽島市民病院 薬剤部  
西村 英尚

## 世界の糖尿病人口(2017年)

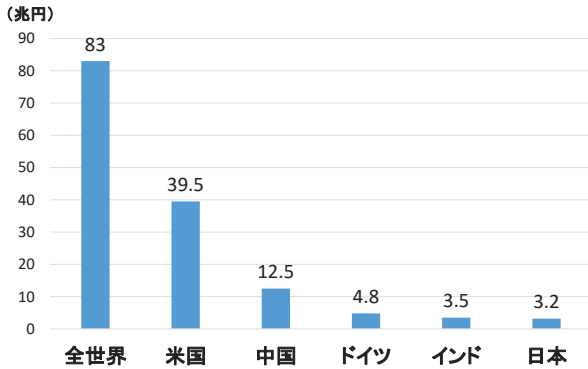
4億2,500万人(世界人口 76億人)  
(5.6%)



2045年には、6億9,300万人?

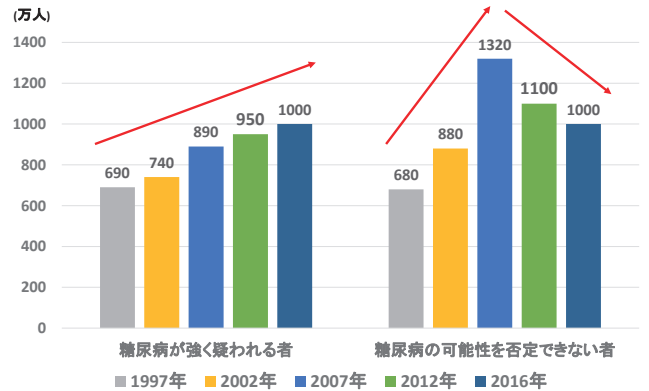
国際糖尿病連合: Diabetes Atlas 2017updateより作成

## 糖尿病関連の医療費



国際糖尿病連合: Diabetes Atlas 2017updateより

## 糖尿病患者の推計人数の年次推移



2016年国民健康・栄養調査, 2017年

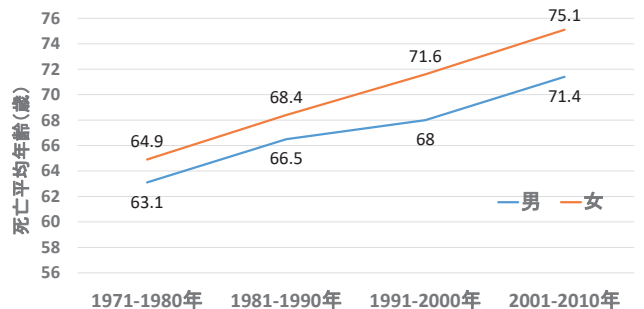
## 特定保健指導の効果

2018年02月02日



- 国立循環器病研究センターは、特定健康診査や特定保健指導の結果を集約した「ナショナルデータベース」を分析し、特定健診および特定保健指導の効果を解析した。
- 特定保健指導により3年後にメタボは31%減少し、腹部肥満も33%改善。心血管リスクも有意に改善した。

## 日本人糖尿病患者の平均寿命



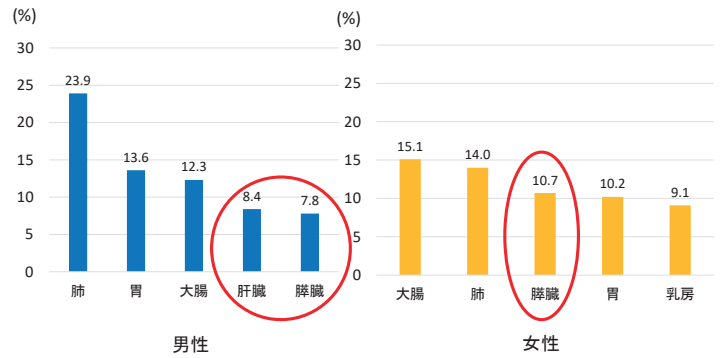
日本人平均寿命 (2018) 女 87.32 歳  
男 81.25 歳

Journal of the Japan Diabetes Society, 2017

# 日本人のがん罹患率

- 人口動態統計によると、がんは1981年以降、日本人の死亡原因の1位を占めている。
- 2018年のがんによる死亡者数は約37万人、生涯でがん罹患する確率は男性62%、女性47%であった。

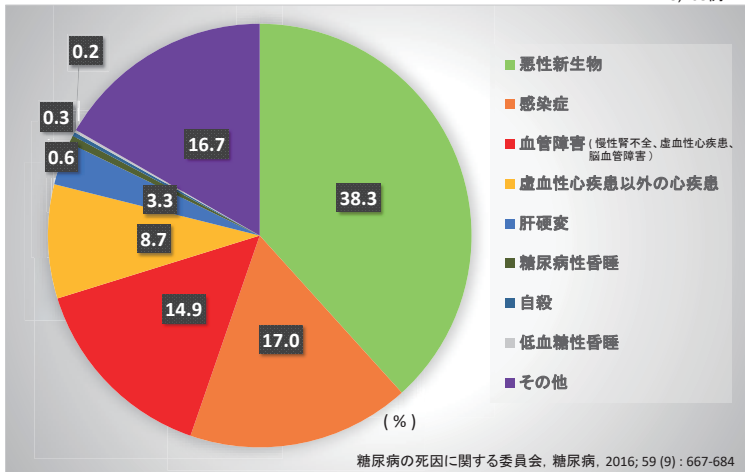
# 日本人がん部位別死亡率 2016年



CANCER STATISTICS IN JAPAN 2017 8

# 日本人糖尿病の死因 2001～2010年

45,708例



糖尿病の死因に関する委員会, 糖尿病, 2016; 59 (9) : 667-684

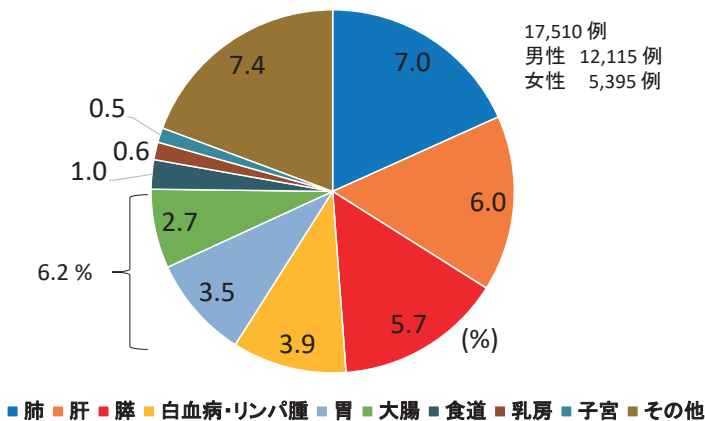
# 糖尿病と主な癌リスクに関するメタアナリシス

癌腫	メタアナリシス 相対リスク (95%信頼区間)	我が国の プール解析*	生涯癌罹患リスク (2007年)**		年齢調整罹患率 (2007年) 人口10万対***	
			男性	女性	男性	女性
胃癌	1.19(1.08-1.31)	1.08(0.91-1.22)	10.9%	5.5%	78.9	28.6
大腸癌	1.3(1.2-1.4)	1.40(1.19-1.64)	8.5%	6.7%	63.4	35.9
肝臓癌	2.5(1.8-2.9)	1.97(1.65-2.36)	4.0%	2.2%	29.8	10.6
膵臓癌	1.82(1.66-1.89)	1.85(1.46-2.34)	2.2%	2.1%	15.1	9.3
乳癌	1.20(1.12-1.28)	1.03(0.69-1.56)	-	6.9%	-	67.1
子宮内膜癌	2.10(1.75-2.53)	1.84(0.90-3.76)	-	1.1%	-	10.5
前立腺癌	0.84(0.76-0.93)	0.96(0.64-1.43)	6.6%	-	43.5	-
膀胱癌	1.24(1.08-1.42)	1.28(0.89-1.86)	2.0%	0.7%	12.5	2.7

\* 津金他、未発表データ  
\*\* 日本人における生涯癌罹患リスク, 2013  
\*\*\* 日本人における癌の調整罹患率, 2013

# 悪性新生物の内訳 2001～2010年

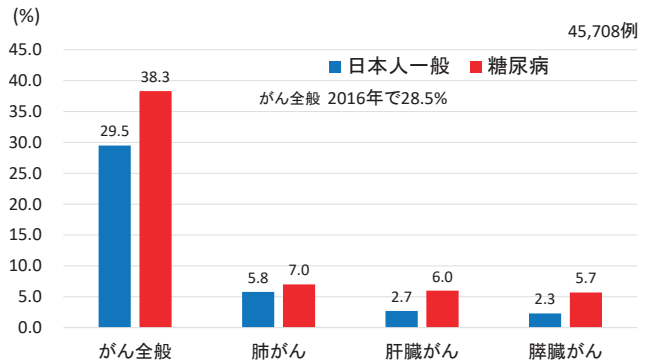
17,510例  
男性 12,115例  
女性 5,395例



糖尿病の死因に関する委員会, 糖尿病, 2016; 59 (9) : 667-684

# 日本人糖尿病と一般日本人の死因の変遷 2001～2010年

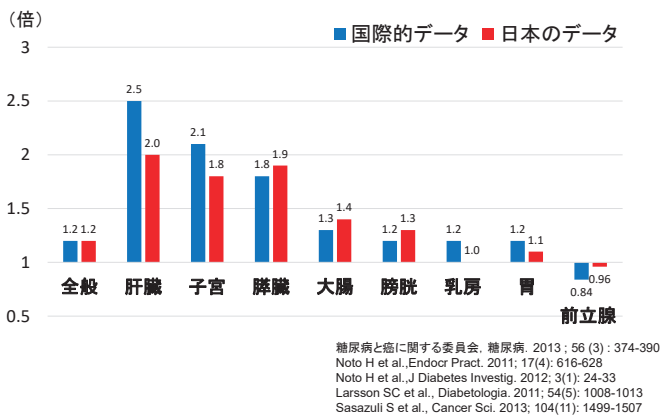
2001～2010年



糖尿病の死因に関する委員会, 糖尿病, 2016; 59 (9) : 667-684

12

## 糖尿病と臓器別がん罹患リスクの国内外のメタ解析



13

## 糖尿病と癌に関する日本糖尿病学会と日本癌学会による医師・医療者への提言1

抜粋

- 一般に、糖尿病（主に2型糖尿病）は大腸癌、肝臓癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌、膀胱癌などのリスク増加と関連がある一方で、前立腺癌リスク減少に関連していると報告されている。日本人に限ると、現時点では糖尿病は大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連がある。他の癌種については、関連がない、もしくは一定した結論が得られていない。
- 加齢、肥満、不適切な食事や運動不足などの共通する危険因子が存在するため、糖尿病が癌罹患リスクと関連しているかもしれない。
- 糖尿病により癌罹患リスクが高まる機序として高インスリン血症、高血糖、炎症などの関与が示唆されている。

糖尿病 56 (6): 374-390, 2013

14

## 糖尿病と癌に関する委員会報告 第2報

糖尿病患者における血糖コントロールがその後のがん罹患に及ぼす影響について検討

- UKPDS33、UKPDS34、ACCORD、VADTのランダム化比較試験のメタ解析 統合リスク比 1.00
- ADVANCE、PROActive、RECORD 統合リスク比0.91

### 結果

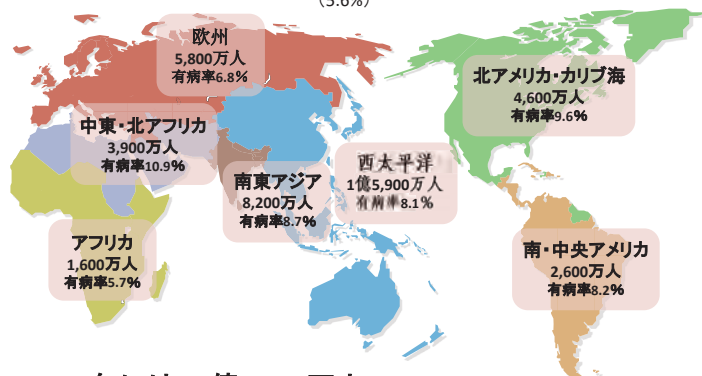
糖尿病患者における血糖管理とがん罹患リスクに関して、現時点では十分なエビデンスは存在しない。

糖尿病, 59: 174~177, 2016

15

## 世界の糖尿病人口(2017年)

4億2,500万人(世界人口 76億人)  
(5.6%)



2045年には、6億9,300万人?

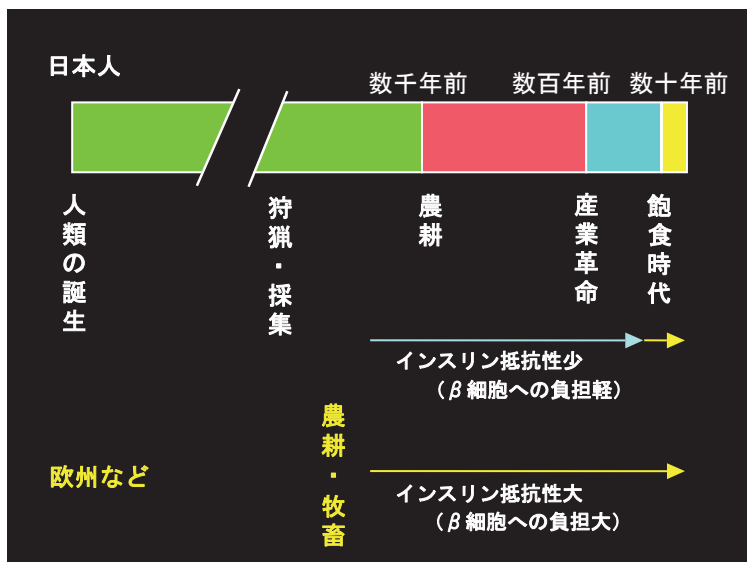
国際糖尿病連合: Diabetes Atlas 2017updateより作成

## ヒトゲノム

- ヒトゲノム計画 (Human Genome Project) は、ヒトのゲノムの全塩基配列を解析するプロジェクト。1953年のDNAの二重らせん構造の発見から50周年となる2003年4月14日には完成版が公開された。そこにはヒトの全遺伝子の99%の配列が99.99%の正確さで完了した。
- ヒトゲノムの塩基対数は30億塩基対 (染色体23本分) である。体細胞の塩基対数は60億 (染色体46本全ての塩基対数) である。
- ヒト遺伝子の数推定値は2万2287個であると2004年10月21日付の英科学誌ネイチャーに掲載された。

Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature. 2004 Oct 21;431(7011):931-45

17



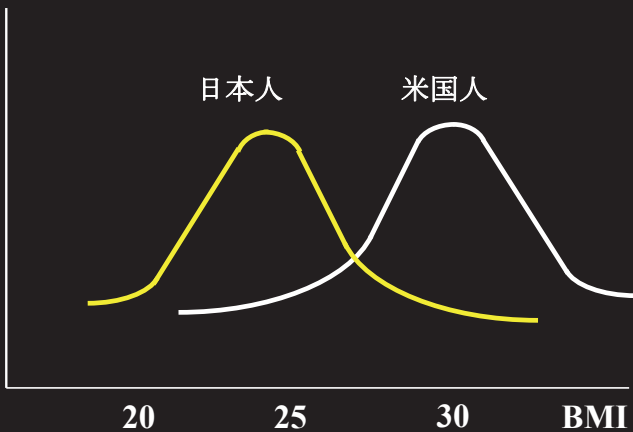


「この世をば我が世とぞ思う望月の欠けたることも無しと思へば」

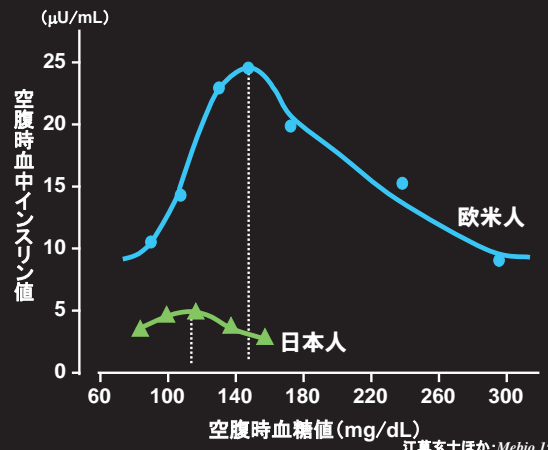
遺伝的素因として、道長の父藤原兼家の兄摂政の藤原伊尹(これただ)は重症の糖尿病に悩まされ49歳で亡くなっています。道長は兼家の四男でしたが、長男の摂政関白藤原道隆も糖尿病で、酒の飲みすぎによる病気で死亡したとされています。50歳を過ぎてから、「昼夜なく水を飲みたくなる、口が渇いて脱力感がある。しかし食欲は以前と変わりはない」などと、同時代の公卿であった藤原実資(さねすけ)の残した日記「小右記」に記されています。同じ「小右記」に道長の目が見えなくなったことが書かれており、顔を近づけても相手が誰かわからなくなっていたということです。

自身の邸宅であった土御門殿釣殿に立つ藤原道長(紫式部日記絵巻より)

日本人と米国人のBMIの関係

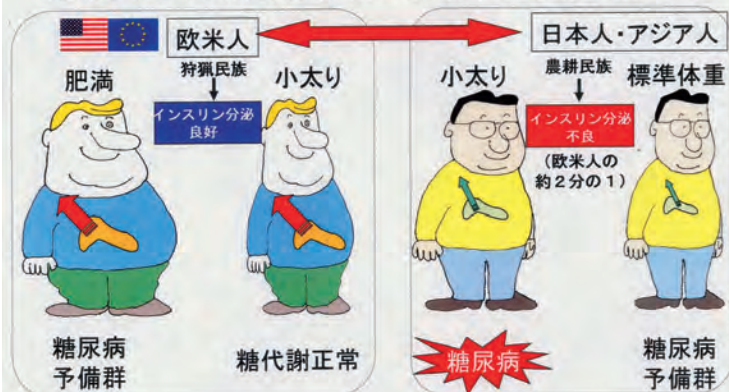


空腹時血糖値と空腹時血中インスリン値の関係



日本人・アジア人の糖尿病易罹患性

日本人・アジア人は欧米人に比べて小太りで糖尿病を発症する



糖尿病遺伝子(90以上)

TCF7L2遺伝子

- 最も確立した糖尿病感受性遺伝子でイントロン3のSNPが、インスリン分泌低下を介して糖尿病リスクを高める。TCF7L2は転写因子であり、膵β細胞の分化・増殖・アポトーシス・機能制御、小腸におけるGLP-1の発現調節に関与している。

KCNQ1遺伝子

- 東アジア人からの初めてのGWASで得られた2型糖尿病遺伝子で日本から報告された。イントロン15領域のSNPが、インスリン分泌障害に関与しており、人種を超えた遺伝子である。コードするタンパクは、細胞膜上に存在するカリウムチャネルで、このチャネルの遺伝子変異は、QT延長症候群になることが知られている。

Src遺伝子(癌遺伝子) 非受容体型チロシンキナーゼ

- 膵β細胞においてSrcが活性化すると内因性の活性酸素種(ROS)が産生され、これによる酸化ストレスとHIF1α(低酸素誘導因子)の活性亢進がミトコンドリアに作用してATPの産生障害を起こしインスリン分泌低下を起こす。



## 糖尿病リスクと癌リスク

### 共通要因(危険因子)

- 加齢、男性、**肥満**、不適切な食事(赤肉・加工肉の摂取過剰・野菜・果物・食物繊維の摂取不足など)、喫煙、運動不足、アルコール多飲

### 関連性

- 肝硬変、**高インスリン血症(インスリン抵抗性)**、**高血糖**、**炎症**、**糖尿病治療薬**など
- 特に、C型肝炎ウイルス感染者で肝癌発症の寄与が大きいのは、肥満と高血糖であった。また、NASH患者に不適切なインスリン療法による高インスリン血症をもたらすことは、肝癌発症を促す可能性がある。

Onitilo AA, et al. Cancer Causes Control 23: 991-1008. 2012

25

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

- コーヒー摂取量が多い人は、糖尿病罹患と癌罹患ともにリスクが低いことが複数のメタアナリシスで報告されており、コーヒー摂取は糖尿病と癌の共通の予防因子となりうる可能性がある。しかし、コーヒー摂取を推奨するまでのコンセンサスは得られていない。
- 日本人(40~69歳)の約5万6,000人を対象とした調査結果から、コーヒーを週に3~4杯飲む人は、ほとんど飲まない人に比べて、2型糖尿病を発症するリスクが男性で17%、女性で38%低下した。  
国立国際医療研究センター糖尿病研究部、2009年「JPHC研究」

JAMA 294:97~104, 2005  
BMC Cancer 11:96, 2011

26

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

### 肥満

- BMIが25kg/m<sup>2</sup>以上の肥満者では、18.5~24.9kg/m<sup>2</sup>の人と比較して癌のリスクが高いと報告されている。
- 減量手術により癌死のリスクは7年間で60%低下することが実証されている。
- 日本人中高年期(40~69歳)男女9万人を対象としたコホート研究では、BMIが21kg/m<sup>2</sup>未満の男性のみ、癌リスクの上昇を認めたという報告あり。
- 食道癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌、腎臓癌、甲状腺癌、非ホジキンリンパ腫、白血病、骨髄腫のリスクを有意に高める。

N Engl J Med 348:1625~1638, 2003  
N Engl J Med 357:753~761, 2007  
Cancer Causes Control 15:671~680, 2004  
Lancet.371:569~578, 2008

27

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

- アルコール摂取に関して、中等度のアルコール摂取でも癌リスクの上昇と関連していることが国内外より報告されている。
- 2007年の国際癌研究機関(LARC)と世界保健機関(WHO)による報告では、アルコール摂取は口腔、咽頭、食道、大腸、肝臓、乳房の癌について発癌性ありと評価されている。
- 2018年1月19日 - 米臨床腫瘍学会の**がん**予防委員会は、「飲酒は**がん**の危険性を高める可能性がある」として、**アルコール**を飲み過ぎないように注意を呼びかける声明を発表。

Lancet Oncol 10:1033~1034, 2009  
Jpn J Clin Oncol 37:692~700, 2007  
LARC Press,Lyon, 2010

28

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

- 大量のアルコール摂取は、2型糖尿病リスクを上昇させると推測されるが、中等度のアルコール摂取では、2型糖尿病のリスクを低下させる可能性を示唆する疫学研究結果が報告されている。

Annals of Internal Medicine 140:211~219, 2004  
Diabetes Care 32:2123~2132, 2009

29

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

- 南デンマーク大学(国立公衆衛生研究所)は、2007~2008年のデンマーク健康調査で成人70,551人(男性28,704人、女性41,847人)を対象に、飲酒習慣や健康状態を調査し、糖尿病発症との関連を調査した。
- 結果は、男性859人、女性887人が2型糖尿病を発症した。2型糖尿病リスクは、飲酒習慣が全くない人と比べて、男性では週に純アルコール換算で168gを飲んでいる人で43%、女性では週に108gを飲んでいる人で58%、それぞれ低下した。
- 飲酒の頻度は「週に1日未満」の人と比べて、「週に3~4日」の人では2型糖尿病リスクが男性では27%、女性では32%低下した。

Diabetologia 60,1941~1950, 2017

30

## 糖尿病と癌に共通する危険因子の疫学的評価

- 身体活動は、結腸癌、閉経後の乳癌、子宮内膜癌のリスク低下と関連する。
- 身体活動は2型糖尿病リスク低下と関連する。
- 喫煙は、肺癌だけでなく、咽頭癌、肝癌、膵癌、子宮頸部癌、腎癌、膀胱癌と関連するとされている。
- 喫煙は、2型糖尿病の発症リスク上昇と関連する。

Am J Epidemiol 168:391~403, 2008  
Diabetes Care 30:744~752, 2007  
LARC Press Lyon, 2004

31

## インスリン抵抗性による腫瘍増殖のメカニズム

### 高血糖

- 2型糖尿病の癌細胞増殖や転移は高血糖で促進される。
- 血糖値と癌リスクには正の相関がある。
- 高血糖はミトコンドリアの機能を低下させることで酸化ストレスを高め、DNA損傷(修飾・変異)を引き起こす。
- DNA特定部位のヒストンのメチル化→NF-κB遺伝子↑
- 癌細胞は、低酸素状態であってもHIF-1活性(低酸素誘導因子)により解糖系でATP産生を行いつつ核酸合成をはかり、細胞増殖(ワールブルク効果)する。解糖系は大量のグルコースを必要とするため高血糖状態は腫瘍増大に有利となる。
- HIF-1はPI3K/Akt/mTORシグナル伝達系を介しても活性化される。

N Engl J Med 364:829~841, 2011  
Am J Transl Res 2:316~331, 2010  
Free radical research 46:523~530, 2012  
Nat Rev Cancer 11:85~95, 2011

32

## インスリン抵抗性による腫瘍増殖のメカニズム

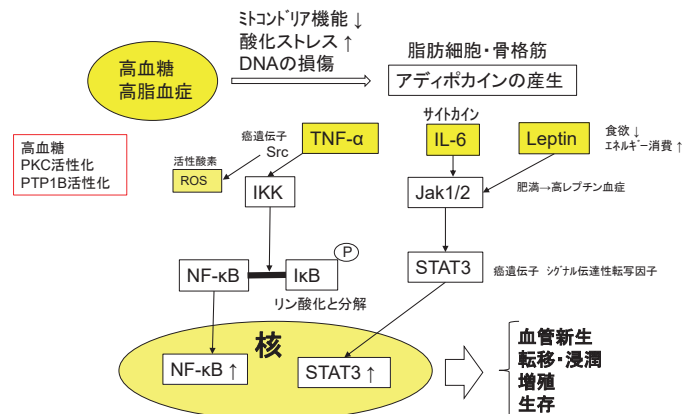
### 慢性炎症とアディポカイン

- 酸化ストレスと小胞体ストレスは、炎症を増悪させ、小胞体ストレスはインスリン抵抗性と分泌不全の原因となる。
- アディポネクチンはAMPキナーゼの活性化を介して、癌細胞の増殖抑制やアポトーシス誘導作用を有する。2型糖尿病や肥満では血中アディポネクチン濃度が低下している。
- TNF-αはNF-κBと結合している抑制因子IκBをリン酸化する酵素IKKを活性化することで、NF-κBは核内転写因子として活性化される。
- 核におけるNF-κBとSTAT3の活性化が、炎症性サイトカインの産生につながり、糖尿病に伴う炎症を増強するとともに、細胞増殖や生存シグナルにも関わって癌の発生につながる。

Cell 140:883~899, 2010  
Endocr Rev 23:599~622, 2002

33

## 高血糖に伴う炎症と癌化のメカニズム



34

## 糖尿病と肝がんの現状

# 日本人における 糖尿病と肝がん

- かつて肝細胞がんの9割以上がB型あるいはC型肝炎ウイルスの持続感染が原因であったが、画期的なC型肝炎治療薬の登場により、この数年に受診したC型肝炎ウイルス患者は劇的に減少した。
- 非B非C型肝炎がんの増加は、肥満者の増加や糖尿病をはじめとする各種生活習慣病が原因と考えられている。(非アルコール性脂肪肝疾患; non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD 患者の増加含む。)
- NAFLDによって2型糖尿病の新規発症のリスクは約2倍になると報告されている。

Tateishi R et al., J Gastroenterol. 2019; 54(4): 367-376  
Ballestri S et al., J Gastroenterol. 2016; 31(5): 936-944

35

36

## 非B非C型肝炎患者のコホートプロフィール

1991-2010 vs 2011-2015

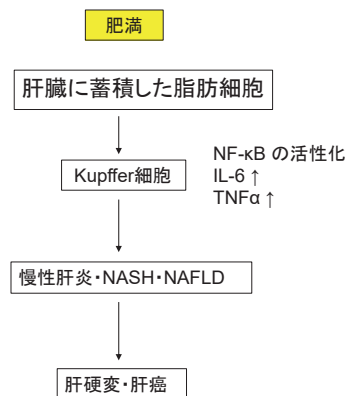
	1991-2010	2011-2015	p値
患者数(人)	5,326	2,087	< 0.001
年齢(歳)	70 (63-75)	73 (66-78)	0.5
男性	75.5 %	74.7 %	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 (21.6-26.6)	24.2 (21.7-27.0)	0.02
≥25	38.8 %	42.0 %	0.07
≥30	8.2 %	9.5 %	< 0.001
脂肪肝	24.0 %	28.8 %	< 0.001
糖尿病	46.1 %	51.6 %	< 0.001
高血圧	42.7 %	58.6 %	< 0.001
脂質異常症	14.6 %	22.9 %	< 0.001
ALT (U/L)	30 (21-46)	32 (22-50)	< 0.001
FIB-4 index	4.15 (2.56-6.50)	4.06 (2.50-6.71)	0.96
腫瘍径 (cm)	3.3 (2.0-6.0)	3.0 (2.0-6.2)	0.39
≤3	49.1 %	49.4 %	0.82
単発病変	51.1 %	54.6 %	0.007

\* 中央値 (四分位範囲)

Tateishi R et al., J Gastroenterol. 2019; 54(4): 367-376.

37

## 糖尿病患者の肝がん発症機序1



Int J Biol Sci 7:1003~1015, 2011

38

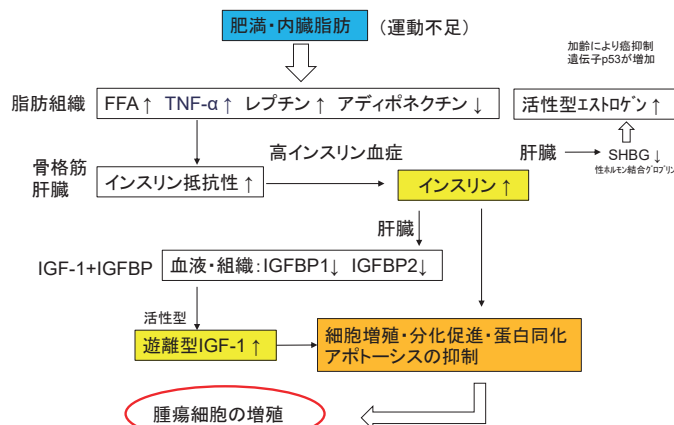
## 糖尿病患者の肝がん発症機序2

- インスリン抵抗性による高インスリン血症が肝細胞のインスリン受容体を活性化することで、IGF結合蛋白-1 (insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) - 1) の発現が抑制されるため、肝産生の遊離型IGF-1の活性が増強する。
- さらにIGF-1はインスリン受容体やIGF-1受容体に結合し、受容体が活性化することで肝細胞内の細胞増殖シグナルや抗アポトーシスのシグナルを活性化し、がんの発生・進行につながる変化を誘導する。
- IGF-1シグナルは、インスリンシグナルと比較してより強力な細胞増殖促進作用を有し、がんの増殖に寄与する。

Pollak M, et al: Nat Rev Cancer. 2012; 12(3): 159-169.

39

## 糖尿病患者の肝がん発症機序



40

## 糖尿病患者の肝がん発症機序3

- 糖尿病では、酸化ストレスが血管障害の原因の一つとされており、酸化DNA損傷により遺伝子変異が誘発され発がんが惹起される。
- 高血糖状態ではミトコンドリアでのグルコース酸化の過負荷などを介して、酸化ストレス産生が亢進する。
- 肝に流入する遊離脂肪酸は、小胞体ストレス、酸化ストレスを通じて肝細胞を傷害 (lipotoxicity) する。

Kasuga M, et al: Cancer Sci. 2013; 104(7): 965-976.

41

## 糖尿病患者の肝がん発症機序4

- 肥満糖尿病患者の腸内細菌叢の変化が、NASHの形成や発がんに関与するとの報告もある。

Park EJ, et al: Cell. 2010; 140(2): 197-208.  
Takamura A, et al: Genes Dev. 2011; 25(8): 795-800.  
Yoshimoto S, et al: Nature. 2013; 499(7456): 97-101.

42

## 2型糖尿病(肥満)による肝がん発症のメカニズム

- 高インスリン血症(インスリン抵抗性)、高IGF血症、lipotoxicityは、PI3K/PDK1/AKT、Ras/Raf/MAPK、VEGFの経路により発がんを促進する。
- インスリン抵抗性状態でPI3K/PDK1/AKT経路が障害されても、Ras/Raf/MAPK経路は障害されにくいいため肝臓などのインスリン抵抗性臓器において高インスリン血症が発がん促進的なメカニズムになっている可能性がある。

Karagozian R et al., Metabolism. 2014; 63(5): 607-617

43

## 日本人における糖尿病と膵がん


44

### 星野仙一さん命を奪った膵臓がんは糖尿病の「第4の合併症」?

現役時代は中日のエースとして活躍し、引退後は中日、阪神、楽天の監督を歴任した星野仙一さんが、膵臓がんが2018年1月4日に亡くなった。がんが判明したのは2016年7月。急性膵炎の発症がキッカケでした。その後、闘病を続け、2017年11月28日には、自らの殿堂入りを記念するパーティーで元気そうな姿を見せていました。

がんの中でも膵臓がんは難治がんですが、見逃せないリスクがあります。糖尿病です。星野さんは長年、糖尿病に苦しんでいたようで、その影響が少なからずあると見られます。

2018.1.6 AERA dot.より



2016年のがん情報サービスによると、2016年にがんが死亡した372,986人のうち、死亡数が多い部位は、男性1位肺がん、2位胃がん、3位大腸がん、5位が膵がん。女性1位は大腸がん、2位肺がん、3位が膵がん、男女計では膵がんが4位となる。

45

### 日本人における膵がんの現状

- 膵がんは他のがん比べて予後の改善が乏しい消化器がんであり、ここ数十年にわたり大きな改善はみられていない。
- 5年生存率は9.2%、10年生存率は5.1%と低い。
- 多施設共同研究において、診断時にステージ0と1の割合は0.7%と3%であり、43%がステージ4の進行例であった。
- CTやMRIなどの画像検査で検出可能な膵癌はすでに進行期であることが多い。
- CA19-9は早期診断での感度が低い。
- 膵がんは肝臓がんと同様に患者数が増加傾向にある。
- 糖尿病患者における膵がんの効率的なスクリーニングは困難であるが、現状では高齢発症の新規糖尿病や体重減少が見られる症例では注意を要する。

Egawa S et al., Pancreas. 2012; 41(7): 985-992  
Kanno A et al., Pancreatology. 2018; 18(1): 61-67

46

### 糖尿病と膵臓がんの関連性

- 糖尿病患者における膵臓がんのリスクは1.97倍と報告されており、糖尿病罹病期間が短いほど膵臓がんのリスクが上昇していた。
- 早期の膵臓がん200例に関する全国調査では、200例の32% (64例) で糖尿病の合併症がみられた。
- 何らかの症状を契機に膵臓がんが発見されたのは25% (50例)、残りは健康診断や他の病期の検査のため行った腹部エコー検査やCT検査で発見されていた。

Batabyal et al. Ann Surg Oncol. 2014

47

### 糖尿病と膵臓がん発生の関連性

- 7,110人の膵臓がん症例群と7,264人の対照群において、ゲノムワイド関連解析で同定された2型糖尿病のSNPsのデータを用いてメンデルランダム化交差解析(MR)解析を行ったが、糖尿病は膵臓がんに関連していなかった。(オッズ比 1.03, 95 % CI 0.85-1.11, p=0.47)
- 高BMIと高インスリン血症は、膵臓がんに関連していた。(BMI : オッズ比 1.34, 95 % CI 1.09-1.65, p=0.006) (空腹時インスリン : オッズ比 1.66, 95 % CI 1.05-2.63, p=0.03)

Carreras-Torres R et al., J Natl Cancer Inst. 2017 ; 109 (9) : djx012.

48

## 何故、膵臓がんの早期発見が困難なのか？

- 有効な検診法が確立していない。
- 腹部エコーでは膵臓の尾部は描出困難である。
- 周辺に重要な血管などが多いため進行が早く、切除が困難で転移しやすい。
- 腫瘍の大きさが1cm未満の場合の5年生存率は80.4%、1～2cmの場合は50%であった。

Egawa S et al. Pancreas. 2012; 41: 985-992

49

## 膵がんによる糖尿病発症のメカニズム

- 膵がんの進展に伴い活性化した膵星細胞 (通常はビタミンAを含む脂肪滴を有する細胞として腺房周囲に存在している。) が膵がん細胞の上皮間葉形質転換やがん幹細胞関連分子の発現を誘導し、インスリン産生の抑制とアポトーシスを亢進させることで膵実質が荒廃し膵内分泌機能が低下する。
- 膵がん細胞からペプチドホルモンであるadrenomedullinが発現することにより、グルコース刺激による膵島β細胞からのインスリン分泌を抑制する。
- Adrenomedullinはエクソソームに内包されて分泌されることから、マイクロRNAを検出することで今後膵がん発症の新規マーカーとなる可能性がある。

50

## 血液中の「マイクロRNA」を使ったがん検出技術

2019年11月25日 東京新聞より

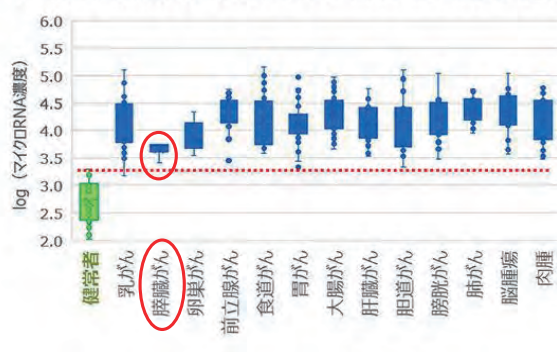
東芝は、血液中の「マイクロRNA」を使った簡便で高精度ながん検出技術を開発した。血液1滴から13種類のがんを99%の精度で検出できるという。

- 血液中の「マイクロRNA」が、がんの早期診断マーカーとして研究されており、東芝と東京医科大学および国立がん研究センター研究所の共同研究により発表された。
- 血液中には約2,500種類の「マイクロRNA」があるとされる。
- 「マイクロRNA」は、体の中で遺伝子やタンパク質を制御している20塩基程度の短い核酸分子で、血液中にも安定して存在している。

51

## 血液1滴で13種類のがんを診断

13種類のがん患者と健常者の血液中「マイクロRNA」の測定結果



東芝 研究開発センター  
血液中「マイクロRNA」測定技術基盤開発事業(国立がん研究センター)

52

## 糖尿病治療薬と膵がんとの関連

- インスリンおよびインスリン分泌促進薬 (SU薬、グリニド薬) は膵がんリスクを上昇させる可能性がある。
- メトホルミンが膵がんリスクを減少させるかについては抗腫瘍効果を示す報告と癌罹患リスクの低下はないとする報告がある。
- α-グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、チアゾリジン薬は関連しなかった。
- SGLT-2阻害薬は今後の検討課題

Tanaka R et al., PLoS One. 2015; 10(5): e0125779.  
de Jong RG et al., Cancer Prev Res (Phila). 2017; 10(5): 290-297  
Lee DY et al., Sci Rep. 2018; 8(1): 9719.  
Bosetti C et al., Ann Oncol. 2014; 25(10): 2065-2072.  
Overbeek JA et al., Diabetes Metab Res Rev. 2018; 34(5): e3004

53

## 糖尿病治療薬による癌リスク

- インスリン → 腫瘍増殖作用あり！
- インスリン製剤 → 癌リスクの関連性は否定的
- 2009年にインスリングルルギンと乳癌リスクの増加が報告されたが、その後の大規模観察研究や疫学研究によりインスリングルルギンを含むインスリン製剤と癌リスクの関連性は否定的であるとされた。

発癌 OR 1.00(95%CI 0.88-1.13)  
癌死 OR 0.94(95%CI 0.77-1.15)

Diabetologia 52:1732~1744, 2009  
N Engl J Med 367:319~328, 2012

54

# 糖尿病治療薬とがん全般との関係

## 糖尿病治療薬による癌リスク

- インスリン分泌刺激薬 → 癌リスクの研究結果の一貫性なし
- グリニド薬については十分なデータは存在しない。
- SU薬の使用についてイギリスとイタリアから癌リスクが上昇するとの報告あり。
- SU薬使用者は台湾からの報告より、メトホルミン使用者に比較して、すべての癌リスクが1.78倍(95%信頼区間 1.41-2.26)との報告あり。

Diabetologia 52:1766~1777, 2009  
Acta Diabetol 46:279~284, 2009  
Exp Diabetes Res 2012:413782, 2012

55

56

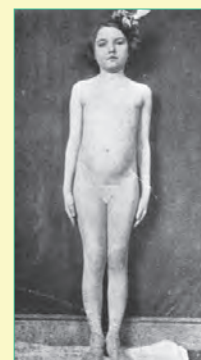
### 1921年インスリン発見 BantingとBest



### インスリンの発見からインスリン療法へ

インスリン使用前  
(飢餓療法)

インスリン使用後  
(インスリン療法)



堀田 鏡:「インスリンの発見」朝日新聞社

### 動物臓臓の山

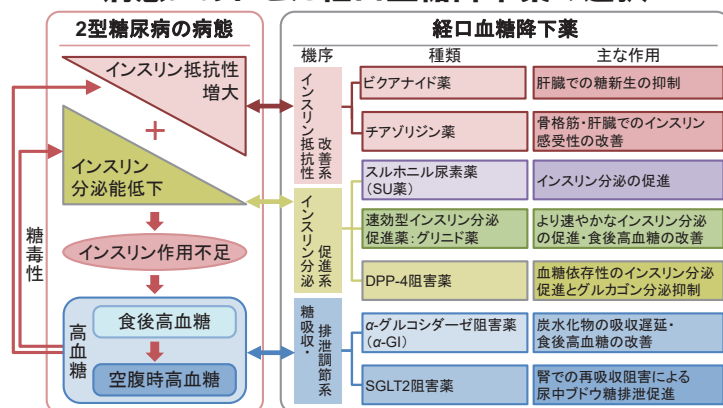


アイレチン

1型糖尿病患者一人の治療のためには1年間でブタ70頭が必要だった。



### 糖尿病治療ガイド2014-2015 病態にあわせた経口血糖降下薬の選択



食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

60

日本糖尿病学会編・著:糖尿病治療ガイド2014-2015, 29, 文光堂, 2014

## 糖尿病治療薬による癌リスク

### インスリン抵抗性改善剤(チアゾリジン系)

- 2005~2012年にかけて米国、欧州から、ピオグリタゾン使用と膀胱癌リスク上昇の関連が報告された。
- げっ歯類にピオグリタゾンを2年間投与すると良性および悪性の移行上皮腫瘍が発生することが確認された。
- このような背景から、日本、米国、欧州では、ピオグリタゾンの添付文書において「膀胱癌の患者には投与しない」等の使用上の注意喚起が記載された。
- 2015年に報告されたメタアナリシスでは、関連性が認められなかったが、前立腺癌と膀胱癌との関連性を報告。

Lancet 366:1279~1289, 2005  
Diabetologia 58:493~504, 2015  
JAMA 21:265~277, 2011

61

## ピオグリタゾンの作用機序

- アディポネクチンを介し、AdipoR1(AMPキナーゼ活性化)、AdipoR2(PPAR活性化)を介してAMPKの活性化により、糖代謝を改善し脂肪燃焼を高める。
- AdipoR1は、マクロファージで抗炎症作用を有し、インスリン感受性を亢進する。
- AdipoR2は、血管で血管内皮機能維持作用を有し、抗動脈硬化作用を示す。
- 運動とカロリー制限はAMPKとSIRT1(サーチュイン1)を活性化して長寿シグナルをコードしていると考えられ、AdipoR作動薬; AdipoRonは、AdipoR1,2と結合し、ミトコンドリアを増加させ、インスリン抵抗性や運動耐容能を2~3週間の経口投与で改善する。

62

## 糖尿病治療薬による癌リスク

- DPP-4阻害薬については十分なデータは存在しない。
- GLP-1受容体作動薬については十分なデータは存在しないが、げっ歯類への投与により甲状腺C細胞腺腫の発生報告あり。
- α-グルコシダーゼ阻害薬については十分なデータは存在しない。
- SGLT-2阻害薬については十分なデータは存在しない。

Curr Med Opin 27(Suppl 3):57-64, 2011  
Gastroenterology 141:150-156, 2011  
Diabetologia 54:2009~2015, 2011

63

## メトホルミンによるがんリスク低下

- 多くの疫学的研究にてメトホルミンの用量依存的な癌抑制作用が示唆されている。

### 癌全般(発がん・がん死)

メタアナリシスでメトホルミン服用者で低いと示されている。

OR 0.67(95%CI 0.53-0.85)

大腸癌 OR 0.68(95%CI 0.53-0.88)

肝臓癌 OR 0.20(95%CI 0.07-0.59)

肺癌 OR 0.67(95%CI 0.45-0.99)

胃・膵臓・乳腺・前立腺・膀胱における癌のリスクとの関連は有意でなかった。

PLoS One 7:e33411, 2012

64

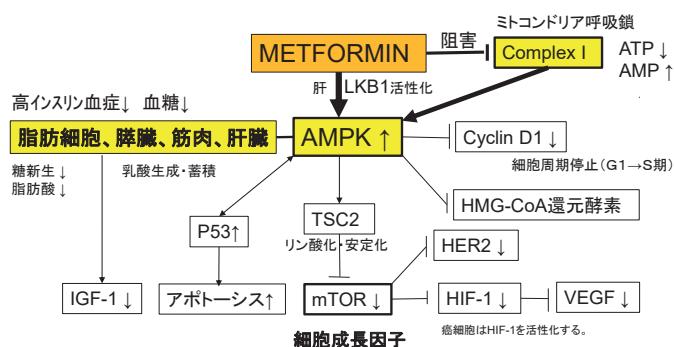
## メトホルミンによるがん抑制作用機序

- 肝臓、筋肉、脂肪細胞、膵臓のAMP activated protein kinase (AMPK)を活性化することにより、インスリン、IGF-1が低下する。
- AMPKの活性化により、tuberous sclerosis complex 2 (TSC2)がリン酸化・安定化され、細胞成長因子であるmammalian target of rapamycin (mTOR)が抑制される。
- epithelial growth factor receptor 2 (HER2)発現とHER2 protein kinaseを抑制し、下流へのシグナリングを阻止する。
- vascular endothelial growth factor (VEGF)を低下させ、血管新生を抑制する。
- cyclin D1発現を抑制し細胞周期を停止する。(G1→S期)
- アポトーシスを誘起する。

Cancer Prev Res(Phila).3:1451~1461,2010  
Eur J Cancer.46:2369~2380,2010

65

## メトホルミンによるがん抑制作用機序



HIF-1: hypoxia inducible factor-1. VEGF: vascular endothelial growth factor. AMPK: AMP activated protein kinase. HER2: human epithelial growth factor receptor 2. PI3K: phosphoinositide 3-kinase. TSC2: tuberous sclerosis com2. mTOR: mammalian target of rapamycin.

66

## 生活習慣病治療薬による癌リスク

- ACE阻害薬 (OR 1.00, 95%CI 0.92-1.09)
- ARB (OR 1.01, 95%CI 0.92-1.09)
- ACE阻害剤+ARB (OR 1.14, 95%CI 1.02-1.28)
- Ca拮抗薬 (OR 1.05, 95%CI 0.96-1.13)
- スタチン薬 (OR 1.00, 95%CI 0.96-1.04)
- アスピリン (OR 0.88, 95%CI 0.80-0.98) ?

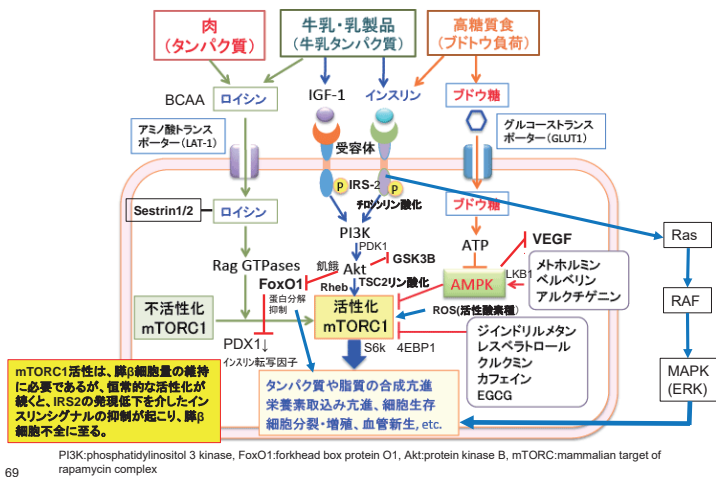
Lancet 376:1670~1681, 2010  
Lancet 379:1602~1612, 2012

67

## 耐糖能異常をきたしやすい薬剤 癌領域関連薬

68

### インスリンシグナル伝達経路



69

### ノーベル医学・生理学賞を受賞した本庶佑名誉教授

2018年



### 免疫チェックポイント阻害薬に関連した1型糖尿病 病ごとに劇症1型糖尿病の発症について

2016.5.18

- 近年、PD-1抗体をはじめとする**免疫チェックポイント阻害薬**が上市され、また多く開発されており。我が国でメラノーマおよび肺癌について承認されており、**ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体であるニボルマブ(オブジーボ®)**につきましても、その作用機序から様々な自己免疫疾患を惹起する可能性が想定されており、既に1型糖尿病の発症もPMDAに報告されており、添付文書上も**副作用として1型糖尿病**の記載があります。
- 最近、なかでも**劇症1型糖尿病**の発症も認められることが明らかになってきました。劇症1型糖尿病は、疾患の存在を想定しておりませんと、致死的な結果を招来する可能性もあり、**早期に発見し、適切な対応を行うことが必要です。**

71

### 耐糖能異常をきたしやすい薬剤1

#### ● 副腎皮質(ステロイド)ホルモン

<特徴>

肝臓でのグリコーゲン合成が亢進されるため早朝空腹時血糖値は正常値に近いが、食後血糖が高値になる。

<機序>

1. 糖新生の律因子であるphosphoenolpyruvate carboxykinaseの酵素活性が上昇し、肝糖新生が増大
2. 筋組織での蛋白分解促進(蛋白異化)による血中アミノ酸放出亢進・脂肪組織での脂肪分解亢進によるグリセロール放出亢進により、肝への流入増加による肝糖新生増加
3. 膵島α細胞からのグルカゴン分泌亢進による肝糖新生亢進
4. インスリン受容体の親和性低下による筋肉への糖取込み減少
5. GLUT4の筋細胞膜への移動低下による筋肉への糖取込み減少
6. 脂肪組織は中性脂肪の分解を促進し、遊離脂肪酸の血中への放出による肝糖新生への糖取込み低下
7. インスリン分泌の抑制

72



## インスリンスライディングスケールの一例

	食前血糖値 (mg/dL)	追加インスリン投与量
血糖上昇時の血糖補正	～200	なし
	200～249	2単位
	250～299	4単位
	300～349	6単位
	350～399	8単位
	400～	10単位

73

## 食事摂取量が不安定な場合のインスリン調節一例

食事量	超速効型インスリン投与量
2/3 ～ 全量	予定量の全量
1/3 ～ 2/3	予定量の50 %
0 ～ 1/3	なし

74

### 耐糖能異常をきたしやすい薬剤2

#### ●インターフェロン(IFN)

<特徴>

細胞増殖抑制作用や免疫調節作用を持つことから、腎癌、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病などの治療に用いられる。

<機序>

1. 副腎皮質ホルモンの増加
2. **グルカゴンの増加**
3. 成長ホルモンの増加
4. **GLUT4発現の減少による筋肉への糖取込み減少**

<その他>

1. IFNにより活性化した細胞障害性T細胞などによる膵β細胞破壊が主体により自己免疫性疾患である1型糖尿病の発症

75

### 耐糖能異常をきたしやすい薬剤3

#### ●免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス)

<特徴>

新規糖尿病を発症するリスクはシクロスポリンと比較してタクロリムスが約4倍多いと報告されている。(Am J Transplant,4:583～595,2004)

<機序>

1. シクロフィリン、FKBP12と結合しカルシニューリン(CN)の脱リン酸化酵素活性阻害によるT細胞の活性化制御により免疫抑制を行う。
2. **膵β細胞においてCN阻害によりインスリンの転写発現が阻害され、インスリンの合成・分泌が低下する。**

<臨床>

1. シクロスポリン(サンディミュン、ネオーラル)
2. タクロリムス(プログラフ、グラセプター)

76

### 耐糖能異常をきたしやすい薬剤4

#### ●ホルモン療法薬

<特徴>

乳癌、子宮体癌、前立腺癌など特定ホルモンの分泌促進による疾患に対して、分泌抑制・拮抗するホルモン剤が加療に用いられる。前立腺癌にはアンドロゲン抑制療法により黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストや抗アンドロゲン薬を使用する。乳癌ではエストロゲン作用を遮断するためLH-RHアゴニストを使用する。

<機序>

1. **アンドロゲン抑制療法では脂肪の蓄積がおきやすくインスリン抵抗性が出現する。**

<臨床>

1. フルベストラント(フェノロデックス) 抗エストロゲン剤
2. ビカルタミド(カソデックス) 抗アンドロゲン剤

77

### 耐糖能異常をきたしやすい薬剤5

#### ●抗癌性抗生物質

<特徴>

血中のL-アスパラギンを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果を発揮する。

小児期急性リンパ急性白血病(ALL)

<機序>

1. **アスパラギンが減少するため膵β細胞のインスリン分泌が減少し、インスリン受容体発現も低下する。**

<臨床>

1. L-アスパラギナーゼ(ロイナーゼ)

78

## 耐糖能異常をきたしやすい薬剤6

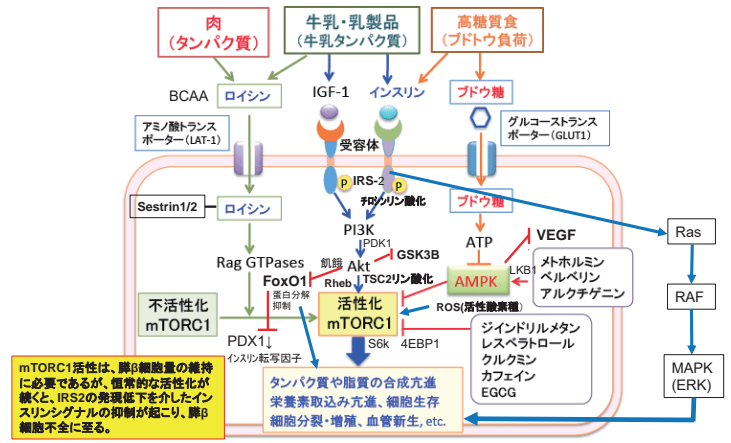
### ●分子標的薬

#### <特徴>

がん細胞の増殖や転移のメカニズムが分子レベルで明らかとなり、標的分子を特異的に制御する。

分子標的薬は、正常細胞への影響を出来る限り抑え、強力な抗腫瘍効果を示すが、薬剤毎に異なった副作用を有する。

## インスリンシグナル伝達経路



79

80

## 分子標的薬

## PI3K / Akt阻害薬

### ●IGF-1およびPI3K/AKT/mTOR経路

#### <機序>

1. IGF-1は腫瘍増殖因子であり、IGF-1RからのIGF-1シグナルは、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)、AKT、mammalian target of rapamycin (mTOR) などの細胞内伝達物質の活性化を介して伝達される。
2. この経路のシグナル伝達阻害には、IGF-1Rの直接阻害 (figitumumabは開発中止)や、プロテインキナーゼ阻害によるPI3K/AKT/mTOR経路を阻害する。
3. IGF-1シグナル伝達を阻害することで高血糖を引き起こす。

- PI3K-Akt経路は、卵巣癌・大腸癌・前立腺癌・神経膠芽腫・肺癌・乳癌など、複数の癌で活性化する。
- PI3K/Akt/mTORシグナルは抗がん剤のターゲットとして注目されており、研究が進められている。

Vivanco I, et al., Nat Rev Cancer 2: 489-501, 2002

81

82

## mTOR阻害剤

## VEGF阻害剤 1

- mTORはセリン/スレオニンキナーゼであり、mTOR-Raptor複合体(mTORC1:mTOR 1)が細胞増殖や血管新生にかかわるため、mTOR阻害剤は抗腫瘍効果を示す。

#### <機序>

インスリン受容体は、膵β細胞に発現してインスリン産生や分泌を調整しており、インスリン受容体からのシグナル伝達を担うmTORが阻害されることで、インスリンの合成・分泌が減少する。さらにインスリンを介した肝臓での糖新生の減少、異所性TG沈着なども伴い、末梢インスリン抵抗性も上昇する。

#### <臨床>

1. エベロリムス(アフィニトール)
2. テムシロリムス(トーリセル)

副作用: 間質性肺炎

- 血管内皮成長因子(VEGF:vascular endothelial growth factor)は、血管内皮細胞を増殖させ、血管の形成を促す糖たんぱく。細胞や組織が低酸素状態になるとVEGFが増加し、新しい血管が作られ、酸素が供給される。癌・間接リウマチ・加齢黄斑変性症など異常な血管新生を伴う疾患に対してVEGFの働きを阻害する治療薬が使用される。

- 黄斑浮腫・増殖網膜症の治療(適応外)

#### <臨床>

1. ベバシズマブ(アバスタ)

副作用: 出血、血栓症、消化管穿孔、創傷治療の遅延、血圧上昇など

83

84

## VEGF阻害剤2

### <臨床>

1. アキシチニブ(インライタ) VEGF阻害剤
2. スニチニブ(スーテント) VEGF阻害剤
3. ソラフェニブ(ネクサバル) VEGF阻害剤
4. バゾパニブ(ヴェトリエント) VEGF阻害剤
5. ベバシズマブ(アバステン) VEGF阻害剤

副作用:出血、血栓症、消化管穿孔、創傷治療の遅延、  
血圧上昇、手足症候群、発疹など

85

## BCR-ABLチロシンキナーゼ(ABL-TKI)阻害薬

### <機序>

1. ABL蛋白はチロシンキナーゼ活性を有し、PI3/AKT、RASなど複数のシグナル経路を活性化する。慢性骨髄性白血病(CML)や急性リンパ性白血病(Ph<sup>+</sup>ALL)にみられるフィラデルフィア染色体では、融合遺伝子のBCR-ABLが発現しており、ABLはBCRと融合することで脱制御状態になり細胞を癌化させる。

### <臨床>

1. ニロチニブ(タシグナ)
2. イマチニブ(グリベック)
3. ダサチニブ(スプリセル)
4. ボスチニブ(ボシュリフ)
5. ボナチニブ(アイクルシグ)

副作用:嘔気・嘔吐(おうと)、下痢、食欲不振、発疹、表在性浮腫(顔・まぶた・下肢など)、貧血、倦怠(けんたい)感、筋痙攣(けいれん)、発熱など

86

## その他の抗癌剤(分子標的薬)

### ●チロシンキナーゼ阻害薬

1. ラパチニブ(タイケルブ) HER2・EGFR阻害薬
2. オシメルチニブ(タグリツソ) EGFR チロシンキナーゼ

### ●その他

1. トラスツズマブ エムタンシン(カドサイラ) ヒト化HER2モノクローナル抗体阻害薬
2. ボルテゾミブ(ベルケイド) プロテアソーム阻害薬
3. プレンツキシマブ(アドセトリス) モノクローナル抗体

87

## 糖尿病のゲノム

88

## 一塩基多型(SNP)

- ヒトの染色体にある全DNA情報(ヒトゲノム)は、30億にもおよぶ文字の並び(塩基配列)で構成されている。この文字の並びは暗号(遺伝情報)となっており、その99.7%は全人類で共通だが0.3%程度に個人差(遺伝子多型)のあることが分かっている。(300塩基に1個)
- 多くの遺伝子多型は違っていても影響はないが、一部は病気にかかりやすいことなどに関係していると考えられている。一塩基多型(SNP=スニップ)とは、その文字の並びが1つだけ異なっているもので、30億塩基の並びの中におよそ1,000万カ所、遺伝子領域では100万ヶ所のSNPがある。

89

## 多因子遺伝病の解析の変遷

- 多因子遺伝病の解析では、疾患感受性遺伝子の頻度、患者群と対照群(コントロール群)とで統計学的に異なることを利用する関連解析が用いられる。
- 長期に渡り候補遺伝子アプローチが行われてきたが、疾患の遺伝の全体像を説明するには程遠かった。
- 現在は、全ゲノムを対象として、多数(50~1000万)のSNPマーカーを用いて関連解析を行う高密度ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study:GWAS)が、次世代シーケンサーの普及により疾患遺伝子研究の主流となった。
- ゲノムワイド関連解析を利用したメタ解析、全エクソン解析が行われるようになった。

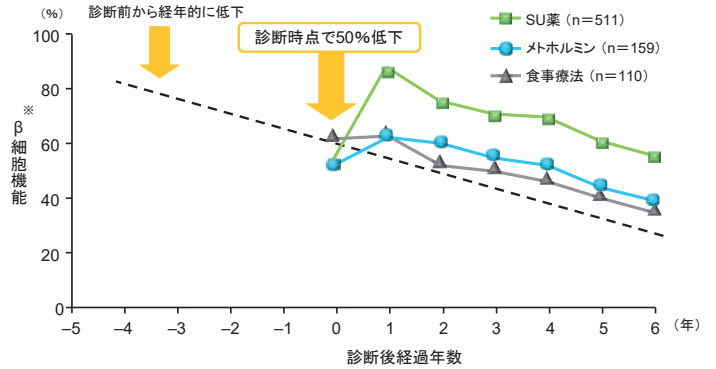
90

## 糖尿病と遺伝子

- 2型糖尿病は、膵β細胞からのインスリン分泌障害と骨格筋や脂肪、肝などにおけるインスリン抵抗性とが複雑に絡み合って発症・進展する。
- ゲノムワイド関連解析 (GWAS) により日本人で探索された2型糖尿病感受性遺伝子の多くは、インスリン分泌に関連する遺伝子 (KCJN11(Kir6.2)(OR 1.14)) であり、特にオッズ比の高いTCF7L2(OR 1.37)とKCNQ1(OR 1.49)は民族を超えて共通の遺伝子であることがわかった。
- 疾患感受性遺伝子のアレルのうち、リスクアレルを多く保有するほど2型糖尿病発症リスクが上昇するが、その発現や機能の低下・亢進のいずれが糖尿病発症の原因となるのか、また、遺伝子間の相互作用や環境因子の関与については未だに不明。

91

## 2型糖尿病患者における膵β細胞機能の経年的低下 -UKPDS試験-



※HOMA-β (homeostasis model assessment for beta cell function) を指標

92

UKPDS Group. Diabetes. 1995; 44: 1249-1258. (UKPDS16)より改変

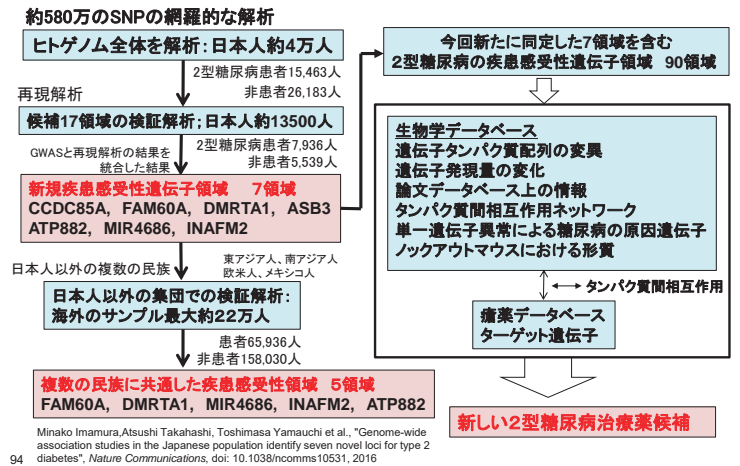
## ゲノムワイド水準の有意差

●  $P < 5 \times 10^{-8}$

通常の有意差検定  
 $P < 0.05 (= 5 \times 10^{-2})$

93

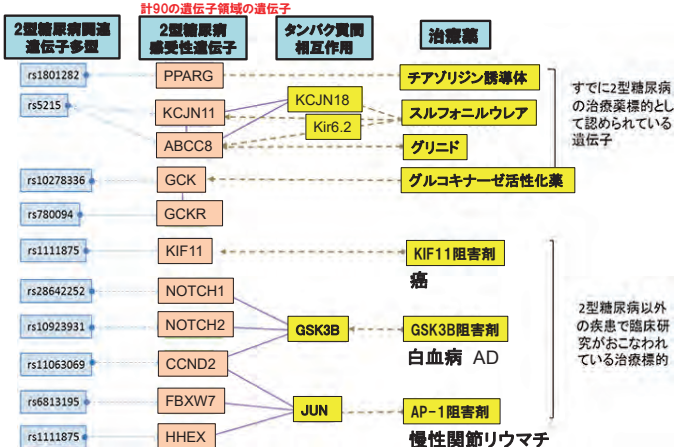
## 日本人集団のみを用いた2型糖尿病GWAS



Minako Imamura, Atsushi Takahashi, Toshimasa Yamauchi et al. "Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes", *Nature Communications*, doi: 10.1038/ncomms10531, 2016

94

## 2型糖尿病の治療標的



Minako Imamura, Atsushi Takahashi, Toshimasa Yamauchi et al. "Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes", *Nature Communications*, doi: 10.1038/ncomms10531(2016)

96

## 2型糖尿病 / ゲノム創薬

2017-04-01 - 2020-03-31

### 研究実績の概要

新しいゲノム創薬手法を用いて同定された新規2型糖尿病治療薬候補(KIF11阻害薬、GSK3B阻害薬、AP-1阻害薬)を2型糖尿病モデルマウスに投与し検証。

KIF11阻害薬を投与した肥満2型糖尿病モデルマウスの耐糖能は改善する傾向が観察され、インスリン感受性は有意に改善していた。肥満モデルマウスにおけるKIF11阻害薬のインスリン感受性改善効果の分子機序を解明するため、インスリンの標的臓器の一つである肝臓に着目し、マイクロアレイを用いて肝組織における網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、KIF11阻害薬投与による有意な発現変動を示す355個の遺伝子が同定された。