

# 2020 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
2020 年度東京薬科大学がんプロ事業概要	2
未来がん医療プロフェッショナル養成プランコース履修要項	3
2020 年度臨床腫瘍薬学特論講義内容	8
2020 年度コース履修申請書	13
東京薬科大学大学院薬学研究科臨床薬剤学教室助教 畔蒜 祐一郎 先生 「深在性真菌症に対する個別化治療」	16
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」	29
東京農業大学農学部バイオセラピー学科 動物介療法学研究室前教授 太田 光明 先生 「補完代替医療における動物介在療法」	44
くろね犬猫病院院長 畔蒜 美穂 先生 「ペットのがん薬物療法に関わる薬剤師の役割」	56
日本薬科大学臨床薬学分野教授 勝山 壮 先生 「抗がん剤による末梢神経障害の発症機序と治療法」	64
女子栄養大学栄養学部 生体防御学研究室薬物動態制御学教室准教授 石橋 健一 先生 「がんゲノムと免疫療法」	74
神奈川県立がんセンター臨床研究所 がん分子病態学部 田所 弘子 先生 「悪性腫瘍に対するゲノム・プレシジョン医療の基礎知識」	79

## 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4年目の活動が修了いたします。事業4年目となる2020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、2020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、昨年引き続き計画の段階から遠隔地会議システムを使用することとしておりましたが、ご存知の通り本年度は新型コロナウイルス感染症禍に伴い、社会情勢が大きく変化いたしました。そこで、予定していた講義はすべて遠隔地会議システムに切り替え実施いたしました。さらに、本年度は昨年度に引き続き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AYA世代の乳がん治療に特化した講義を追加することで、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19回目までの講義では博士課程大学院生のべ41名、学部生のべ150名、薬剤師のべ96名、放射線技師1名、計のべ288名の受講者を得ることができました。また、遠隔地会議システムによる市民公開講座・シンポジウムを開催し52名の参加を得ることもできました。さらに本年度は、これまでの課題であった薬剤師部会を本格稼働させ、2回の会議を開催し、最終年度に向けた薬剤師部会としての活動方針を計画できるまでに至りました。

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います。薬剤師部会による活動と合わせ、最終年度の総仕上げに向け、さらなる発展が大いに期待されるところです。

2021年3月

東京薬科大学薬学部

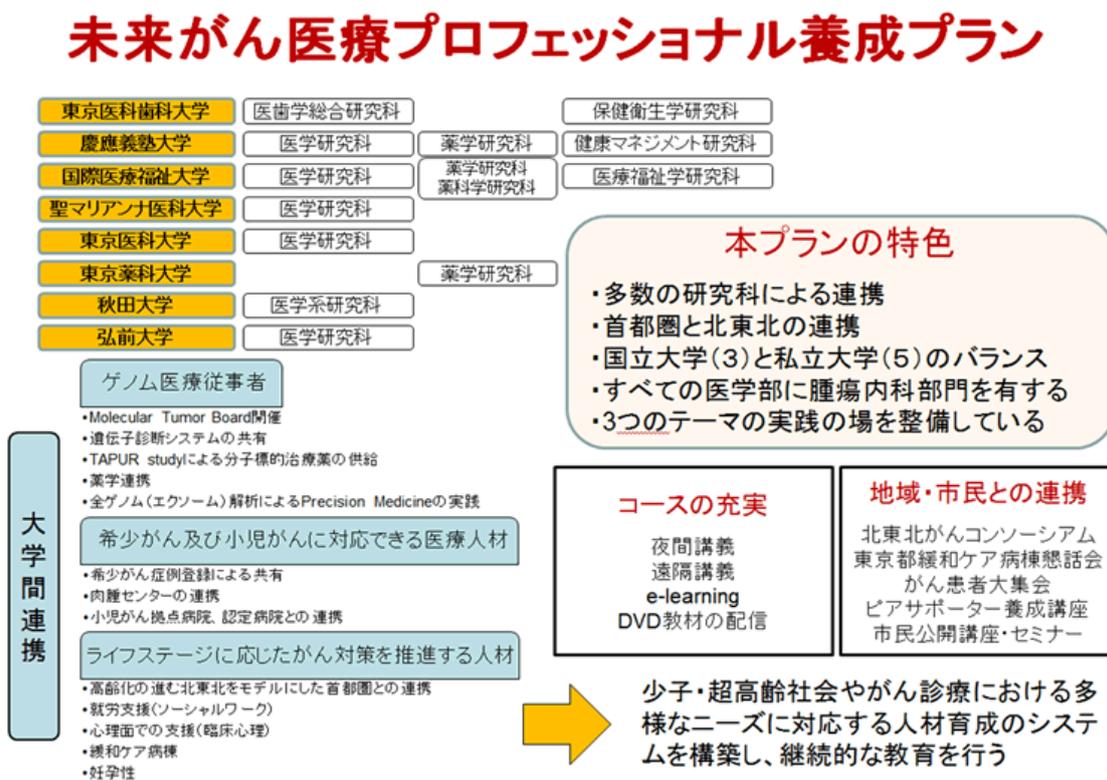
未来がん医療プロフェッショナル養成プラン事業主担当教授  
がん指導・がん専門薬剤師

下枝 貞彦

## 【事業の概要】

これまでに、2期にわたるがん対策推進基本計画と併走する形で、がんプロフェッショナル養成プラン、がんプロフェッショナル養成基盤推進プランが実施されました。特に後者によって多くの医学部に化学療法、緩和ケア、地域医療などの講座が新設され、従来の診療科を横断する人材養成体制の構築と全国的ながん教育の均質化が整備されてきました。本プランは、これまでに養成した人材およびシステムを最大限に活用し、さらに新たな枠組みによって未来志向のがん医療者を養成することを目的に計画したものです。本プランの特徴は、「連携」と「実践」であり、すなわち、各々の大学が各自のネットワークを利用し、さらに構成8大学間での密な連携を構築することによって、がんゲノム、小児がん、希少がん、多様なライフステージへの対応などについてのコースワークに加えて、実践の場所を大学間で補完し実効性を伴う人材育成が可能となるように設計しています。

## 【概要図】



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」  
コース履修要項

2020年4月1日

東京薬科大学大学院薬学研究科

## 【東京薬科大学の開講コース】

### 1. 緩和ケア医療者養成コース（大学院・インテンシブ）

#### <対象者>

大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生

インテンシブ

薬剤師および訪問看護師、ケアマネージャー、栄養士を含むその他の医療人

#### <修業年限（期間）>

大学院 : 4年

インテンシブ : 4年を目途とする

#### <養成すべき人材像>

- ① がん薬物療法の支持療法としての緩和ケア（非がん疾患の緩和ケアとの比較も含めて）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できる薬剤師
- ② 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、就労など）における緩和ケアについて理解し、薬物療法における処方提案や職種間連携体制を構築できる薬剤師
- ③ 職種横断的な部門の構成員として、がん治療を俯瞰しマネジメントを行うことができる薬剤師

#### <修了要件・履修方法>

大学院

各自の専門領域必修科目および下記の追加必修項目を含めて、30単位以上を履修し、学位論文を提出の上、審査、最終試験に合格すること

インテンシブ

所定の講義科目6単位の履修（実習科目の選択も可能）2単位程度をゲノム医療者養成コースまたは緩和ケア医療者養成コース（インテンシブ）に充てる。本学薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生に対する認定制度に準拠した履修者の評価を行い、コース修了後は本学薬学研究科より修了証を発行する。

<履修科目等>

大学院

《必修科目》がん薬物療法の実習（連携大学医学部附属病院における見学実習）2単位を含む所属分野の必修26単位

《選択科目》医薬品情報学、薬物治療学（がんのシステム生物学概論、抗がん剤薬理学概論、緩和ケア、がん臨床研究 等）から4単位

インテンシブ

《選択科目》医薬品情報学、薬物療法学（がんの生物システム学、緩和医療概論、緩和医療実践、がん化学療法を含む）から4単位

<指導体制：大学院>

本学大学院の緩和医療実践分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。東京医科歯科大学医学部附属病院緩和ケア病棟で本学大学院生を対象とした2～4週間の臨床実習を実施する。臨床実習では緩和ケアの実践を学び、薬物療法の現状を踏まえた専門薬剤師としての素養を身に付けさせる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象とした緩和ケアの基礎から臨床までの講義を受講させ、緩和ケアに関する幅広い知識を修得させる。

<指導体制：インテンシブ>

本学大学院の緩和医療実践分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。臨床実習では緩和ケアの実践を学び、薬物療法の現状を踏まえた専門薬剤師としての素養を身に付けさせる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象とした緩和ケアの基礎から臨床までの講義を受講させ、緩和ケアに関する幅広い知識を修得させる。

<教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想>

緩和ケアに従事する薬剤師（緩和薬物療法認定薬剤師等）

<受入開始時期>

令和2年4月

## 2. ゲノム医療者養成コース（大学院）

### <対象者>

大学院

薬学研究科薬学専攻博士課程臨床薬学コース大学院生

### <修業年限（期間）>

大学院 : 4年

### <養成すべき人材像>

- ① がんゲノム医療における基礎医学の知識を身につけ、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薬剤師
- ② プレシ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薬剤師（Molecular Tumor Board 構成メンバー等）
- ③ プレシジョンメディシンの実践において、患者・家族に対して適切な情報提供・共有をし、治療を継続できる薬剤師

### <修了要件・履修方法>

大学院

各自の専門領域必修科目および下記の追加必修項目を含めて、30単位以上を履修し、学位論文を提出の上、審査、最終試験に合格すること

### <履修科目等>

大学院

《必修科目》がんと薬物療法の実習（連携大学医学部附属病院における見学実習）2単位を含む所属分野の必修26単位

《選択科目》医薬品情報学、薬物治療学（がんの生物システム学、緩和医療概論、緩和医療実践、がん化学療法を含む）から4単位

### <指導体制：大学院>

本学大学院のがん化学療法分野を中心に、がん専門薬剤師の資格を有する教授を含めた当該分野の指導教員が指導を行う。また、連携大学である東京医科大学は本学姉妹校であり、同大学附属病院の10の診療科を中心に、本学大学院生を対象とした2～4週間の臨床見学実習を実施している。これらの診療科にてがん治療の実践を学び、もって専門薬剤師としての素養を学生に身に付け

させる。さらに、東京医科歯科大学で行われる、大学院生を対象としたがん治療の基礎から臨床までの講義を受講させ、がん治療に関する幅広い知識を修得させる。

<教育プログラム・コース修了者のキャリアパス構想>  
がん専門薬剤師

<受入開始時期>  
令和2年4月

【コースの履修について】

文末にある「コース履修申請書」を東京薬科大学薬学事務課に提出する

【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 薬学事務課 大学院担当

TEL : 042-676-7312 (ダイヤルイン) Mail : [ygakuji-ml@toyaku.ac.jp](mailto:ygakuji-ml@toyaku.ac.jp)

## 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 2020年7月1日現在決定分 講義順)

畔蒜 祐一郎 東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬剤学教室 助教

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

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

太田 光明 東京農業大学農学部バイオセラピー学科 動物介療法学研究室 前教授

畔蒜 美穂 くろね犬猫病院 院長

萬谷 摩美子 医療法人愛和会愛和病院 薬局長

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

勝山 壮 日本薬科大学臨床薬学分野 教授

長嶋 祐子 駒沢女子大学看護学部 成人看護学 准教授

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

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

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

井上 勝央 東京薬科大学大学院薬学研究科 薬物動態制御学教室 教授

石橋 健一 女子栄養大学栄養学部 生体防御学研究室 准教授

田所 弘子 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん分子病態学部

尾関 理恵 順天堂大学医学部 乳腺腫瘍学講座助教

### 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

1. 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。
2. 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2年6月25日(木)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 助教

畔蒜 祐一郎

「深在性真菌症に対する個別化治療」

令和2年7月3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

「薬剤師による Cardio-Oncology の実践」

令和2年7月31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

「がん治療におけるゲノム解析の分析方法」

令和2年9月4日(金)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 動物介療法学研究室 前教授

太田 光明

「補完代替医療における動物介在療法」 調整中

令和2年9月16日(水)18時30分～20時00分

くろね犬猫病院 院長

畔蒜 美穂

「ペットのがん薬物療法に関わる薬剤師の役割」

令和2年9月25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

「緩和ケアにおける薬学的アプローチ」

令和2年10月2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

「これまでとこれからのがんゲノム医療」

令和2年10月9日(金)18時30分～20時00分

日本薬科大学臨床薬学分野

勝山 壮

「抗がん剤による末梢神経障害の発症機序と治療法」

令和2年10月16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

長嶋 祐子

「緩和ケアにおける看護師の役割」

令和2年11月20日(金)18時30分～20時00分

「地域医療におけるがん治療の現状と課題」

調整中

令和2年11月24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  
「がん化学療法の基本:特徴と問題点」

令和2年11月25日(水)19時50分～21時10分  
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 教授  
平野 俊彦  
「がん化学療法の臨床薬理学と時間薬理学」

令和2年11月26日(木)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  
「がん専門薬剤師による支持療法」

令和2年11月27日(金)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  
「がん化学療法と緩和医療」

令和2年12月4日(金)18時30分～20時00分  
長野県立こども病院 調整中  
「小児がん看護における看護師の役割」

令和2年12月11日(金)18時30分～20時00分  
東京薬科大学大学院薬学研究科 薬物動態制御学教室 教授  
井上 勝央  
「DDS とがんゲノム・プレシジョン医療」

令和3年1月22日(金)18時30分～20時00分  
女子栄養大学栄養学部  
生体防御学研究室薬物動態制御学教室 准教授  
石橋 健一  
「がんゲノムと免疫療法」

令和3年2月19日(金)18時30分～20時00分

神奈川県立がんセンター 臨床研究所がん分子病態学部

田所 弘子

「悪性腫瘍に対するゲノム・プレシジョン医療」

令和3年2月26日(金)18時30分～20時00分

順天堂大学医学部乳腺腫瘍学講座助教

尾関 理恵

「乳がん診療における薬剤師の役割」

#### 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理学教授室(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」

### コース履修申請書

申請日 : \_\_\_\_\_

学生番号 : \_\_\_\_\_

氏名 : \_\_\_\_\_

所属 : \_\_\_\_\_

連絡先（携帯） : \_\_\_\_\_

連絡先（メールアドレス） : \_\_\_\_\_

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

※希望するコースに「○」印を記入

東京薬科大学薬学事務課大学院担当

Mail : [ygakuji-ml@toyaku.ac.jp](mailto:ygakuji-ml@toyaku.ac.jp)

TEL : 042-676-7312

# 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2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 臨床薬理学教室 下枝 貞彦

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

**令和2年6月25日（木）** 18時30分～20時00分  
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 助教  
畔蒜 祐一郎 先生  
「深在性真菌症に対する個別化治療」

**令和2年7月3日（金）** 18時30分～20時00分  
東京薬科大学大学院薬学研究科 臨床薬理学教室 准教授  
平田 尚人 先生  
「薬剤師によるCardio-Oncologyの実践」

**令和2年7月31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2年9月4日（金）** 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  
動物介療法学研究室 前教授  
太田 光明 先生  
「補完代替医療における動物介在療法」

**令和2年9月16日（水）** 18時30分～20時00分  
くろね犬猫病院 院長  
畔蒜 美穂 先生  
「ペットのがん薬物療法に関わる薬剤師の役割」

**令和2年9月25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2年10月2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2年10月9日（金）** 18時30分～20時00分  
日本薬科大学臨床薬学分野 教授  
勝山 壮 先生  
「抗がん剤による末梢神経障害の発症機序と治療法」

**令和2年10月16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  
長嶋 祐子 先生  
「緩和ケアにおける看護師の役割」

**令和2年11月20日（金）** 18時30分～20時00分  
特定医療法人丸山会 丸子中央病院 院長  
信州大学名誉教授  
勝山 努 先生  
「地域医療におけるがん治療の現状と課題」

**令和2年11月24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  
「がん化学療法の基本：特徴と問題点」

**令和2年11月25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2年11月26日（木）** 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  
下枝 貞彦 先生  
「がん専門薬剤師による支持療法」

**令和2年11月27日（金）** 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2年12月4日（金）** 18時30分～20時00分  
長野県立こども病院 第1病棟 師長  
村山 優子 先生  
「小児がん看護における看護師の役割」

**令和2年12月11日（金）** 18時30分～20時00分  
東京薬科大学大学院薬学研究科  
薬物動態制御学教室 教授  
井上 勝央 先生  
「DDSとがんゲノム・プレジジョン医療」

**令和3年1月28日（木）** 18時30分～20時00分  
女子栄養大学栄養学部  
生体防御学研究室薬物動態制御学教室 准教授  
石橋 健一 先生  
「がんゲノムと免疫療法」

**令和3年2月19日（金）** 18時30分～20時00分  
神奈川県立がんセンター 臨床研究所がん分子病態学部  
田所 弘子 先生  
「悪性腫瘍に対するゲノム・プレジジョン医療の基礎知識」

**令和3年2月26日（金）** 18時30分～20時00分  
順天堂大学医学部 乳腺腫瘍学講座 助教  
尾関 理恵 先生  
「乳がん診療における薬剤師の役割」

# 市民公開講座・シンポジウム

「医師、薬剤師、看護師から見た  
がん治療の現在そして未来」

2020年10月31日（土）

15:00～17:00 参加費：無料

場所：新型コロナウイルスへの感染リスクを回避するため、インターネットを介した遠隔地会議システム（Zoom）による市民公開講座・シンポジウムとなります。

～withコロナの時代における新しい生活様式で何が変わるのかを考える～

新型コロナウイルス感染症禍により生じた医療環境を取り巻く様々な変化が、がん治療にどのような変化を生じさせると考えられるのか、各講師による意見交換を行います。

## 講師

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

聖路加国際病院 薬剤部 がん専門薬剤師 アシスタントマネージャー  
高山 慎司 先生

杏林大学医学部付属病院 看護部 がん化学療法看護認定看護師  
野田 耕介 先生

参加をご希望される方は、  
『お名前』、『お名前（フリガナ）』、『お電話番号』、『メールアドレス』を含むメールをご作成の上、  
[ygakuji-ml@toyaku.ac.jp](mailto:ygakuji-ml@toyaku.ac.jp) までご送信ください。  
お申込み後、事務局より、本市民公開講座・シンポジウム専用URLをメールにてお送りいたします。  
（受講申込みはネット申込みのみとなります。）

定員：先着200名  
参加費：無料  
お申込み受付期間：10月28日（水）まで  
主催：学校法人 東京薬科大学

参加申込みお問合せ先  
192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1  
東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 下枝 貞彦  
TEL 042-676-7312 [ygakuji-ml@toyaku.ac.jp](mailto:ygakuji-ml@toyaku.ac.jp)

ご参加される方のインターネット接続環境によっては、映像、音声が不安定になる場合があります。  
アプリ等の操作方法、接続の不具合等につきましては本学では対応いたしかねますので、予めご了承ください。

# 臨床腫瘍薬学特論

2020年6月25日

臨床薬剤学教室

畔蒜 祐一郎  
Kurone Yuichiro

## 【自己紹介】

畔蒜 祐一郎 (くろね ゆういちろう)

5月6日生まれ A型

- 2006年3月 東京薬科大学大学院修士課程修了
- 2006年4月 杏林大学医学部付属病院入職
- 2014年4月 東京薬科大学薬学部博士課程入学
- 2018年3月 東京薬科大学薬学部博士課程修了
- 2020年3月 杏林大学医学部付属病院退職
- 2020年4月 東京薬科大学薬学部臨床薬剤学教室助教着任



## 【自己紹介】

担当業務：血液内科専任薬剤師，緩和ケアチーム担当薬剤師

尊敬している戦国武将：武田信玄公

好きな戦国武将：前田慶次郎

趣味：剣道，料理，バイク

得意技：飛び込み面，片手突き

好きなお寺：龍安寺，祇王寺

好きな食べ物：ごはん（米）

好きなアロマオイル：

フランキンセンス

自分を血球に例えると：好中球

マイブーム：犬，猫の薬物治療



## 【本日の講義内容】

- 血液内科病棟薬剤師業務
- 深在性真菌症について
- 悪性リンパ腫について
- 症例検討

## 【本日の講義内容】

血液内科病棟薬剤師業務

深在性真菌症について

悪性リンパ腫について

症例検討

## 【血液内科病棟薬剤師の業務内容】

- 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
- 緩和ケアチーム担当薬剤師業務

## 【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）

## 【血液内科領域の疾患】

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etc）

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）

悪性リンパ腫（ホジキン：HL、非ホジキン：NHL）

杏林大学医学部附属病院  
血液内科病棟  
第3病棟3階（3-3）

病床数：44床

大部屋：10室（4床／室）  
（うち2室：無菌室（陽圧室））

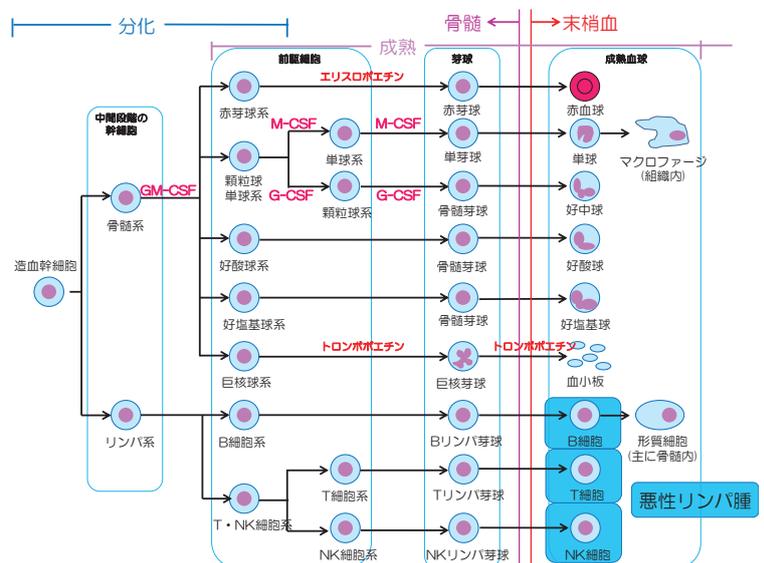
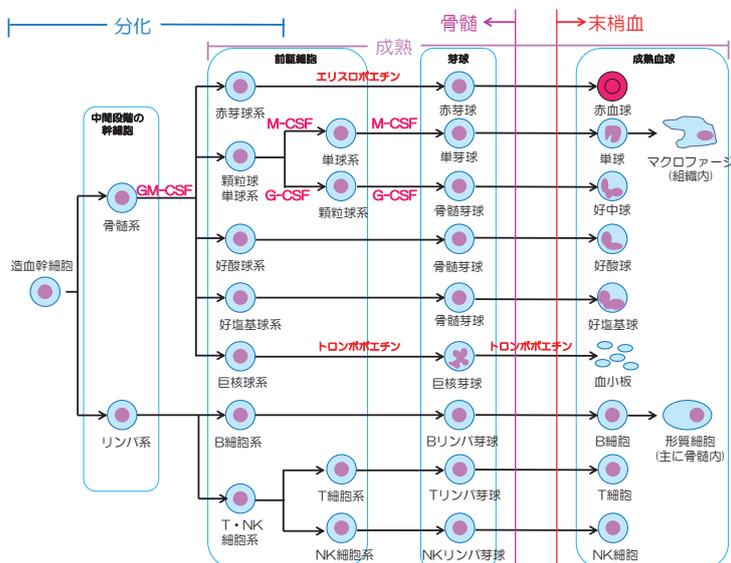
個室：4室

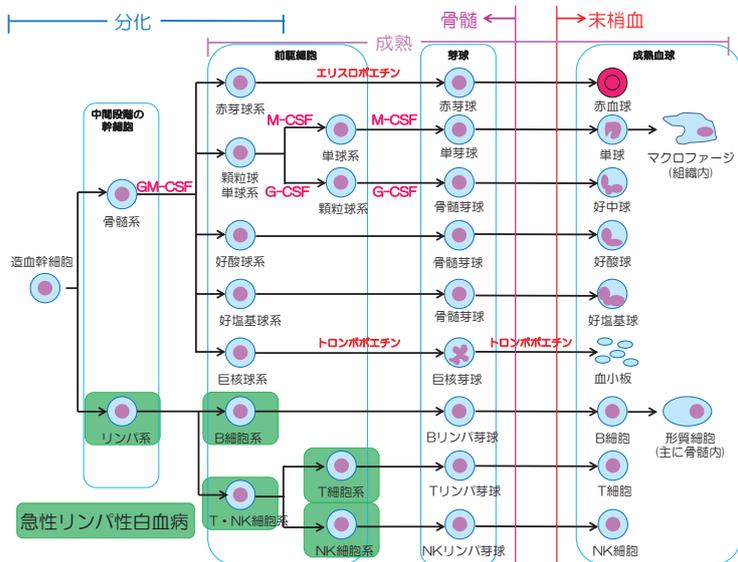
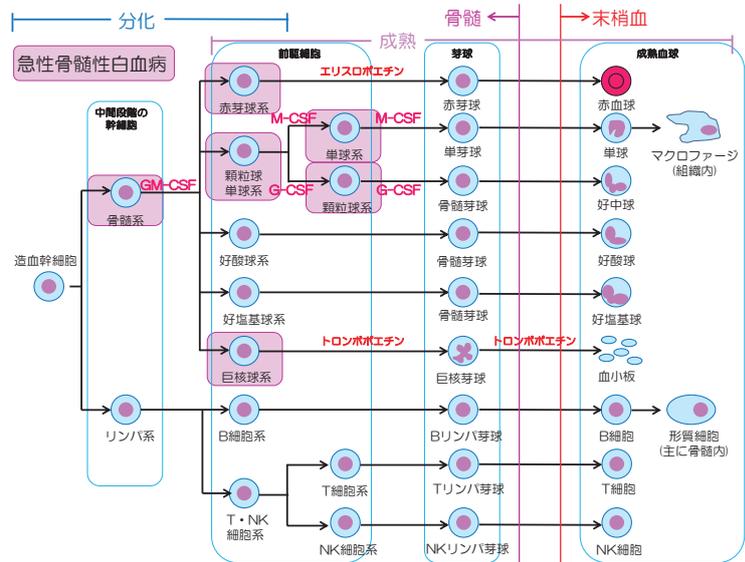
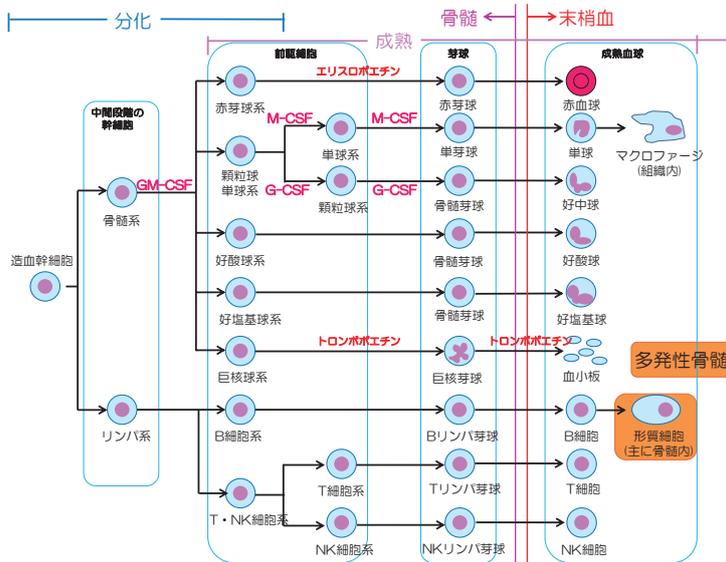
風呂：2室  
（ユニットバス、リフトバス）

デイルーム：1室



## 【血球の分化・成熟と造血器腫瘍】





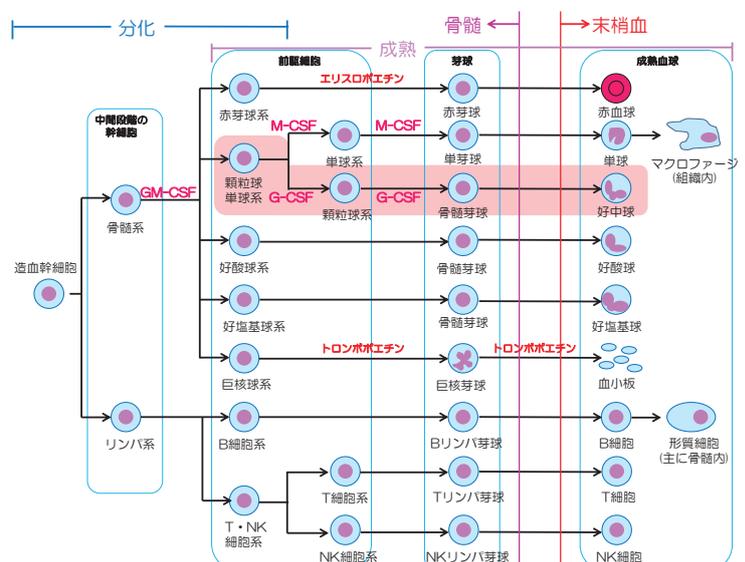
### 発熱性好中球減少症：FN (febrile neutropenia)

- ①好中球数が500/ $\mu$ L未満、または1000/ $\mu$ L未満で48時間以内に500/ $\mu$ L未満に減少すると予測される状態で、かつ、
- ②腋窩温37.5 $^{\circ}$ C以上(口腔内温38 $^{\circ}$ 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%

### 【主な造血因子】

	造血作用	産生する細胞
エリスロポエチン (EPO)	赤芽球系細胞の分化・増殖促進	腎尿管周囲の間質細胞
トロンボポエチン (TPO)	巨核球系細胞の分化・増殖促進	肝細胞
顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)	骨髄系前駆細胞から赤芽球系・顆粒球単球系・好酸球系・好塩基球系・巨核球系前駆細胞への分化・増殖促進	T細胞、マクロファージ等
顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)	好中球系細胞の分化・増殖促進	単球、骨髄ストロマ細胞等
マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)	単球・マクロファージ系細胞の分化・増殖促進	単球、骨髄ストロマ細胞等



G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)

副作用

腰痛, 関節痛



骨痛

PEGフィルグラスチム (シーラスタ)

フィルグラスチムのN末端にポリエチレングリコール (PEG) を共有結合させた修飾タンパク質  
PEG修飾により血中半減期が延長している

がん化学療法剤投与終了後の翌日以降,  
化学療法1サイクルあたり1回皮下投与する

【深在性真菌症】

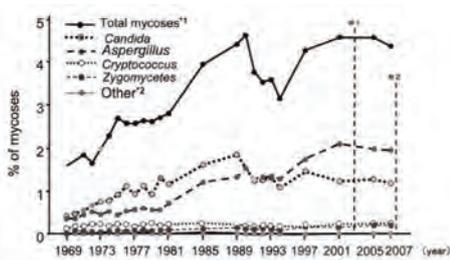
Annual trends of mycoses in Japan

Immunosuppressant  
Steroid  
Anticancer agent



Immunocompromised host ↑↑

Opportunistic infection



Changes in the rate of mycoses among total autopsy cases  
Ref) Kume H et al., Med Mycol J 52,117-27 (2011)

Case-fatality rates for patients with aspergillosis

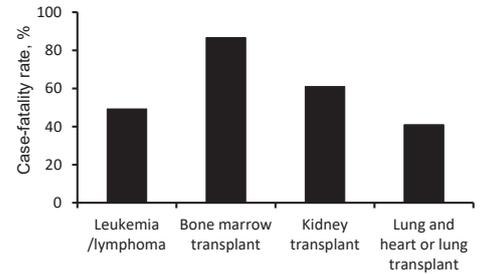
Immunosuppressant  
Steroid  
Anticancer agent



Immunocompromised host ↑↑

Opportunistic infection

aspergillosis

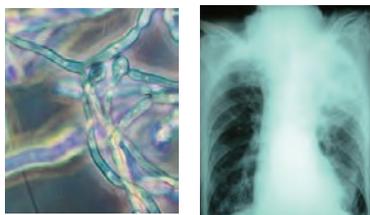


Ref) Swu-Jane Lin., et al., Clinical Infectious Diseases., 32, 358-366 (2001)

Aspergillus spp.

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

invasive aspergillosis



【アゾール系抗真菌薬】

真菌の細胞膜構成成分であるエルゴステロールの合成を阻害して抗真菌作用を発揮する  
経口剤と注射剤があり, 外来でも処方可能  
CYP阻害作用がある為, 相互作用に注意

ポリコナゾール

経口剤 (吸収率ほぼ100%), 注射剤  
肝機能の確認, 血中濃度の確認 (TDM対象)  
有効真菌種: Aspergillus 属  
Candida 属, Cryptococcus 属

羞明, 霧視等の視覚障害の発現に注意

## 【アゾール系抗真菌薬】

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  
 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】

真菌の細胞膜構成成分であるエルゴステロールに結合して細胞膜を破壊し抗真菌作用を発揮する

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

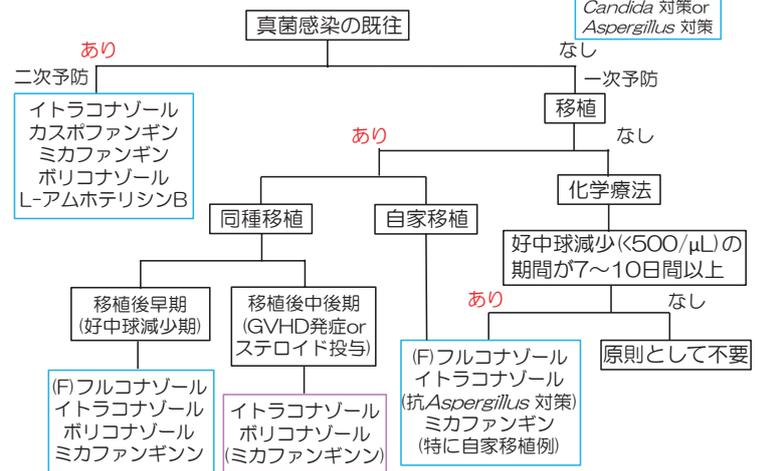
## 【キャンディン系抗真菌薬】

真菌の細胞壁構成成分である $\beta$ -1,3-glucanの合成酵素を阻害して抗真菌作用を発揮する

ミカファンギン, カスポファンギン

注射剤  
 安全性が高い  
 腎機能・肝機能低下時でも減量不要  
 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

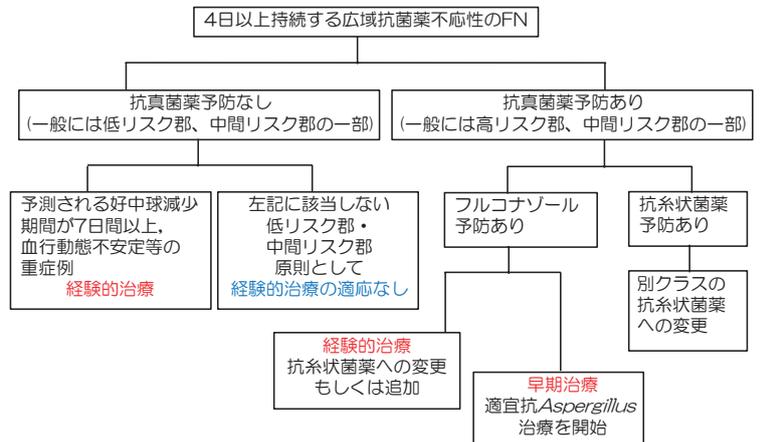
## 【深在性真菌症に対する治療】

**経験的治療** → 広域抗真菌薬不応の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** → 広域抗真菌薬不応のFNに対し, 深在性真菌症を示唆する検査所見 (抗原(+),  $\beta$ -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

- ポリコナゾール 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

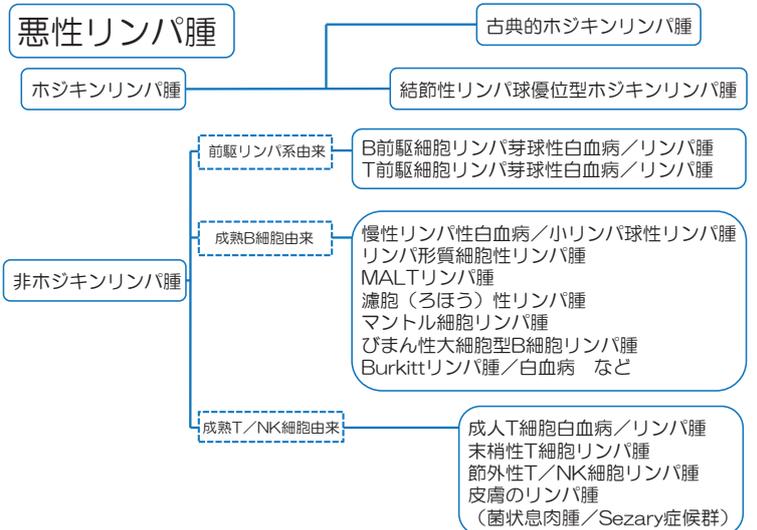
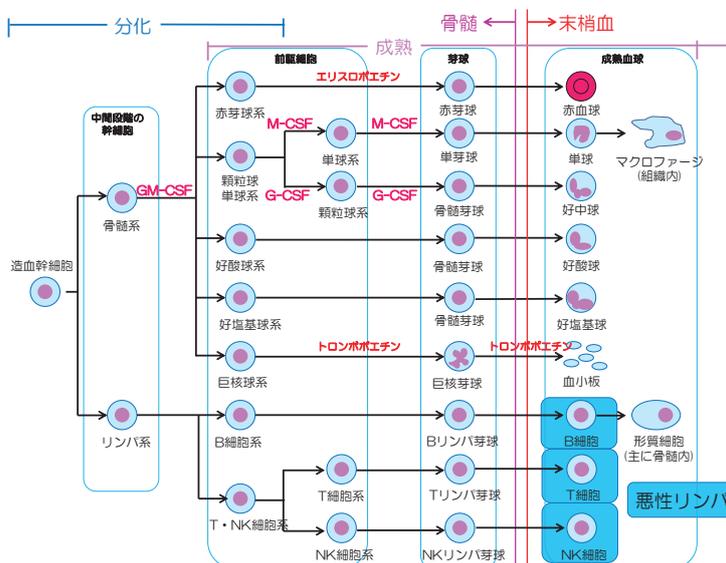
- ポリコナゾール 4mg/kg/回 (loading dose: 初日のみ6mg/kg/回) 1日2回点滴静注
- 代替薬: L-アムホテリシンB 2.5~5mg/kg/回 1日1回点滴静注

### 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)

# 【本日の講義内容】

- 血液内科病棟薬剤師業務
- 深在性真菌症について
- 悪性リンパ腫について
- 症例検討



## 悪性リンパ腫 と リンパ性白血病 の違い

### 悪性リンパ腫

腫瘍細胞がリンパ節などのリンパ組織や皮膚などのリンパ節外の臓器にとどまり、そこで増殖し、腫瘍などの病変を形成する。

### リンパ性白血病

増殖した腫瘍細胞が腫瘍を形成せず、末梢血や骨髄中で認められる。

## 悪性リンパ腫の身体症状

### 発熱

38℃以上で他に原因が認められないもの

### 盗汗（とうかん）

下着や寝具を取り替えるほど大量の寝汗

### 体重減少

半年で10%以上の減少

### リンパ節腫脹

無痛性、弾性硬、可動性、連続進展性

## B症状

## ホジキンリンパ腫

リンパ系腫瘍のひとつであり、ホジキン細胞やリード・スタンバーグ細胞などの特徴的な細胞が出現する為、他のリンパ系腫瘍（非ホジキンリンパ腫）と区別される。頸部リンパ節、縦隔リンパ節に好発する（頸部＞縦隔＞腋窩）。無痛性の頸部リンパ節腫脹で発症することが最も多い。隣接するリンパ節領域へ連続性に進展することが多い。遠隔したリンパ節への進展は少ない。骨髄への浸潤の頻度も低い。全悪性リンパ腫の5～10%を占める。B症状を呈することがある。

好発年齢は20代、60代の二峰性であり、予後は比較的良好で、白血化する頻度は低い。5年生存率は70～80%以上であり、非ホジキンリンパ腫より高率。

化学療法は「ABVD療法」を行い、治療抵抗性や再発時は造血幹細胞移植を検討。ABVD療法

A：アドリマイシン（ドキシソルピシン） B：プレオマイシン  
V：ビンブラスチン D：ダカルバジン

## 悪性リンパ腫の白血化

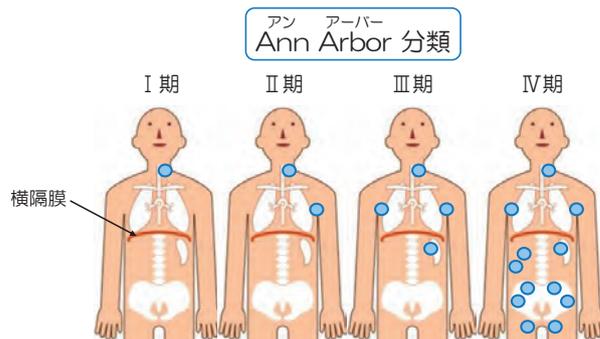
リンパ節などで初発した悪性リンパ腫の細胞増殖が盛んになり、増殖した腫瘍細胞が初発部位から末梢血中に流入すること

初発部位（リンパ節など）

骨髄に浸潤し、増殖

末梢血中出现

## 悪性リンパ腫の病期分類



I 期：リンパ節腫脹が1つの領域にとどまっているもの  
II 期：横隔膜を挟んで片側のみ（上下どちらか）で、リンパ節腫脹が2領域以上あるもの  
III 期：横隔膜を挟んで両側でリンパ節腫脹が2領域以上あるもの  
IV 期：リンパ節以外の臓器に病変があるもの、骨髄浸潤があるもの

## 非ホジキンリンパ腫

腫瘍をつくりやすいタイプのリンパ系腫瘍の中でホジキンリンパ腫以外のもの。約半数が無痛性のリンパ節腫脹で、残りの約半数が節外性病変で発症する。病変は必ずしも連続することなく進展する。B症状を呈することがある。

IPI（国際予後指標）の予後因子（非ホジキンリンパ腫の予後を推定する指標）→該当項目が多いほど予後不良

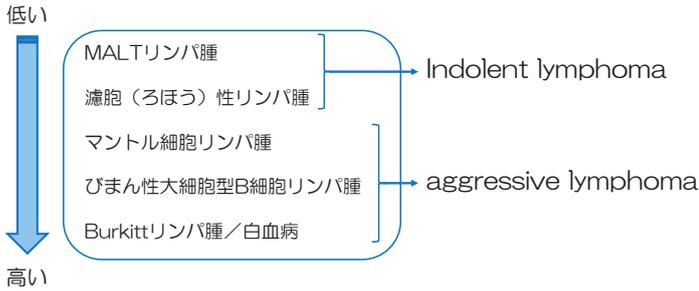
- 年齢＞60歳以上
- 病期≧Ⅲ期（Ann Arbor分類）
- Performance Status（PS）≧2
- LDH＞正常上限
- 節外病変≧2個

Performance Status（PS）とは  
全身状態の指標の一つ、日常生活の制限の程度を示す

- 0：まったく問題なく行動できる  
1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で軽作業や座っての作業はできる（例、軽い家事、事務作業）  
2：歩行可能で自分の身のまわりのことはできるが作業はできない、日中の50%以上はベッド外で過ごす  
3：限られた自分の身のまわりのことしかできない、日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす  
4：まったく動けず、自分の身のまわりのこともまったくできない、完全にベッドか椅子で過ごす

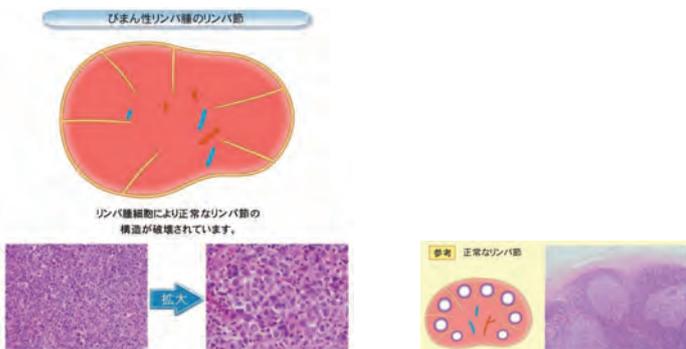
## 非ホジキンリンパ腫

### 悪性度



## 非ホジキンリンパ腫

### びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）



## 非ホジキンリンパ腫

### びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）

全悪性リンパ腫の約33%を占める最も頻度の高い病型。60歳代を中心とした中高年層に多い。男性にわずかに多い。約1/3の症例でB症状を示す。

初発部位：50%はリンパ節、50%は節外性（あらゆる解剖学的部位に発生する、消化管が多い）

約半数の症例で血清LDH値が正常値を超える。病変は月単位で増大し、アグレッシブリンパ腫と呼ばれる。5年生存率は46%。5年無進行生存率は41%。

## 非ホジキンリンパ腫

### 濾胞（ろほう）性リンパ腫（FL）

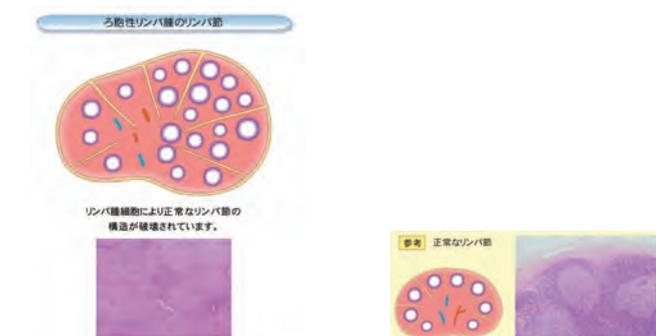
全悪性リンパ腫の約10~20%を占める病型。無痛性のリンパ節腫脹が特徴的。B症状を示すことは少ない。

初発部位：ほとんどがリンパ節

診断時に病期が進展していることがあり、逆に自然退縮することもある。経過中にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）に移行することもある。化学療法に対する反応性は良好だが、完治は困難で、再発、再燃しやすい。

## 非ホジキンリンパ腫

### 濾胞（ろほう）性リンパ腫（FL）



## 非ホジキンリンパ腫

### MALTリンパ腫

消化管などの節外臓器、特に胃に多い。発症には*Helicobacter pylori*感染、自己免疫疾患等が関与する。*H. pylori*感染による胃MALTリンパ腫は除菌療法により半数以上が治癒する。

### 成人T細胞白血病／リンパ腫

レトロウイルスのHTLV-1（human T-cell leukemia virus type 1）感染により起こるT細胞腫瘍。中年以降に発症する。HTLV-1の主な感染経路は、母乳、性交渉、輸血。母乳、精液、血液に含まれる感染リンパ球と非感染者のリンパ球が直接接触することで感染が成立。わが国のHTLV-1キャリアーの分布は沖縄、九州、四国に多い。HTLV-1キャリアーのうち、発症率は1~5%。感染から発症までは30~50年かかる。

## 非ホジキンリンパ腫

### 治療

#### R-CHOP療法

R: リツキシマブ (Rituximab)  
 C: シクロホスファミド (Cyclophosphamide)  
 H: ドキソルビシン (Hydroxy doxorubicin)  
 O: ピンクリスチン (市販名: Oncovin)  
 P: プレドニゾン (Prednisolone)

### リツキシマブ

抗CD20モノクローナル抗体 (分子標的薬)  
 →CD20陽性のB細胞リンパ腫に適応がある

CD20に結合し、抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC) や補体依存性細胞傷害作用 (CDC) を活性化し、腫瘍細胞を溶解させたり、アポトーシスへ導く

抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用 (ADCC)  
 →抗原抗体反応が活性化され、マクロファージやNK細胞が腫瘍細胞を攻撃する

補体依存性細胞傷害作用 (CDC)  
 →補体の古典的経路が活性化され、補体が腫瘍細胞を攻撃する

## 細胞表面マーカー

細胞表面マーカー: 細胞の表面に存在する特異的なマーカー (抗原) のこと  
 国際統一名で決められており、CD番号で表記される  
 CD (cluster of differentiation)

リンパ球 (B, T, NKなど) は光学顕微鏡等による見た目では区別できないが、細胞表面マーカーで判別できる

造血器腫瘍の診断では、細胞表面マーカーを用いて腫瘍細胞の起源を判別できる

白血球	マーカー			
B細胞	CD10	CD19	CD20	CD22
T細胞全般	CD2	CD3	CD5	CD7
ヘルパーT細胞	CD4			
キラーT細胞	CD8			
NK細胞	CD16	CD56		
顆粒球	CD13	CD33		
単球	CD14			
マクロファージ	CD68	CD163		
ランゲルハンス細胞	CD1a			
巨核球	CD41	CD42	CD61	
造血幹細胞	CD34			

## 非ホジキンリンパ腫

### R-CHOP療法施行時の注意点

#### リツキシマブ

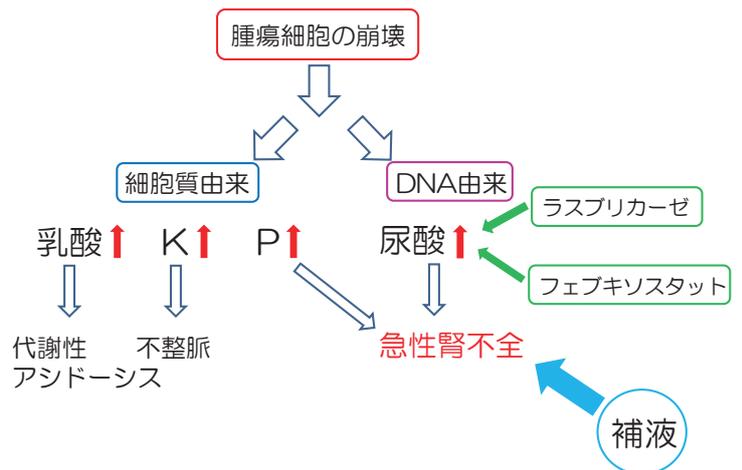
投与量: 375mg/m<sup>2</sup>

インフュージョンリアクション予防の為、  
 投与開始前にアセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンを内服する

インフュージョンリアクション発現時はリツキシマブの投与を一時中断し、  
 ヒドロコルチゾン等のステロイドを点滴静注する  
 症状改善後にリツキシマブを再開する

腫瘍量の多い患者では、腫瘍崩壊症候群の発現に注意する

## 腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome, TLS)



### ピンクリスチン

投与量: 1.4mg/m<sup>2</sup> (MAX2.0mg/body)

末梢神経障害の発現に注意する  
 発現時は**フレガバリン**、**デュロキセチン**等の投与を検討する  
 末梢神経障害の増悪により、日常生活に支障をきたす場合は、  
 ピンクリスチンの減量 (程度によっては中止) を検討する

### ドキソルビシン

投与量: 50mg/m<sup>2</sup>

尿が赤色になることがある

壊死性抗癌剤である為、血管外漏出に注意する  
 血管外漏出時は、漏出した薬液をできるだけ**吸引しながら抜針**する  
 漏出部位を取り囲むようにして**ステロイドの局所注射**を行う  
**テクスラソキサ**の点滴静注を行う (3日間)

**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>を超えないように注意する)

### シクロホスファミド

投与量: 750mg/m<sup>2</sup>

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  
 大量投与時には出血性膀胱炎の予防としてメスナの投与を行う

### プレドニゾン

投与量: 100mg/body

内服または点滴静注で投与可能  
 (内服の場合は錠剤をカプセルに詰める)

副作用として、  
 高血糖、高血圧、不眠、吃逆 (しゃっくり)、胃潰瘍、  
 ムーンフェイス、骨粗しょう症等がある

既往歴に糖尿病がある患者の場合は血糖コントロールに注意する  
 (→インスリンのスライディングスケールなどで対応する)

## 治癒効果判定基準

**完全寛解 (complete response, CR)** : 以下のすべてを満たす

- ①腫瘍による自覚症状・腫瘍による検査値異常が正常化
- ②節外性病変が画像上消失 (肝・脾などの腫大が消失)
- ③すべてのLN病変が正常化 : > 1.5cmのものが1.5cm以下に縮小、1.0cm < 長径 ≤ 1.5cmのものは1.0cm以下に縮小
- ④骨髄湿潤の消失

**不確定完全寛解 (Complete Response/unconfirmed, CRu)** : 上記①②の両者と、下記①②のいずれかを満たす

- ①評価可能病変 (大きいものから6個) の長径×直交する径の総和 (SPD) が75%以上縮小
- ②骨髄生検で、リンパ集簇の増加がみられる明らかな湿潤とはいえない

**部分寛解 (partial response, PR)** : 以下のすべてを満たす

- ①評価可能病変 (大きいものから6個) 長径×直交する径の総和 (SPD) が50%以上縮小
- ②評価可能病変以外の病変 (臓器湿潤など) の増大がない
- ③腫瘍による自覚症状・腫瘍による検査値異常が正常化
- ④骨髄湿潤の有無は問わない

**安定 (stable disease, SD)** : PDではないが、PR未満の場合

## 治癒効果判定基準

**進行 (progressive disease PD)** : CR, CRuに到達することなく、以下のいずれかを満たす場合

- ①新病変の出現
- ②標的病変のSPDが最少SPDから50%以上増大
- ③節外性病変 (臓器への湿潤など) の明らかな増大
- ④腫瘍関連の自覚症状の明らかな増悪
- ⑤腫瘍関連の検査値異常の明らかな増悪

**再燃** : CRあるいはCRu到達後に以下にいずれかを満たす場合

- ①新病変の出現
- ②画像上消失していた節外性病変の再出現
- ③正常化していたLNの長径が最小時より50%以上増大
- ④評価可能病変のSPDが最小のSPDのSPDから50%以上増大
- ⑤肝・脾・腎腫大の再出現
- ⑥消失していた腫瘍関連自覚症状の再出現
- ⑦正常化していた検査値異常の再出現

## 非ホジキンリンパ腫

## R-CHOP療法の実行時の注意点

- : 投与日
- : 非投与日
- 開始日 : 6/3
- 休薬完了日 : 6/23

自覚できる副作用と自覚できない副作用

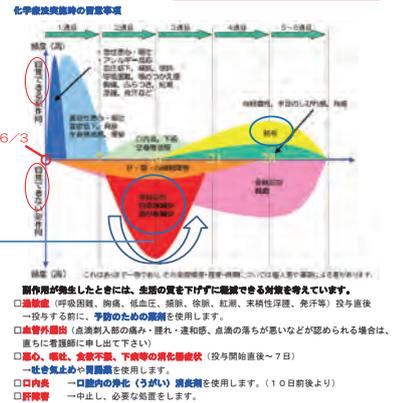
- 各副作用の発現時期
- 急性嘔吐と遅発性嘔吐
- 骨髄抑制の発現時期
- 脱毛の発現時期

Nadir

発現が予測される時系列順に説明する

**[R-CHOP療法]**

薬剤名	投与方法	1週目	2週目	3週目
リツキシマブ	点滴療法	●○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
シクロホスファミド	点滴療法 1.5時間	●○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
ドキシゾリン	点滴療法 30分	●○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
ビンクリスチン	点滴療法 30分	●○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
プレドニゾン	内服または点滴療法	●●●●●	○○○○○○○	○○○○○○○



### 骨髄抑制への対応

14日前後に最も白血球が低下するので、手洗い、うがい、マスクの着用等の「感染症対策」を行う

38℃以上の発熱等の感染症症状が現れた場合は抗生物質 (シロフロキサシン等) を内服する (遠隔処方でも可)

- 白血球の減少** (投与後7〜14日後より発現、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**白血球の増進を促す薬 (G-CSF製剤)** や発熱が認められた場合等、**抗生物質**を投与します。  
 38℃以上の発熱が認められた場合は、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日後より発現、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・血便などが認められた場合は、医師に相談してください。
- 脱毛** →投与を中止することで、元に戻ります。(投与後14日以降)

- 【リツキシマブ】  
 □**インフルエンザ・リアクション** 発熱・悪寒・頭痛・発疹・全身倦怠感など ※発熱予防として**アセトアミノフェン**、**レスタミン**を使用します。

- 【ビンクリスチン】  
 □**末梢神経障害・筋痛 (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。  
 □**便秘** →投与量・投与回数に依存して出現しやすくなります。  
 □**悪心・嘔吐・食欲不振** →**下痢**などを使用します。(投与後3〜10日前後より)

- 【ドキシゾリン】  
 □**心臓病** →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) 頻脈・労作時呼吸困難・下肢の浮腫みなどが認められた場合は、医師に相談してください。

- 【シクロホスファミド】  
 □**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、排尿痛や残尿感などの症状が起こります。

- 【プレドニゾン】  
 □**高血糖** □**鼻出血** □**ムーンフェイス** □**骨髄抑制** □**胃腸障害** □**しゃっくり** □**不眠**

### 脱毛への対応

治療終了後に発毛する

ウィッグ等で対処できる  
 脱毛時の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るが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

### [R-CHOP療法] 投与スケジュール

〇〇 △△ 様

投与日時	点滴時間	投与薬剤	薬効	
1日目 6月3日	10:00-	リツキシマブ 終了まで	生理食塩液 500ml	水分、電解質を補う点滴です。
	11:00-	約4〜5時間程度	生理食塩液 全量675ml + <b>リツキシマブ 675 mg</b>	抗がん剤の点滴です。(分子標的薬)
2日目 6月4日	10:00-	シクロホスファミド 終了まで	ソルデム3A 500ml	水分、電解質を補う点滴です。
	11:00-11:30	30分	生理食塩液 100ml + グラネセロン 3mg	吐き気を予防する点滴です。
	11:30	5〜10分	生理食塩液 50ml + <b>ビンクリスチン 2.0 mg</b>	抗がん剤の点滴です。
	11:30-12:00	30分	生理食塩液 100ml + <b>ドキシゾリン 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	1.5時間	生理食塩液 250ml + <b>シクロホスファミド 1350 mg</b>	抗がん剤の点滴です。

## 化学療法の施行期間に併用する内服薬

### 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

### アシクロビル

抗ヘルペスウイルス薬  
 带状疱疹の予防目的で内服する

### 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  
 副作用の血球減少等が現れた場合は中止し、アトバコン内服への変更、  
 または、ペンタミジン吸入への変更を行う

## 症例1-1

80歳女性  
 既往歴なし

3か月前から両頸部の腫瘍を自覚も日常生活に支障なく放置。  
 本日夜、自転車で買い物に出かけたところ路上で意識消失し、  
 当院に救急搬送。  
 対応した救命救急科の医師が頸部腫瘍について耳鼻咽喉科に  
 コンサルトし、針生検による細胞診施行。  
 非ホジキンリンパ腫の診断。  
 血液内科に転科転床となる。  
 両頸部腫瘍による気管支の圧迫による窒息あり、経口气管挿管施行。

血液内科担当医は早急にR-CHOP療法を施行する方針です  
 血液内科病棟担当薬剤師として当患者の治療に介入する時、  
 担当医師、担当看護師に対してどのような提言を行いますか？

## 【本日の講義内容】

- 血液内科病棟薬剤師業務
- 深在性真菌症について
- 悪性リンパ腫について
- 症例検討

### 本症例の注意すべきポイント

高齢なのでCHOPは70%doseへ減量  
 (リツキシマブは減量しない)  
 Pは内服できないので点滴静注

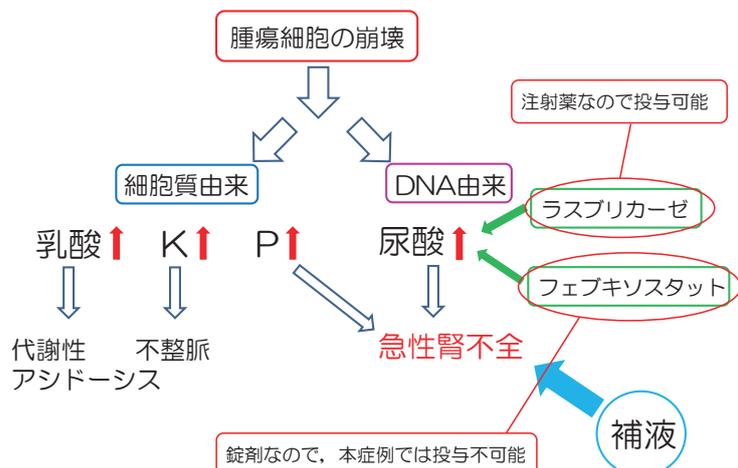
80歳女性  
 既往歴なし

CD20陽性であることが確認されてから  
 リツキシマブを投与

3か月前から両頸部の腫瘍を自覚も日常生活に支障なく放置。  
 本日夜、自転車で買い物に出かけたところ路上で意識消失し、  
 当院に救急搬送。  
 対応した救命救急科の医師が頸部腫瘍について耳鼻咽喉科に  
 コンサルトし、針生検による細胞診施行。  
 非ホジキンリンパ腫の診断。  
 血液内科に転科転床となる。  
 両頸部腫瘍による気管支の圧迫による窒息あり、経口气管挿管施行。

呼吸困難になるほどの圧迫→腫瘍量が多い→腫瘍崩壊症候群に注意  
 気管挿管されているので内服は不可能

## 腫瘍崩壊症候群 (Tumor Lysis Syndrome, TLS)



## 腫瘍崩壊症候群対策

患者の腫瘍量、尿酸値を確認して、  
 フェブキシスタット、ラスブリカーゼ等の投与を検討する

「R→CHOP」の順で投与すると腫瘍崩壊症候群が起りやすいので、  
 「CHOP→R」の順で投与する (この場合、1日目にCHOP、5~8日目にR)

補液をする (2L以上/day)

## ラスプリカーゼ投与時の注意点

ラスプリカーゼを投与している患者の血中尿酸値を測定する場合、採血後の採血管内の血液においてもラスプリカーゼが尿酸を分解する為、血中尿酸値が「0」となることがある。

ラスリテックの添付文書「用法及び用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」より、  
本剤の投与例に抗ラスプリカーゼ抗体（中和抗体）が発現したとの報告や、海外試験において、抗ラスプリカーゼ抗体陽性の患者に本剤を投与した後、重篤なアレルギー症状が発現したとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、本剤の治療歴がないことを確認して使用すること。

## 症例1-2

80歳女性  
既往歴なし

上記症例においてCHOP-R療法施行後、頸部腫瘍は消退し呼吸状態は改善、意識障害も回復した

2コース目のR-CHOP療法を施行後、化学療法day2～8にかけて悪心嘔吐が認められた  
両手先の違和感・しびれが発現した  
化学療法day2～6にかけて吃逆と不眠の訴えあり

血液内科病棟担当薬剤師として当患者の上記症状、訴えについて担当医師、担当看護師に対してどのような提言を行いますか？

## 本症例の注意すべきポイント

制吐剤の変更、追加を検討する

80歳女性  
既往歴なし

上記症例においてCHOP-R療法施行後、頸部腫瘍は消退し呼吸状態は改善、意識障害も回復した

2コース目のR-CHOP療法を施行後、化学療法day2～8にかけて悪心嘔吐が認められた  
両手先の違和感・しびれが発現した  
化学療法day2～6にかけて吃逆と不眠の訴えあり

CHOP-R療法が著効

吃逆、不眠に対する処方を検討する

末梢神経障害に対する処方を検討する

## 制吐剤の変更、追加を検討する

1, 2コース目はCHOP投与前  
グラニセトロン3mg+生食100mL点滴静注

3コース目はCHOP投与前  
グラニセトロン3mg+生食100mL 点滴静注  
+  
アプレピタント（125mg） 1CP分1 朝  
（day2, 抗がん剤開始1～1.5時間前に内服）  
アプレピタント（80mg） 1CP分1 朝  
（day3～4（最大day6まで））

改善なければ、  
4コース目はCHOP投与前  
グラニセトロン3mg → パロセトロン0.75mg へ変更

## 末梢神経障害対策

日常生活に支障をきたす程のしびれがある場合、プレガバリンまたはデュロキセチンの内服開始を検討する

### プレガバリン

腎排泄である為、腎機能低下時は減量する  
1日2回内服であるが、眠気やふらつきが現れる場合がある為、「1日1回就寝前」で開始後、症状に合わせて適宜漸増可能

### デュロキセチン

1日1回（朝）内服のSNRIで抗うつ薬としても用いられる  
プレガバリンと併用可能

## 吃逆と不眠対策

吃逆も不眠もプレドニゾンによる副作用である  
プレドニゾン内服終了後に改善する

### 吃逆対策

1日中継続的に吃逆がある場合や、吃逆で夜眠れない場合  
クロルプロマジン錠（12.5mg） 1回1錠 吃逆時  
（高用量では傾眠等が現れるので注意）

### 不眠対策

寝つきが悪い場合（入眠障害）  
ゾルピデム錠（5mg） 1回1錠 不眠時

夜中に何度も目が覚める場合（中途覚醒）  
ニトラゼパム錠（5mg） 1回1錠 不眠時

## 症例1-3

80歳女性  
既往歴なし

上記症例において、R-CHOP療法3コース目以降は、悪心、嘔吐、末梢神経障害、吃逆、不眠は改善した  
5コース目施行後自宅退院

day12に38℃以上の発熱あり血液内科外来受診し、FNの診断で  
レボフロキサシン（500mg）1錠分1 7日分処方、  
フィルグラスチム注射液75mg 皮下注射し、帰宅

5コース目day14に当患者より血液内科担当薬剤師へ外線あり  
「昨日から身体の節々がとても痛いのですがどうしたらいいですか？  
熱は下がって今は36.5℃です」

血液内科病棟担当薬剤師として当患者の上記症状、訴えに対して  
どのように対応しますか？

## 本症例の注意すべきポイント

発熱性好中球減少症：FN（febrile neutropenia）

day12に38℃以上の発熱あり血液内科外来受診し、FNの診断で  
レボフロキサシン（500mg）1錠分1 7日分処方、  
フィルグラスチム注射液75mg 皮下注射し、帰宅

5コース目day14に当患者より血液内科担当薬剤師へ外線あり  
「昨日から身体の節々がとても痛いのですがどうしたらいいですか？  
熱は下がって今は36.5℃です」

G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）

御清聴ありがとうございました

臨床薬理学教室

畔蒜 祐一郎  
Kurone Yuichiro

# 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)

平田 尚人 ~自己紹介~

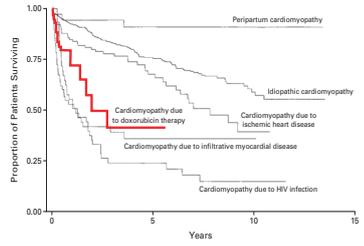
- A 昭和46年 神戸川崎川崎出身
- A 平成16年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成17年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成18年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成19年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成20年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成21年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成22年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成23年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成24年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成25年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成26年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成27年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成28年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成29年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 平成30年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和元年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和2年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和3年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和4年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和5年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和6年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和7年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和8年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和9年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和10年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和11年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和12年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和13年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和14年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和15年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和16年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和17年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和18年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和19年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和20年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和21年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和22年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和23年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和24年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和25年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和26年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和27年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和28年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和29年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和30年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和31年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和32年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和33年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和34年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和35年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和36年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和37年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和38年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和39年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和40年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和41年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和42年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和43年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和44年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和45年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和46年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和47年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和48年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和49年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和50年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和51年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和52年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和53年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和54年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和55年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和56年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和57年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和58年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和59年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和60年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和61年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和62年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和63年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和64年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和65年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和66年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和67年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和68年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和69年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和70年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和71年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和72年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和73年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和74年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和75年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和76年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和77年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和78年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和79年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和80年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和81年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和82年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和83年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和84年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和85年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和86年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和87年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和88年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和89年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和90年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和91年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和92年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和93年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和94年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和95年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和96年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和97年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和98年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和99年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)
- A 令和100年 東京医科大学大学院修了(がん化学療法学)



東京薬科大学 薬学部  
臨床薬剤学教室  
平田 尚人

## Cardio-Oncologyの重要性

がん治療成績の向上  
がん患者の生命予後の延伸  
Anthracycline (AC) 系抗悪性腫瘍薬は慢性心毒性  
がんは治療しても薬剤性心筋障害は生命予後不良  
がん治療の合併症としての心血管系イベント  
↓  
Cardio-Oncology



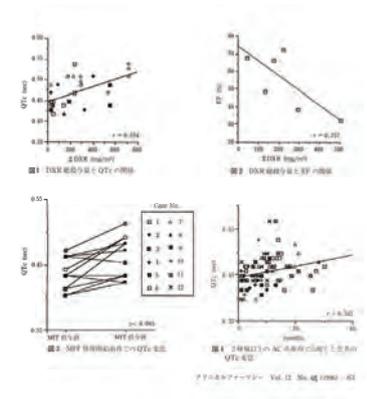
Felker GM et al. N Engl J Med 2000;342:1077-1084.

## Cardio-Oncology (Onco-Cardiology)

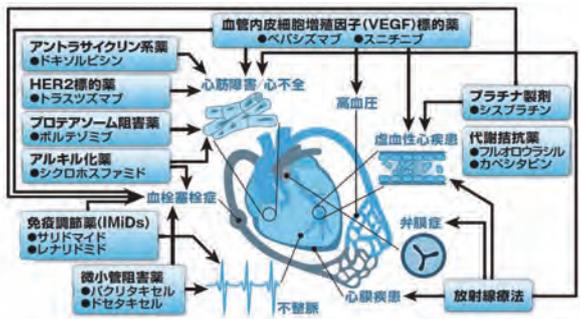
海外では早くから、腫瘍循環器学の必要性が認知

- ESC 欧州心臓病学会 (ESC)
  - ASCO 米国臨床腫瘍学会 (ASCO)
  - ASE/欧州心血管画像診断学会 (European Association of Cardiovascular Imaging ; EACVI) 等
- 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

日本：2018年 日本腫瘍循環器学会設立



## がん治療に伴う心血管障害



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

## CTCAE v5.0 (日本語版) における心血管系有害事象

Aortic valve disease	大動脈弁炎	Sick sinus syndrome	洞不全症候群
Ayastole	心停止	Sinus bradycardia	窦性徐脈
Atrial fibrillation	心房細動	Sinus tachycardia	窦性頻脈
Atrial flutter	心房 flutter	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	Tricuspid valve disease	三尖弁疾患
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
Cardiac arrest	心臓停止	Ventricular fibrillation	心室細動
Chest pain - cardiac	胸痛 (心臓性)	Ventricular tachycardia	心室性頻脈
Conduction disorder	伝導障害	Cardiac disorders - Other, specify	心臓病、その他
Cyanosis	チアノーゼ	Arterial thromboembolism	動脈血栓性肺塞栓症
Heart failure	心不全	Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
Urine output decreased	尿量減少	Flushing	潮紅
Weight gain	体重増加	Hot flashes	ほてり
Pleural effusion	胸水	Hypertension	高血圧
Pulmonary edema	肺水腫	Hypotension	低血圧
Left ventricular systolic dysfunction	左室収縮能障害	Lymph leakage	リンパ漏
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	Lymphedema	リンパ浮腫
Mobitz (Type) II atrioventricular block	モビッツ2型房室ブロック	Peripheral ischemia	末梢性虚血
Mobitz type I	モビッツ1型	Phlebitis	静脈炎
Myocardial infarction	心筋梗塞	Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎
Myocarditis	心筋炎	Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群
Palpitations	心悸	Thromboembolic event	血栓塞栓症
Paroxysmal atrial tachycardia	発作性心房頻脈	Vasculitis	血管炎
Pericardial effusion	心膜腔貯留	Vascular disorders - Other, specify	血管障害、その他
Pericardial tamponade	心膜タンポナーデ	Pulmonary hypertension	肺動脈高血圧
Pericarditis	心膜炎	Ejection fraction decreased	射出率減少
Pulmonary valve disease	肺動脈弁疾患	Electrocardiogram T wave abnormal	心電図T波異常
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心臓病	QT corrected Interval prolonged	心電図訂正QT延長
Right ventricular dysfunction	右室機能不全	Fibrinogen decreased	フィブリノゲン減少

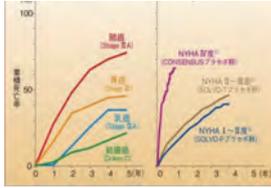
# 心不全

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。』

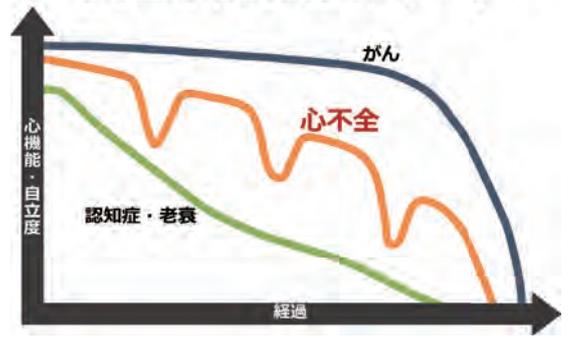
A 虚血性心疾患、心筋症、弁膜症虚血性心疾患、心筋症、弁膜症、不整脈シャント疾患など様々な心疾患の終末像であり一群の病態・症候群の名称

A 米国では成人の1-2%、65歳以上の6-10%に心不全。心不全診断後30-40%は1年以内に死亡し、5年以内に60-70%が死亡。

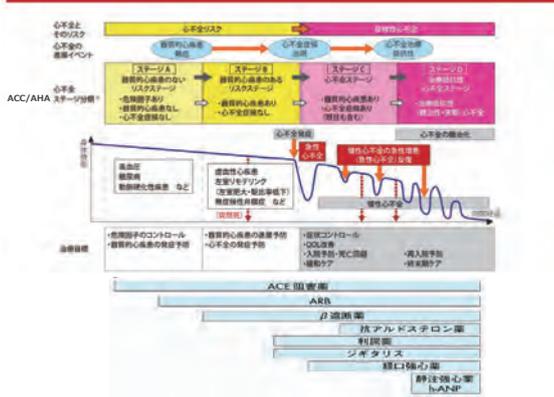


NYHA I Ⅰ度	NYHA II Ⅱ度	NYHA III Ⅲ度	NYHA IV Ⅳ度
<ul style="list-style-type: none"> <li>心疾患はあるが、通常の身体活動では症状なし。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>普通程度の身体活動で、疲労、呼吸困難、などが出現。（通常の身体活動が高程度制限される）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>普通以下の身体活動で、頻回で、頻回出現。（通常の身体活動が高度に制限される）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安静時にも、呼吸困難を示す。（安静時でさえ心不全状態出現）</li> </ul>

## 心不全の病状進行のパターン



急性・慢性心不全診療ガイドライン



## 心筋リモデリング (心肥大と心拡大)

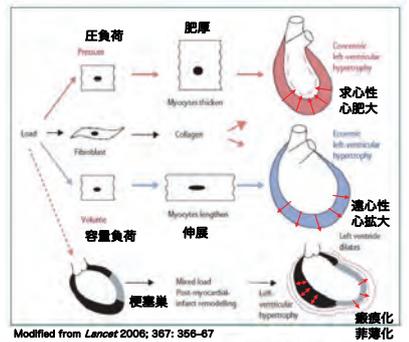
**病的な心筋リモデリング**  
 高血圧、弁膜症、虚血性心疾患などが原因で病的に生理的代償範囲を逸脱した心筋の再構築

**圧負荷=後負荷過剰**：高血圧、大動脈弁狭窄等  
 心筋細胞が壁圧に対抗して肥厚（**求心性心肥大**）

**容量負荷=前負荷過剰**：大動脈弁閉鎖不全、溢水等  
 心筋細胞が容量増加により伸展（**遠心性心拡大**）

**心筋梗塞後**  
 壊死部が線維化（線維化）して伸展、菲薄化と圧負荷による**遠心性拡大**。生存心筋には過剰な負荷（壁圧上昇と過伸展）、生存心筋の仕事量は増加。生存心筋にも統一的に線維化を伴う病的な心肥大（**遠心性または求心性**）が生じる。

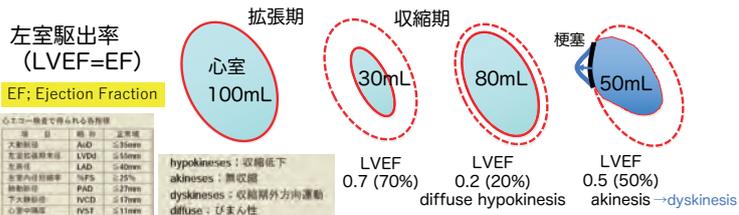
心筋リモデリングの結果として心機能（収縮能または拡張能）は低下する。



Modified from Lancet 2006; 367: 356-67

(肥大) 心室の壁厚が増すこと。心室中心部に向かって肥大すると円形は狭くなる。  
 (拡大) 心室内腔の容積が増加して拡大すること。壁厚は不良・減少・増加さまざまである。

## 心臓超音波検査・心エコー検査

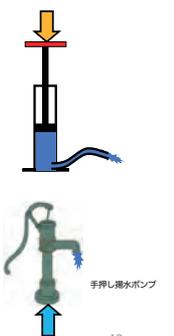


## 心臓のポンプ機能と心不全

① 血液を押し出す（排水ポンプ）能力の低下  
 A 左室収縮能が低下している心不全/HFrEF（レフ）  
 (Heart failure with reduced ejection fraction)

② 血液を吸い上げる（吸水ポンプ）能力の低下  
 A 左室収縮能は保たれている心不全/HFpEF（ペフ）  
 (Heart failure with preserved ejection fraction)  
 心不全全体の 24 ~ 51%を占める

①と②が両方機能する必要がある  
 A 上記の中間 (Heart failure with midrange ejection fraction / HFmrEF)



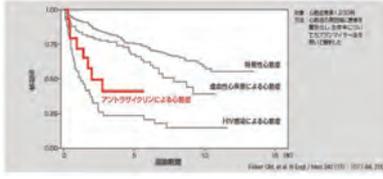
# 心筋症

- A 拡張型心筋症 (DCM)
  - 原因不明の心筋の変性に伴う収縮能力(EF)の低下と心拡大によるポンプ機能の失調
- A 頻拍誘発性心筋症
  - 心拍数が通常の50%増加が6週間以上続いた場合
- A 薬剤誘発性心筋症
  - アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬が代表的



A アントラサイクリン (AC) 系薬剤の重要な有害事象として心毒性があり、特に慢性心毒性はAC系薬剤の累積総投与量と相関しているため、アムルビシンを除く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。

- ① ドキソルビシン (DXR) 500mg/m<sup>2</sup> (対DXR換算比 x1)
- ② アクリルビシン (ACR) 600mg/body
- ③ イダルビシン (IDR) 120mg/m<sup>2</sup>
- ④ エピルビシン (EPI) 900mg/m<sup>2</sup> (対DXR換算比 x1/2)
- ⑤ ダウノルビシン (DNR) 25mg/kg (対DXR換算比 x3/4)
- ⑥ ビラルビシン (THP) 950mg/m<sup>2</sup> (対DXR換算比 x1/2)
- ⑦ ミトキサントロン (MIT) 160mg/m<sup>2</sup> (対DXR換算比 x3)



# 薬剤性左室機能低下の発症率

薬剤名	発症率 (%)
アントラサイクリン	
ドキソルビシン (アクリルビシン)	
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
エピルビシン (>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
アルキル化剤	
シクロホスファミド	7~28
イホスファミド	
<10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
代謝阻害剤	
クロファラビン	27
微小管阻害剤	
ドセタキセル	2.3~13
パクリタキセル	<1

モノクローナル抗体	発症率 (%)
トラスツズマブ	1.7~20.1
ペリツズマブ	1.6~4
ベルツズマブ	0.7~1.2
微小分子シタビネアゼチン系薬剤	
スニチニブ	2.7~19
パゾパニブ	7~11
ゾラフィニブ	4~8
ダサチニブ	2~4
イマチニブメシル酸塩	0.2~2.7
リマチニブ	0.2~1.5
ニロチニブ	1
プロチアゾール系薬剤	
カルフィルゾミブ	11~25
ボリテズミブ	2~5

2019年6月29日更新  
2019年3月29日発行  
日本循環医学会 / 日本がん学会共同ガイドライン  
心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版)  
JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies

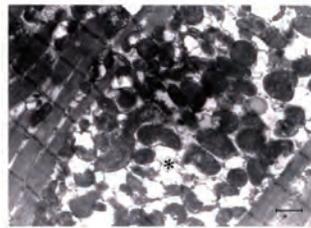
表 42 アントラサイクリン薬剤による心筋症発症の危険因子

- 総投与量
- 女性
- 65歳以上、18歳未満
- 腎不全
- 心臓を介した臓器別治療法の併用および併用薬
- 化学療法中のアルキル化剤、微小管阻害薬、免疫療法
- 心筋症を拡大させる基礎心疾患
- 遺伝性
- 遺伝的要因 (Zamorano JL, et al. 2016<sup>10)</sup>を参考に作成)

# AC系薬剤誘発心筋症

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等に類似構造をもつ抗生物質の総称、細胞周期とは無関係の細胞毒性、抗腫瘍スペクトルが広い、心筋障害は、顕微鏡的に筋原線維の喪失、細胞質空胞化やミトコンドリアの膨張等

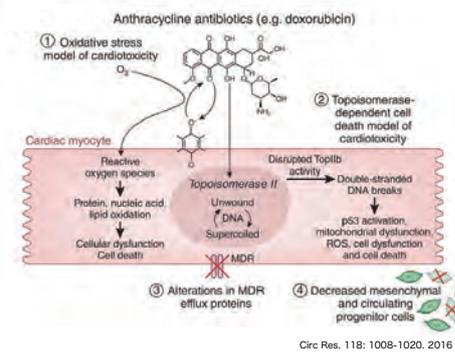
- A 急性/亜急性心毒性 (慢性心筋症の発症とは無関係)
  - 治療後1週間以内の心電図変化 (ST・T波の異常, QRSの電圧低下, QT延長)
  - ドキソルビシンで3.2%, 通常無症候性



J Mol Cell Cardiol 27, 1055-1063. 1995

- A 慢性心毒性
  - 原則的には収縮機能不全 (HFrEF)
  - 治療1年以上の早期発症心毒性
  - 数年でゆっくり進行する晩期発症心毒性
  - 発症すると投与中止後も経時的に増悪
  - 重症化すると治療抵抗性

# AC系薬剤の心筋毒性発現メカニズム



- ① 過剰な活性酸素種 (ROS)・酸化ストレスによる心筋細胞障害。
- ② DNA合成阻害とトポイソメラーゼ2β (Top2β) との反応中間体によるDNA二本鎖の切断とアポトーシスの誘導。
- ③ 多剤耐性 (MDR) 排出タンパク質の変質 (心筋細胞内 anthracyclineレベル上昇)。
- ④ 間葉系原始細胞・幹細胞類 (MPC・CPCs) の減少。

# 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運動の低下(心エコーや核医学)
再投与による影響	心機能障害が再燃し進行する可能性が高く、心不全や死亡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

(文献1より改変)

# 心筋逸脱酵素・心不全マーカー

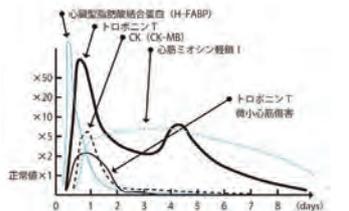


Table 2. Frequently used biomarkers of cardiotoxicity.

Full name	Abbreviation	Clinical relevance when elevated
Natriuretic peptide	NP	Hypertension, high blood volume or pressure
Troponin I, troponin T	TnI, TnT	Myocardial injury or necrosis
Creatine kinase isoenzyme MB	CK-MB	Myocardial injury or necrosis
Myoglobin	Myo	Myocardial injury or necrosis
High sensitive C-reactive protein	hs-CRP	Inflammation
C-reactive protein	CRP	Inflammation and oxidative stress
Myeloperoxidase	MPO	Inflammatory stress
Plasma ferritin	Fer	Increasing ferritin
Red blood cell distribution width	RDW	Red blood cell dysplasia
Red blood cell anisocytosis	RDW	Red blood cell dysplasia
Red blood cell volume	RDW	Red blood cell dysplasia
Red blood cell volume	RDW	Red blood cell dysplasia
Red blood cell volume	RDW	Red blood cell dysplasia
Red blood cell volume	RDW	Red blood cell dysplasia

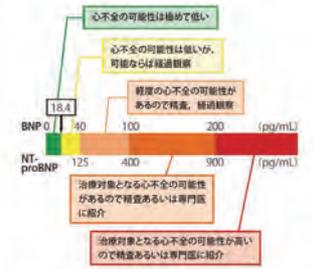
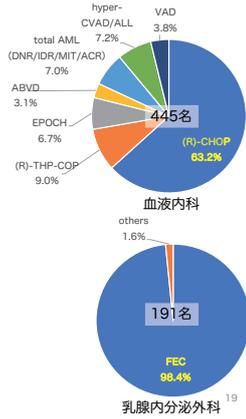


図 6 BNP, NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値

日本循環医学会 / 日本がん学会共同ガイドライン、急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)より

## AC系レジメンの内訳 (2013~2016年長野赤十字病院)

AC系薬剤を含むレジメンを施行した診療科のうち、血液内科と乳腺内分泌外科で96%を占め、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。



## 心筋症発症患者の背景

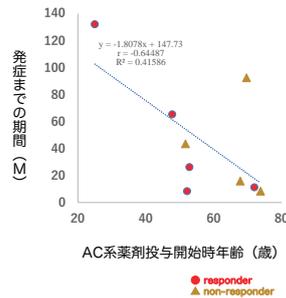
No.	化学療法開始年齢	性別	原疾患	レジメン (施行数)	AC系	AC系換算量 (mg/m <sup>2</sup> )	発症期間 (月)	循環器系 処方	発症前血圧 (mmHg)	発症時血圧 (mmHg)	治療	転帰
1	69.5歳	M	DLBCL	R-THP-COP(6)	THP	156	93	n	≈150/90	35-40%	ACE+βブロッカー+カテコラミン	回復せず
2	51.4歳	F	FL	R-CHOP(8)	DXR	400	44	n	≈140/70	10-20%	ARB	回復せず
3	73.5歳	F	乳癌	FEC(9)	EPI	387	9	n	110/83	20-25%	ARB+β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+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	DXR	400	8	n	≈120/80	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+βブロッカー	LVEF改善 (50-55%)

## 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. x 1	FL, DLBCL, AML, Breast Ca.
施行レジメン	R-CHOPx4, FEC x 1	R-CHOP, R-THP-COP, 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: AC系薬剤投与開始年齢が高く、平均血圧が高め、発症時の左室機能が不良統計学的有意差はなし(n.s.).

## 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

- A AC系の投与を開始した年齢が高いほど発症期間は短い傾向 (年齢と発症期間は負の相関)
- A 発症までの期間と治療反応性には関連性を認めない

AC系薬剤の初回投与年齢

- A 60歳以下では80%がresponder
- A 60歳を超えると75%がnon-responder

## "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 Analysts

## HFrEFおよびHFpEFの治療薬とエビデンスレベル

HFrEF

HFpEF

日本循環学会 / 日本心不全学会共同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂) 9D

# 血管拡張薬 (RAS系抑制薬)

血管拡張薬は主に後負荷を軽減

心血管リモデリングの抑制, 生命予後や生活の質 (QOL) の改善等, エビデンスが豊富, CONSENSUS, SOLVD, Val-HeFT試験など.

ACE-Iは心不全患者に第一選択, 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)

A 動脈を拡張 (後負荷改善) により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 (前負荷軽減), 心血管リモデリング抑制, NYHA I~IV度の心不全に有効, プラジキニンが蓄積して空咳 (日本人で約2割: 発言時期と程度に個人差).

ARB (アンジオテンシン II 受容体=AT1拮抗薬)

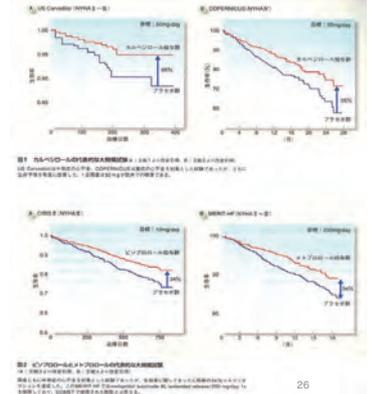
A ACE阻害薬とほぼ同等の作用 (非劣勢). AT1受容体拮抗, 緩やかに効果が出てくるが, 確実な降圧作用, アルドステロン分泌抑制 (Na貯留抑制), 心・腎保護作用が期待できる. テルミサルタンは胆汁排泄, ロサルタンには弱い尿酸排泄促進作用.

# β遮断薬の効果

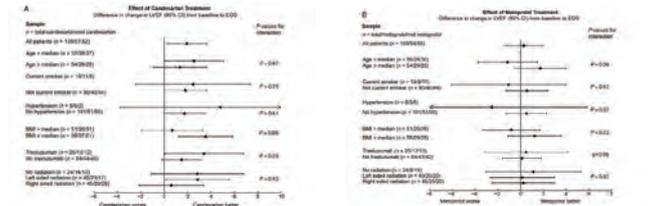
神経性因子の亢進から心血管をブロック  
生命予後や心機能・自覚症状を改善.

- 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)  
AC誘発心不全には有効でないとの報告あり

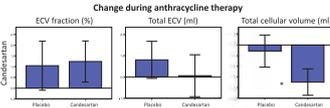
- A →低用量で開始し, 漸増  
心不全の症状悪化 (非代償化) をモニタリング  
"start low, go slow" approach
- A 死亡率・入院率・期間の減少および症状改善
- β遮断薬: 35%, ACE阻害薬: 18%
- A HFREFの駆出率改善
- ACE阻害薬: 約4%, β遮断薬: 8~9%
- A 突然死の抑制 (ACE阻害薬にはない効果)



# AC誘発心筋症ではカンデサルタンは有効だがメトプロロールは無効である可能性



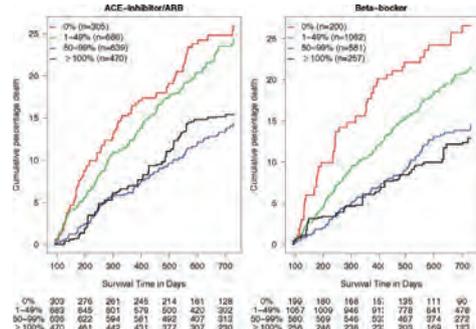
Eur Heart J. 37(21):1671-80, 2016



ARB (カンデサルタン) は心筋細胞と細胞間の容積を小さくする  
→心肥大抑制

Eur Heart J. - Cardiovasc. Imaging 19, 544-552, 2018 27

# βブロッカーとRAS抑制薬の至適投与量は?



42. 1023A^A^#S(.8)A^A^\*+S)I^S)I^#A

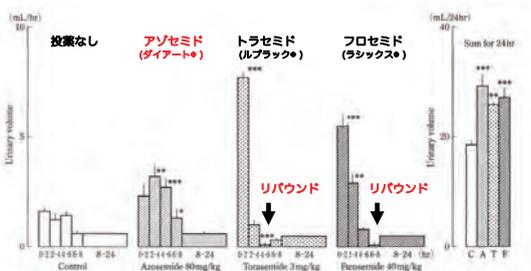
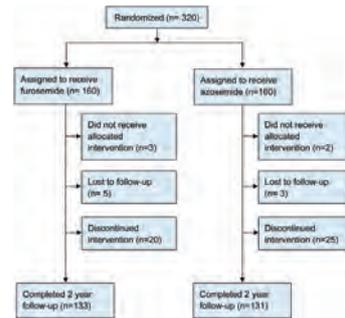


Fig. 2 Effects of azosemide, torasemide, and furosemide by single administration on urinary volume in rats. Each value represents the mean ± S.E. of 10 rats. Significant difference from the control: \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, \*\*\*p < 0.001. C: control, A: azosemide, T: torasemide, F: furosemide.

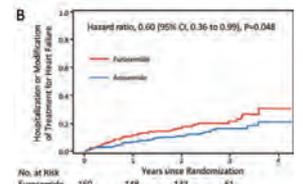
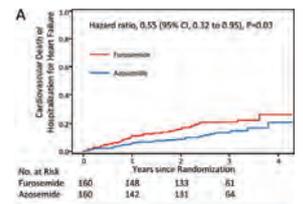
Yajima et al. Jpn Pharmacol Ther. 2000 28(2) 123-132

※フロセמידとトラセמיד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-アンギオテンシン系やバソプレッ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מידにはリバウンド現象は認められない.  
※トラセמיד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.

# J-MELODIC試験 (日本)



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



# 抗酸化薬による心筋障害予防

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、急性期の保護効果を示唆する研究報告があったが、効果には限界があり、前向きランダム化試験では有効性を示せなかった。

臨床的有用性が注目 (抗酸化作用)

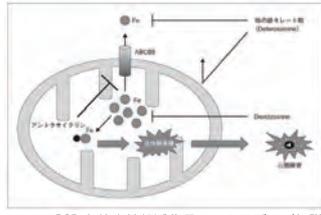
Å プロブコール (脂質異常症治療薬)

Å カルベジロール (β遮断薬)

Å デクスラゾキサン (dexrazoxane)

前向きランダム化試験でAC誘発心不全の発症を有意に軽減  
 欧米では予防的心保護薬として適応認可  
 AC系薬累積投与量300mg/m<sup>2</sup>以上で投与の便益が大きい場合に適応

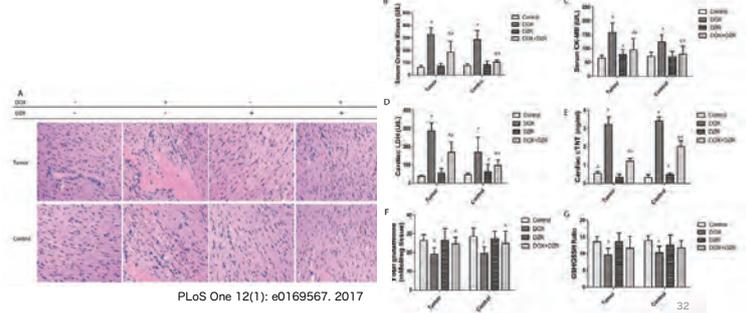
Å (本邦ではAC系の血管外漏出に対する保険適応のみ)



AC誘発心筋毒性軽減作用のメカニズム (仮説)

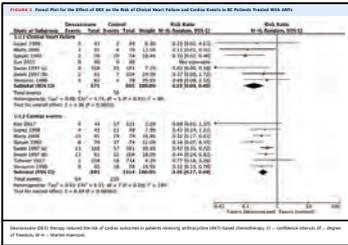
心臓 49 (8) 805-811. 2017

# デクスラゾキサンによるAC誘発心筋毒性軽減作用



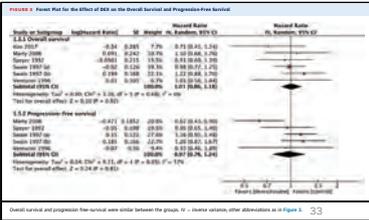
PLoS One 12(1): e0169567. 2017

# デクスラゾキサン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ン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、抗腫瘍効果、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。



Journal of Clinical Oncology 37(22): 3058-3065. 2019

# Efficacy of Ginseng-Content Chinese Medicine for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity (A Meta-Analysis Compatible with PRISMA)

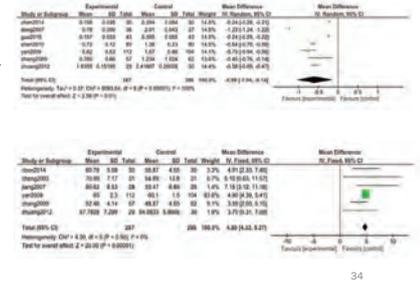
Juli Li<sup>1,2</sup>, Chihki Tikapu<sup>1</sup>, Chiyomi Okamoto<sup>3</sup>, Naoto Hirata<sup>3</sup>, Naoki Yoshikawa<sup>4</sup>, Sadaaki Shimoda<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Health Care and Science, Jilin University of Pharmacy and Life Sciences, Jilin, Jilin, China  
<sup>2</sup>Shanghai Pharmaceutical University, No. 415, Boshu Rd, Shanghai, China, Shanghai, P. R. China

Received October 7, 2019; Accepted November 20, 2019

The development of chemotherapy for cancer has increased the beginning survival of cancer patients, which has increased the focus on the relationship between cardiovascular disease and cancer treatment. Anthracycline (AC) is effective against a wide range of cancers, but cardiac toxicity limits its clinical application, and there are few therapies for AC-induced cardiotoxicity. In contrast, a meta-analysis according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and Medical Research Council and Nursing Research (MRC) guidelines. A literature search of relevant studies was conducted in the Chinese database (China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Web of Science, and PubMed) and English databases (MEDLINE, Embase, and Scopus). Pooled mean difference (MD) and 95% Confidence Interval (CI) values were calculated by a random-effects model using RevMan software (Version 5.3; Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, 2014). Heterogeneity was assessed using I<sup>2</sup> statistic. Correspondence with the control group patients using ginseng-containing Chinese medicine had a lower response (IC50) to AC-induced cardiotoxicity (P < 0.001), and if heterogeneity is not significant, the appropriate cutoff point is 0.15 (I<sup>2</sup> = 0.00, P = 0.99). Forest plot and meta-analysis (MD) 0.15 (95% CI) were presented on the basis of patients. Our meta-analysis demonstrated the therapeutic effects of ginseng-containing Chinese medicine on AC-induced cardiotoxicity by reducing (IC50 and I<sup>2</sup>) statistics.

Keywords: Anthracycline; cardiotoxicity; Chinese medicine

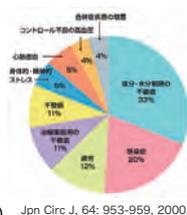
Pharmacotherapy 97 (3-4): 67-73 (2019)



34

# 心不全の増悪因子

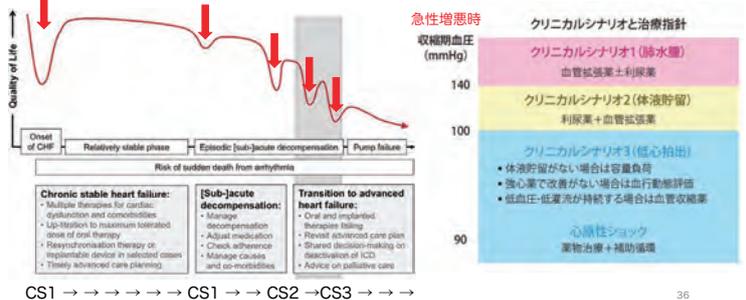
- Å 虚血性心疾患 (→虚血性心筋症)
- Å 頻脈性不整脈(心房細動, 心房粗動, 心室頻拍など)→頻脈誘導性心筋症)
- Å 徐脈性不整脈(完全房室ブロック, 洞不全症候群など)
- Å 感染症(肺炎, 尿路感染症, 感染症心内膜炎, 敗血症など)
- Å 貧血, 循環血漿量増加 (腎不全・滲水)
- Å アドヒアランス不良 (塩分制限, 水分制限, 服薬の遵守不良)
- Å 過度のストレス・過労
- Å 喘息・慢性閉塞性肺疾患(COPD)・睡眠時無呼吸症候群(SAS)
- Å 高血圧(→高血圧性心疾患: HHD, 後負荷不適合: afterload-mismatch) Jpn Circ J, 64: 953-959, 2000.
- Å ホルモン, 代謝異常(甲状腺機能亢進・低下, 副腎機能低下, 周産期心筋症など)
- Å 機械的合併症(心破裂, 急性僧帽弁閉鎖不全症, 胸部外傷, 急性大動脈解離など)
- Å 薬剤性
  - Å 尿量を減らす, 体液貯留傾向, 末梢浮腫を生じる薬剤
  - Å NSAIDs, ステロイド, ビオグリタゾン, Ca拮抗薬, プレガバリン
  - Å 心拍数を上昇させる薬剤
  - Å 短時間作用型カルシウム拮抗薬, シロスタゾール
  - Å 陰性変力作用が強い薬剤
  - Å la・Ic 群抗不整脈薬, 高用量βブロッカー, Ca拮抗薬



Jpn Circ J, 64: 953-959, 2000.

35

# 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 → advanced → CS1 → CS2 → CS3 → →

36



# 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 41mL/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？

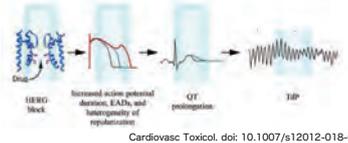
# Thalidomideによる徐脈・三酸化ヒ素によるQT延長

## 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。

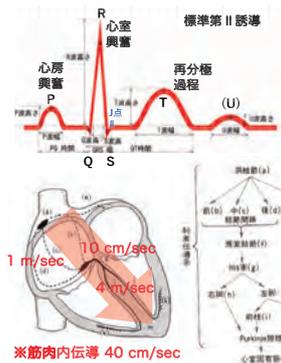
## 三酸化ヒ素によるQT延長

Drug	Treatment
Terfenadine (Sclafon®)	Antihistaminic/removed in 1997
Chlorpromazine (Thorazine®)	Anti-psychotic
Azemic trioxole (Tremem®)	Anti-cancer/leukemia
Erythromycin (Erythrocin®)	Antibiotic
Fluoxetine (Prozac®, Sarafem®)	Anti-depressant
Haloperidol (Haldol®)	Anti-psychotic/schizophrenia



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

## 心電図と伝導速度

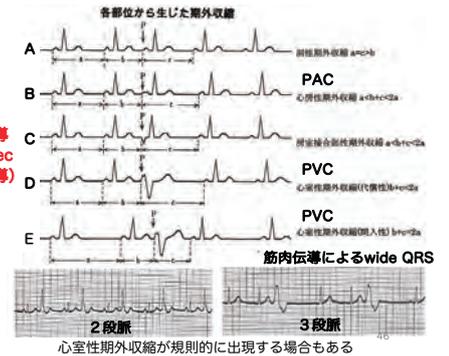
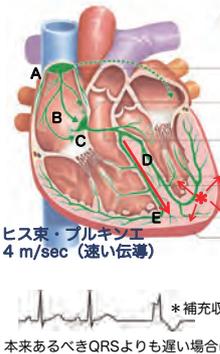


P波: 心室の興奮	幅	0.08~0.10秒 (1.5~2.5mm)
	高さ	0.25 mV (2.5mm)
QRS波: 心室の興奮 (伝導速度差)	幅	0.08~0.10秒 (1.5~2.5mm)
	高さ	導波部位によって異なる
T波: 心室の再分極	幅	0.10~0.25秒 (2.5~8.25mm)
	高さ	0.5mV (肢導導), 1.0mV (胸導導)
U波 (検出できない場合もある)	幅	0.18~0.25秒 (4~8.25 mm)
	高さ	0.05mV (肢導導), 0.1mV (胸導導)
PQ時間: 房室伝導時間	幅	0.12~0.20秒 (3~5mm)
QT時間	幅	0.30~0.45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



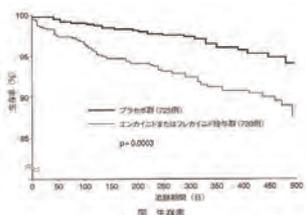
## CAST study

→心室性期外収縮は抗不整脈薬で治療しない

### CAST

対照薬: 心臓薬  
 心臓薬以外の併用薬はあり (心臓薬以外の心室性期外収縮に対し、(1) 心室性期外収縮のエンパイド、(2) フレカイド、(3) モリシンの用量調整を要する。

結果:  
 心室性不整脈 (主に期外収縮) をIC群の抗不整脈薬で治療すると生命予後が悪化する



不整脈の発生 ≠ 抗不整脈薬治療

抗不整脈薬治療の目的・適応

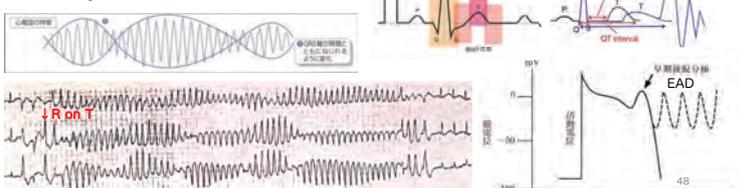
- Å 生命予後の改善 (突然死の予防)
- Å 血行動態の改善 (心不全の改善)
- Å 自覚症状の改善 (QOLの改善)

## トルサードポアツ

### Torsades de Pointes (TdP) 型心室頻拍とは何か

QT (活動電位持続時間) の延長に伴い刺激に敏感な受容期 (T波の頂上付近) が拡大、再分極が完了する前の受容期に次のQRS刺激が重なる (R on T) ことにより、早期後脱分極 (EAD) が開始し、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。心筋細胞同士の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し、QRS軸のねじれを伴うTdPとなる。発生中は通常、血行動態が失調しており、意識消失発作を伴うため非常に危険。

### Torsades de pointes



# ドキシソルビシン心筋症患者に生じたTdP～心室細動

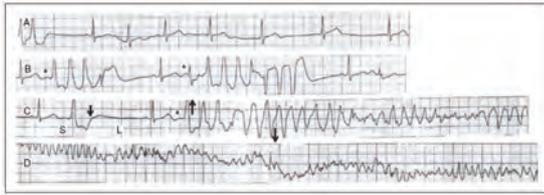


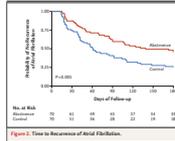
図8 41歳男性(抗がん剤治療中)の心電図  
 肺の小動脈梗塞と診断され、アドリアマイシンの毒性治療を受けていた。ある時、繰り返す発作が出現し、入院となった。抗がん剤治療後の心エコー検査では、心機能は正常であった。A,B,C,Dは入院中のモニター心電図記録(何日):CとDは連続記録。Cの前半でVPCが発生し、そのため長いR-R間隔(S)に続く長いR-R間隔(L)が生じている。この長いR-R間隔の直後に顕著なT波(\*)が認められ、それについて多形性心室細動(TdP)が発生している。この心室細動は、やがて心室細動に移行した(D)。(心電図記録は1mV/10mm, 1sec/25mm)

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 33 No. 3. 223-247. 2013

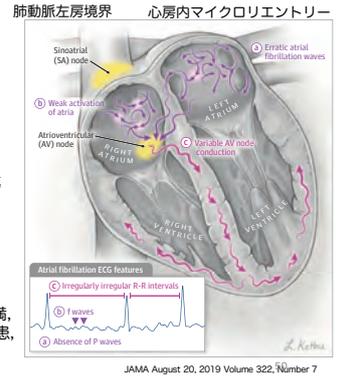
# 心房細動



心電図チェックポイント  
 a: P波の消失(洞結節からのインパルス抑制)  
 b: f波の出現(300~600回/min, V1誘導, 下壁誘導/II・III・aVFで明瞭)  
 c: 不規則なRR間隔(絶対的不整)



危険因子  
 年齢(加齢), 糖尿病, 肥満, 高血圧, CKD, 虚血性心疾患, 弁膜症, 飲酒(多飲)など

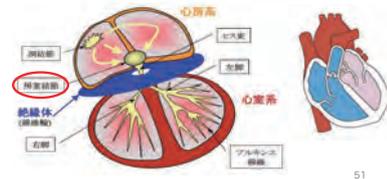


# 心房細動と心室レート

- 心房細動=心室細動とならない仕組み
- 洞結節 (A<sup>+</sup>-SM-カ)
    - ↓ 60~80回/分
    - 抑制
  - 心房細動の興奮
    - ↓↓↓ 300~600回/分
  - 房室結節 (A<sup>+</sup>V-MS-カ)
    - ↓↓↓
    - ↓ (傾度を減らして伝達)
    - ↓ 60~80回/分
  - 心室 (ヒス束・プルキンエ繊維)

房室結節の機能によって、心室の心拍数(レート)は大きく影響をうける。

- 例えば心房細動の興奮(f波)が360回/分であった場合、
- 6:1伝導なら、360回 → 60回/分(心房細動)
  - 3:1伝導なら、360回 → 120回/分(頻脈性心房細動)
  - 10:1伝導なら、360回 → 36回/分(徐拍性心房細動)



# 抗不整脈薬 (Vaughan-Williams分類)

群	作用/その他	主な薬剤	洞性 頻脈	心房性 不整脈	心室性 不整脈	
I群	Naチャネル遮断	Ia: 心筋の活動電位持続時間を延長させる。 Ib: 心筋の活動電位持続時間を短縮させる。 Ic: Ia, Ibより強力な抗不整脈作用を有する。心筋の活動電位持続時間には、影響を及ぼさない。	キニジン フロカインアミド ジノピロリド リトカイン ジフェニルチオチン メキシレチン	○	○	○
	β-blocker	陰性の変時・変力作用を有する。	プロプラロール	○	○	○
	Kチャネル遮断	心筋活動電位の持続時間および再分極過程を延長	アミオダロン ソタロール	○	○	○
IV群	Caチャネル遮断	洞結節や房室結節に作用して心拍数を減少する。	ベラパミル フルチアゼム	○	○	○

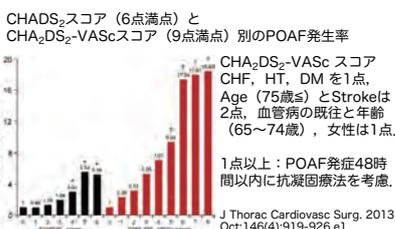
I群・III群(調律維持)  
 リズムコントロール薬  
 目的: 心房細動・心室頻拍の薬理的除細動

II群・IV群+ジギタリス(脈拍数低下)  
 レートコントロール薬  
 目的: 洞性頻脈・心房細動時の心室レートの低下

複数の薬理作用のうち、最も特徴的な1つだけピックアップして4つの群に振り分け。

# 心臓血管外科領域の術後心房細動 Postoperative atrial fibrillation(POAF)

- A 発症率は年齢と比例, CABGで30%以上, 弁置換術40%, CABG+弁膜症手術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患者の新規発症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(ヒソプロロールなど)の予防的投与が有効



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
弁膜症手術	1

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

# カテーテルアブレーション



心房細動に対する肺静脈電気的隔離法(PVI)  
 心房細動のトリガーとなりやすい肺静脈入口部(心筋と静脈組織が混在)を焼灼により電気的に隔離する。



クライオバルーン治療

カテーテルアブレーション治療

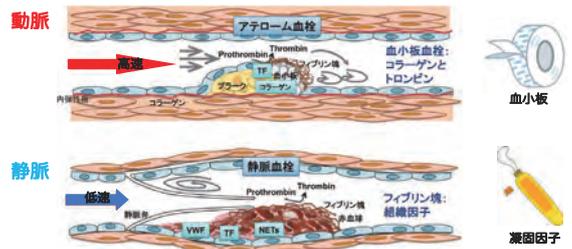
空腔による方法

カテーテルアブレーションの適症対象となる頻脈性不整脈

# CTCAE v5.0 (日本語版) における心血管系有害事象

Aortic valve disease	大動脈弁疾患	Sick sinus syndrome	病不全症候群
Ayctole	心停止	Sinus bradycardia	窦性頻脈
Atrial fibrillation	心房細動	Sinus tachycardia	窦性頻脈
Atrial flutter	心房細動	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	Tricuspid valve disease	三尖弁疾患
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
Cardiac arrest	心停止	Ventricular fibrillation	心室性頻脈
Chest pain - cardiac	胸痛 (心臓性)	Ventricular tachycardia	心室性頻脈
Conduction disorder	伝導障害	Cardiac disorders - Other, specify	心臓障害、その他
Cyanosis	チアノーゼ	Arterial thromboembolism	動脈血栓症
Heart failure	心不全	Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
Urine output decreased	尿量減少	Flushing	潮紅
Weight gain	体重増加	Hot flashes	発汗
Pleural effusion	胸水	Hypertension	高血圧
Pulmonary edema	肺水腫	Hypotension	低血圧
Left ventricular systolic dysfunction	左室収縮機能障害	Lymph leakage	リンパ漏
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	Lymphedema	リンパ浮腫
Mobitz (type I) atrioventricular block	モービッツ2型房室ブロック	Peripheral ischemia	末梢缺血
Mobitz (type I) atrioventricular block	モービッツ1型	Phlebitis	静脈炎
Myocardial infarction	心筋梗塞	Superficial thrombophlebitis	浅表性血栓性静脈炎
Myocarditis	心筋炎	Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群
Palpitations	心悸	Thromboembolic event	血栓症
Paroxysmal atrial tachycardia	発作性心房頻脈	Vasculitis	血管炎
Pericardial effusion	心臓腔积液	Vascular disorders - Other, specify	血管障害、その他
Pericardial tamponade	心臓腔タンポナーデ	Pulmonary hypertension	肺動脈圧亢進
Pericarditis	心臓炎	Ejection fraction decreased	駆出率減少
Pulmonary valve disease	肺動脈弁疾患	Electrocardiogram T waves abnormal	心電図QT正相延長
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心臓病	- QT corrected interval prolonged	QT正相延長
Right ventricular dysfunction	右室機能不全	Fluorescence decreased	蛍光減少

# 動脈血栓と静脈血栓



動脈血栓症と静脈血栓症の発生機構 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:フォンビルブラント因子, NETs: neutrophil extracellular traps.

Journal of Japanese Biochemical Society 89(3): 333-342 (2017) 取り引用

# 悪性腫瘍による血栓形成傾向の促進

\*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「Trousseau (Trousseau) 症候群」と呼ぶ

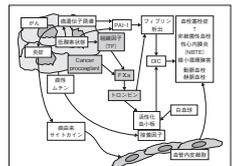


図2 Trousseau 症候群発症における発症メカニズム (Wells A: Blood 2007; 118: 1729-1732より改題)

1. 組織因子 (TF) の増産: TF-VIII 複合体形成 (内因系凝固カスケード活性化)<sup>1)</sup>
2. ビタミンK 依存性タンパク質 (プロトロンビノーゲン) の増加: 第Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ因子
3. 第Ⅷ因子およびフィブリノゲンの増加: Na<sup>+</sup>およびNa<sup>+</sup>によるプロトロンビン活性化
4. メンタン産生: シアン素阻害による直接的なプロトロンビン活性化<sup>2)</sup>
5. PAI-1 産生: フィブリノリチン阻害によるプラスミン阻害によるt-PA 阻害<sup>3)</sup>
6. ナトリウム (Na<sup>+</sup>), IL-6, IL-8, TNF, TGF-β 産生: 凝集・血小板・内皮細胞などの活性化<sup>4)</sup>
7. 腫瘍細胞へのフィブリノゲン沈着<sup>5)</sup>

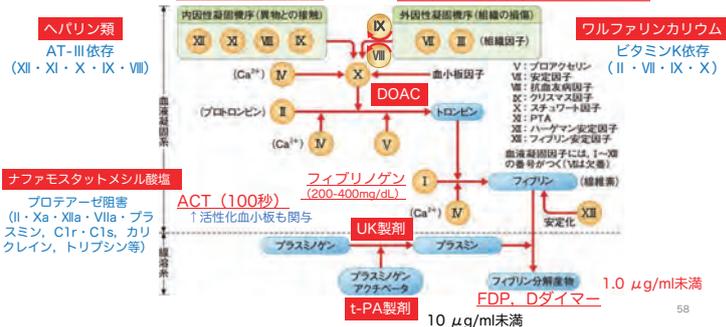
# Virchowの3徴

Virchowの3徴	発症メカニズム	治療
腫瘍による圧迫	腫瘍による血管圧迫	腫瘍切除
抗がん薬による内皮細胞障害	抗がん薬による内皮細胞障害	抗がん薬の調整
腫瘍 (静脈炎) による血栓促進	腫瘍による血栓促進	抗血栓薬

肺血栓症および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

# 抗凝固療法と検査項目 (生理的凝固と検査の環境は異なる)

内因系 (血漿中の因子だけで進行: 20分) APTT (20~30秒)  
外因系 (血管外の組織因子との接触で開始: 15秒) PT (10~15秒), PT-INR (1.0)



# DVT/PEのリスク評価 (Wells Score)

Wells Score (for DVT)  
 A Low: 0  
 A Moderate: 1~2  
 A High: 3 <

Table 1	Pretest clinical probability (Wells' score)
Pretest clinical probability, (Wells' score) (1)	
- Active cancer	1
- Paresis, paralysis or recent plaster or immobilization of lower limb	1
- Bedridden >3days or major surgery <4 weeks	1
- Localized tenderness	1
- Entire leg swollen	1
- Calf swelling >3 cm compared with asymptomatic leg	1
- Pitting oedema	1
- Collateral superficial veins	1
- Alternative diagnosis as likely or greater than DVT	-2

Various Wells Score evaluation (for PE)

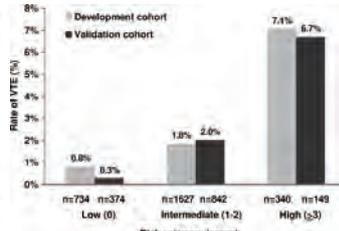
Table 1: Scoring of the various variables in the original, the modified and simplified Wells rule.

	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, ≤2, ≤1  
DVT: Deep Venous Thrombosis; PE: Pulmonary Embolism.

# 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・膵臓
高リスク	腸・リンパ腫・婦人科・膀胱・精巣
血小板数	≥350,000/μL
ヘモグロビン値 <10 g/dl または赤血球生成刺激剤の使用	
白血球数	>11,000/μL
BMI	≥35 kg/m <sup>2</sup>

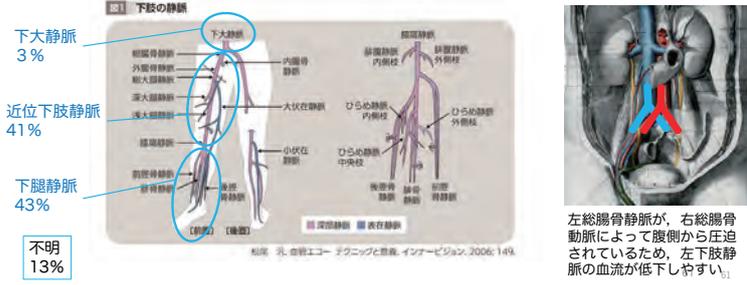


J.L. Elf et al. Thrombosis Research 2009; 123, 612-16

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

## 静脈血栓症の発生部位

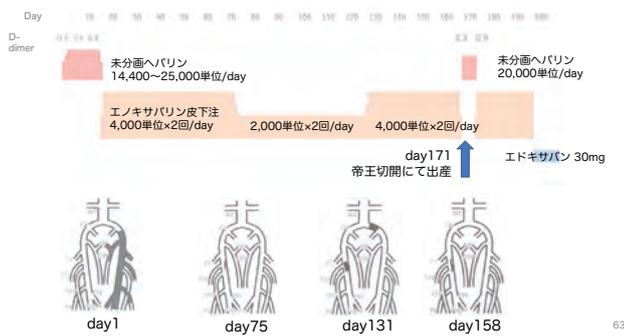
DVTの約80%は無症候性で、下肢エコー検査によって時に偶発的に発見される。腫脹は片側下肢発現が81.6~90.9%(右29.8~33%,左48.6~60.1%)で、左側発現が約1.5~2倍多い。



## 症例1 臨床経過 (妊婦のDVT)

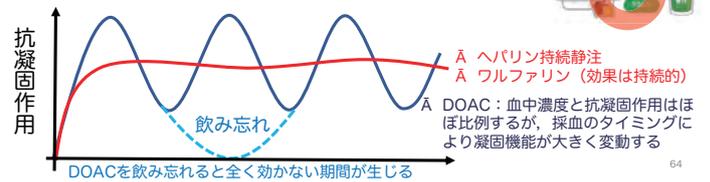


## 症例2 臨床経過 (妊婦のDVT)



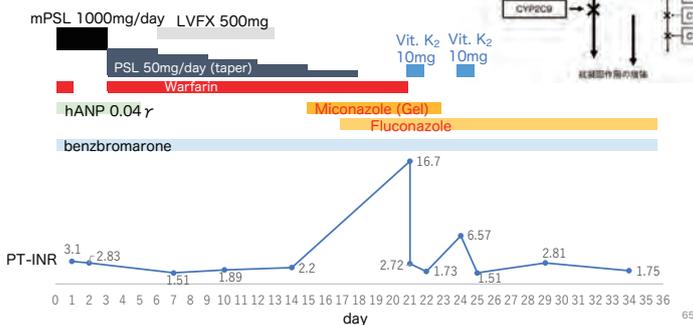
## 抗凝固薬の特徴

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
ワーファリン	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



## 症例 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) ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩

ブラザキサ® (2011年3月14日発売)  
 活性化第II因子 (IIa) 阻害薬  
 A 静脈血栓症 (VTE) の治療に適応なし  
 A グルクロン酸抱合→85%腎排泄、P-gp関与  
 A AF: 300mg/日、220mg/日 (P-gp阻害薬併用 or 30≦CLcr<50mL/分)  
 禁忌: CLcr<30mL/分  
 A 不安定な化合物で、酸性マイクロカプセル化することで経口製剤化したのが、生体利用率は6.5%。  
 A 吸湿性が強いので、粉砕や脱カプセル禁止、経管投与およびPTPから取り出している1包化調剤も不可  
 A 緊急中和薬 (イダルシズマブ)



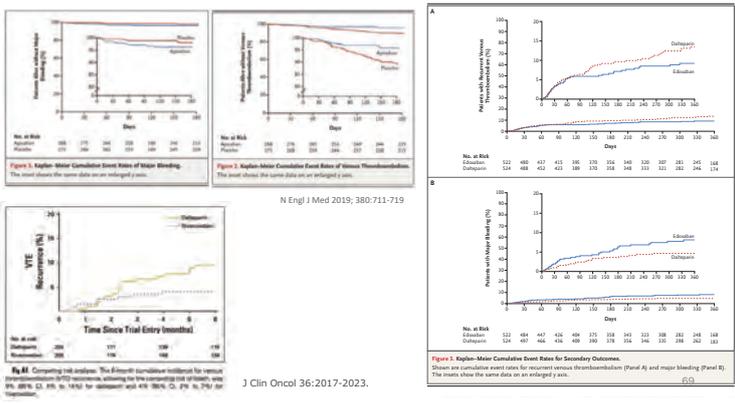
# 直接経口抗凝固薬 (Direct Oral Anti-Coagulants:DOAC)

DOACは全て**透析患者への投与禁忌 (日本)**

## ■ 活性化第Ⅹ因子 (Xa) 阻害薬

- **リバーロキサパン：イグザレルト®** \*日本人向けに用量を減量設定  
AF：1日1回 15mg/日、30≤CLcr<50mL/分の患者は10mg/日へ減量  
VTE治療：AFの倍量負荷投与 (1日2回 30mg/日) を3週間、以後は維持量：1日1回 15mg/日  
代謝排泄：CYP3A4/2J2, 66%腎排泄, P-gp関与  
禁忌：CLcr<15mL/min (AF)・CLcr<30mL/min (VTE)
- **アピキサパン：エリキュース®**  
AF：10mg/日, ①：80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項目以上該当で半量 (5mg/日) に減量  
VTE治療：AFの倍量負荷投与 (1日2回 20mg/日) を1週間、以後は維持量：1日2回 10mg/日  
代謝排泄：CYP3A4, 25%腎排泄, P-gp関与  
禁忌：CLcr<15mL/min (AF)・CLcr<30mL/min (VTE)
- **エドキサパン：リクシアナ®**  
AF, VTE治療：体重60kg以上 60mg/日、60kg未満 or P-gp阻害薬併用 30mg/日  
VTE予防 (整形外科領域手術)：30mg/日 (30≤CLcr<50mL/分で15mg/日)  
代謝排泄：CYP3A4 (僅か), 35%腎排泄, P-gp関与  
禁忌：CLcr<15mL/min (AF・VTE治療)・CLcr<30mL/min (VTE予防)

	非対称性心房細動 (NVAF) 血栓予防	非対称性心房細動 (NVAF) 血栓予防	対称性心房細動 (VT/VTPE) 血栓・再発予防	(特例) 透析患者等 下流部付与領域に於ける血栓予防 患者 (リクシアナは下流部付与)
ワルファリン 未分画ヘパリン	ワルファリン ヘパリン	ワルファリン ヘパリン	OP1-INRで調整 OP2PTで調整	
ヘパリン様物質	アリクストラ	アリクストラ	CCr<30mL/min 禁忌・併用性 注意 1日 5mg 皮下注 (体重 50kg 未満) 1日 5mg 皮下注 (体重 50-100kg) 第1回 1日 5mg 皮下注 (体重 100kg 未満 薬物CCr<30mL/min では 7.5mg) 内服使用開始なし	1日 2.5mg 皮下注 第1回 2.5mg 皮下注 第2回 2.5mg 皮下注 第3回 2.5mg 皮下注 第4回 2.5mg 皮下注 第5回 2.5mg 皮下注 第6回 2.5mg 皮下注 第7回 2.5mg 皮下注 第8回 2.5mg 皮下注 第9回 2.5mg 皮下注 第10回 2.5mg 皮下注 第11回 2.5mg 皮下注 第12回 2.5mg 皮下注 第13回 2.5mg 皮下注 第14回 2.5mg 皮下注 第15回 2.5mg 皮下注 第16回 2.5mg 皮下注 第17回 2.5mg 皮下注 第18回 2.5mg 皮下注 第19回 2.5mg 皮下注 第20回 2.5mg 皮下注 第21回 2.5mg 皮下注 第22回 2.5mg 皮下注 第23回 2.5mg 皮下注 第24回 2.5mg 皮下注 第25回 2.5mg 皮下注 第26回 2.5mg 皮下注 第27回 2.5mg 皮下注 第28回 2.5mg 皮下注 第29回 2.5mg 皮下注 第30回 2.5mg 皮下注 第31回 2.5mg 皮下注 第32回 2.5mg 皮下注 第33回 2.5mg 皮下注 第34回 2.5mg 皮下注 第35回 2.5mg 皮下注 第36回 2.5mg 皮下注 第37回 2.5mg 皮下注 第38回 2.5mg 皮下注 第39回 2.5mg 皮下注 第40回 2.5mg 皮下注 第41回 2.5mg 皮下注 第42回 2.5mg 皮下注 第43回 2.5mg 皮下注 第44回 2.5mg 皮下注 第45回 2.5mg 皮下注 第46回 2.5mg 皮下注 第47回 2.5mg 皮下注 第48回 2.5mg 皮下注 第49回 2.5mg 皮下注 第50回 2.5mg 皮下注 第51回 2.5mg 皮下注 第52回 2.5mg 皮下注 第53回 2.5mg 皮下注 第54回 2.5mg 皮下注 第55回 2.5mg 皮下注 第56回 2.5mg 皮下注 第57回 2.5mg 皮下注 第58回 2.5mg 皮下注 第59回 2.5mg 皮下注 第60回 2.5mg 皮下注 第61回 2.5mg 皮下注 第62回 2.5mg 皮下注 第63回 2.5mg 皮下注 第64回 2.5mg 皮下注 第65回 2.5mg 皮下注 第66回 2.5mg 皮下注 第67回 2.5mg 皮下注 第68回 2.5mg 皮下注 第69回 2.5mg 皮下注 第70回 2.5mg 皮下注 第71回 2.5mg 皮下注 第72回 2.5mg 皮下注 第73回 2.5mg 皮下注 第74回 2.5mg 皮下注 第75回 2.5mg 皮下注 第76回 2.5mg 皮下注 第77回 2.5mg 皮下注 第78回 2.5mg 皮下注 第79回 2.5mg 皮下注 第80回 2.5mg 皮下注 第81回 2.5mg 皮下注 第82回 2.5mg 皮下注 第83回 2.5mg 皮下注 第84回 2.5mg 皮下注 第85回 2.5mg 皮下注 第86回 2.5mg 皮下注 第87回 2.5mg 皮下注 第88回 2.5mg 皮下注 第89回 2.5mg 皮下注 第90回 2.5mg 皮下注 第91回 2.5mg 皮下注 第92回 2.5mg 皮下注 第93回 2.5mg 皮下注 第94回 2.5mg 皮下注 第95回 2.5mg 皮下注 第96回 2.5mg 皮下注 第97回 2.5mg 皮下注 第98回 2.5mg 皮下注 第99回 2.5mg 皮下注 第100回 2.5mg 皮下注
ダビガトラン	プラザキサ	プラザキサ	CCr<30mL/min 禁忌・併用性 注意 1日 75mg/2回 1日 2回 (30mg/日) 薬物CCr<30mL/min 時には 75mg/2回 (30mg/日) 併用性 注意 (ワルファリンとの併用は禁忌)	× (禁忌なし)
リバーロキサパン	イグザレルト	イグザレルト	CCr<30mL/min 禁忌・併用性 注意 1日 15mg/1回 1日 1回 (5mg/日) 薬物CCr<30mL/min 時には 15mg/1回 (5mg/日) 併用性 注意 (ワルファリンとの併用は禁忌)	× (禁忌なし)
アピキサパン	エリキュース	エリキュース	CCr<30mL/min 禁忌・併用性 注意 1日 5mg/1回 1日 1回 (5mg/日) 薬物CCr<30mL/min 時には 5mg/1回 (5mg/日) 併用性 注意 (ワルファリンとの併用は禁忌)	× (禁忌なし)
エドキサパン	リクシアナ	リクシアナ	CCr<30mL/min 禁忌・併用性 注意 1日 60mg/1回 1日 1回 (30mg/日) 薬物CCr<30mL/min 時には 60mg/1回 (30mg/日) 併用性 注意 (ワルファリンとの併用は禁忌)	× (禁忌なし)

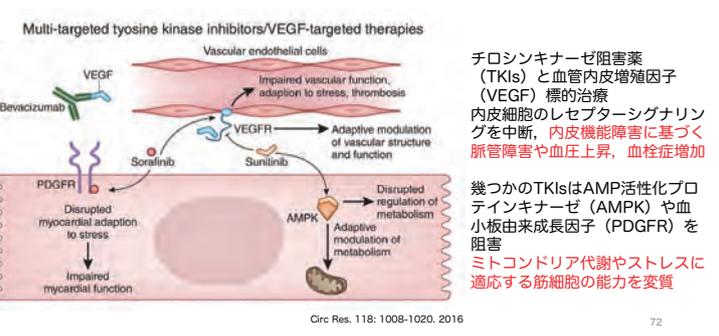


## CTCAE v5.0 (日本語版) における心血管系有害事象

Aortic valve disease	大動脈弁疾患	Sick sinus syndrome	病不全症候群
Aortic stenosis	大動脈狭窄症	Sinus bradycardia	病性徐脈
Atrial fibrillation	心房細動	Sinus tachycardia	病性頻脈
Atrial flutter	心房 flutter	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈
Arteriovenous block complete	動脈静脈瘻完全閉塞	Tricuspid valve disease	三尖弁疾患
Arteriovenous block first degree	動脈静脈瘻第一度閉塞	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈
Cardiac arrest	心停止	Ventricular fibrillation	心室性頻脈
Chest pain - cardiac	胸痛 (心臓性)	Ventricular tachycardia	心室性頻脈
Conduction disorder	伝導障害	Cardiac disorders - Other, specify	心臓病等、その他
Cyanosis	チアノーゼ	Arterial thromboembolism	動脈血栓症
Heart failure	心不全	Capillary leak syndrome	毛細血管漏出症候群
Urine output decreased	尿量減少	Flushing	潮紅
Weight gain	体重増加	Hot flashes	ほてり
Pleural effusion	胸水	Hypertension	高血圧
Pulmonary edema	肺水腫	Hypotension	低血圧
Left ventricular systolic dysfunction	左心室収縮機能障害	Lymph leakage	リンパ漏
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	Lymphedema	リンパ浮腫
Mobitz (typy II) atrioventricular block	モービッツII房室ブロック	Periphera/lethemia	末梢性貧血
Mobitz type I	モービッツI	Phlebitis	静脈炎
Myocardial infarction	心筋梗塞	Superficial thrombophlebitis	表在性血栓性静脈炎
Mycocarditis	心筋炎	Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群
Palpitations	心悸	Thromboembolic event	血栓症候群
Paroxysmal atrial tachycardia	発作性心房頻脈	Vasculitis	血管炎
Pericardial effusion	心膜腔积液	Vascular disorders - Other, specify	血管障害、その他
Pericardial tamponade	心膜腔積血	Pulmonary Hypertension	肺高血圧症
Pericarditis	心膜炎	Ejection fraction decreased	駆出率減少
Pulmonary valve disease	肺動脈弁疾患	Electrocardiogram T wave abnormal	心電図QT波異常
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症	QT corrected interval prolonged	心電図QTc延長
Right ventricular dysfunction	右室機能不全	Fibrinogen decreased	フィブリノゲン減少

Drug Class	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
Capeothabine	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>Antiviral agents</b>			
Clethrifin	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>Antithrombotic</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>Monooclonal antibodies</b>			
Bevacizumab	1%-6%	Angina, MI, Takotsubo cardiomyopathy	Renal cell, colorectal, cervical, non-small cell lung cancer, glioblastoma
Rituximab	1.5%-2%	Angina, MI, cardiac arrest	Gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma
Trastuzumab	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%-28%	Angina, MI, progression of CAD, peripheral arterial disease, Angina, myocardial infarction, progression of CAD	Chronic Myeloid Leukemia (CML)
Ponatinib	11%		CML
<b>Hormone therapy</b>			
Aromatase inhibitors (e.g., anastrozole)	1%-2% (12%-17% w/HD)	Angina, MI	Breast cancer
Androgens (e.g., bicalutamide)	2%-5%	Angina, MI, progression of CAD	Prostate cancer
Estrogen/progesterone (tamoxifen)	1%-3%	Angina, MI	Prostate cancer
Glucocorticoids (corticosteroids)	1%-5%	Angina, MI	Prostate cancer
Anti-angiogenesis (bevacizumab)	<1%	MI	Prostate cancer

## TKI・VEGF標的治療の心血管障害メカニズム



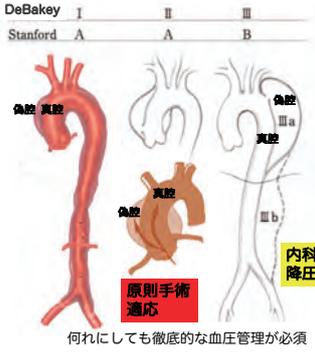
チロシナーゼ阻害薬 (TKIs) と血管内皮増殖因子 (VEGF) 標的治療 内皮細胞のレセプターシグナリングを中絶、内皮機能障害に基づく血管障害や血圧上昇、血栓症増加

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

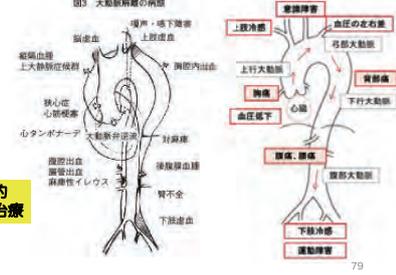
ミトコンドリア代謝やストレスに適應する筋細胞の能力を変質



# 急性大動脈解離



突然発生し、放散（移動）する胸背部痛を特徴とする。  
 A 時に四肢の陽性症状（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。



# 50歳代男性 術後直腸癌 ベバシズマブ投与後 解離性大動脈瘤（Stanford A/再解離）

【⑧】：（退院時薬剤管理指導）  
 ・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、保存的に治療。直腸疾患の術後であり、外来化学療法（Bv/アバステチン+Xeloda/ゼローダ療法）の28コース目を施行中。  
 血圧コントロール自体は良好、内服は近医のノルバスクにβブロッカー（ヌインテート）を追加したのみ、解離の再発により化学療法は一旦休業とし、再開については検討中。  
 「最初の解離以降は損生してきたので、また解離になってしまったのはとてもショックです。アバステチ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。今は抗癌剤（アバステチン）を使ったほうが良いのかどうかが、抗癌剤が効いていても解離で命を縮めたら意味がない。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/アバステチンは血管内皮細胞や血管新生に影響する添付製剤ではあるが、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話をした。  
 【持参薬：当院消化器外科】  
 ★中止★ ゼローダ錠300mg10錠1日1回朝食後30分以内  
 ⑧ノルバスク0.325g/本1日数回塗布  
 アズノールが液4%1日数回吸入  
 ガスターD錠10mg2錠1日2回朝食後  
 【持参薬：〇X医院】  
 ⑧ タンナルビン3g1日3回食後  
 ⑧ ラックビー微粒Nmg2g 毎食後  
 ⑧ ストロカイン顆粒5%mg0.5g 毎食後  
 ⑧ リラダン（ブスパン）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 スニチニブ投与中 急性大動脈解離（Stanford B/De Bakey IIIa）

【現病歴】  
 2011年3月12日に急性大動脈解離（De Bakey IIIb：再解離）のため緊急入院。造影CT検査では遠位弓部にエントリーと見られる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歳で死亡）  
 【既往歴・薬物治療歴】  
 A 2011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。  
 A 二次性高血圧スクリーニングでは、副腎、下垂体に腫瘍性病変を認めず、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し、右腎動脈に高度狭窄

を認めたことから、腎血管性高血圧と診断された。（降圧薬はCa拮抗薬、βブロッカー、ARBを併用していたが、ARBは中止し、αブロッカーを開始）  
 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留置。  
 A その後の血圧コントロールは良好であったが、2011年2月に肉眼的血尿を自覚し、8月に右腎細胞癌と診断、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錠1体）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 2011年3月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。

# マルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群などの結合組織異常と動脈瘤

BMJ 2018;360:k678

厚生労働省は2019年1月10日、フルオロキノロン系抗菌薬12製品について、添付文書の「重大な副作用」の項に「大動脈瘤、大動脈解離」の追記を求めるとの改訂指示を出した。特にマルファン症候群、エーラス・ダンロス症候群などの先天性結合組織異常のある患者では、若年より動脈瘤のリスクが高く、さらにキノロンの投与でリスクが増加する可能性を考慮

# VEGF阻害薬と動脈瘤

A 血管内皮細胞の生存低下・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・強力な血管収縮剤であるET-1(エンドセリン)産生の増加  
 →機能的な異常血管収縮

# ベバシズマブによる動脈解離の追記 (DSU 2020.7)

薬名	添付文書の改訂内容
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	420 その他の副作用
【重大な副作用】	追加 11.1.1. 急性大動脈解離 大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。
ベバシズマブ（遺伝子組換え）【ベバシズマブ換装剤】	420 その他の副作用
【重大な副作用】	追加 動脈解離、大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、薬剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。



## 補完代替医療における動物介在療法



太田 光明

### 1) 人と動物の関係学 Anthrozoology - その歴史(わずか30年余)

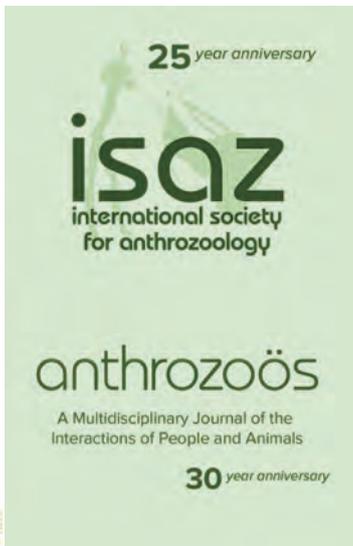
2つの組織:理論と実践(ISAZ & IAHAIO)  
 基盤になった研究(そのうちの2つの紹介)

### 2) 動物介在療法(Animal-assisted therapy) - 未科学(未だ科学として認知されていない)

本来は、医療従事者が病気の治療を目的として、行うもの  
 西洋医学では治療が困難な病気・症状が主たる対象(脳性麻痺、遺伝的疾患、・・・)  
 用いる動物は犬が中心、馬が少し、しかし、医療従事者はイルカが好き

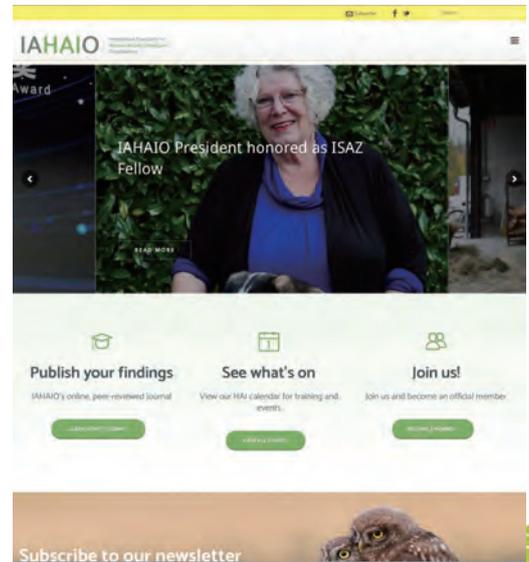
### 3) 動物の何がどのような変化をもたらすのか?

心理・生理的影響(Serpell, 1991; Bonas, 2000など)  
 Dog-walking(Motooka et al., 2006) - 心拍変動解析(自律神経の変化)  
 生理学的なアプローチ(ホルモンや神経伝達物質の解析、脳血流の変化)



The International Society for **Anthrozoology** (ISAZ) was formed in 1991 as a supportive organization for the scientific and scholarly **study of human-animal interactions**. ISAZ is a nonprofit, nonpolitical organization with a worldwide, multi-disciplinary membership of students, scholars and interested professionals.

The International Association of **Human-Animal Interaction Organizations** (IAHAIO) is the global association of organizations that engage in **practice**, research and/or education in animal assisted activity, **animal assisted therapy**, and service animal training. These activities serve to promote pet ownership, the human-animal bond, and respectful approaches to engaging with animals. We have over 90 multidisciplinary member organizations.



## わが国のヒト(人)と動物の関係学

1995年 ヒトと動物の関係学会(HARs)設立  
 IAHAIO正会員

2008年 日本動物介在教育・療法学会  
 (現 動物介在教育・療法学会)

## 動物がもたらす人の健康への良い効果～心疾患の患者さん～

### 92人の退院患者のうち

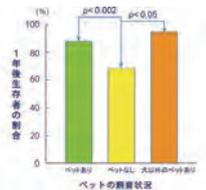
ペットを飼っていたのは53人: 飼っていなかった人は39人

飼っていた53人のうち50人は生存(94%)  
 飼っていなかった39人のうち28人は生存(72%)

イヌ以外のペット(ほとんどが猫らしい)を飼っていた人10人  
 全員が生存(100%)

イヌを飼うことによる効果は、毎日の散歩という「運動」によるのではなく、ペットの飼育によるもの

ペットを飼っている人の方が飼い主でない人と比べると、1年後の生存率が高い



心臓疾患患者の退院後の生存率 (Friedmann et al. *Public Health Reports* 95, 1980; *The American Journal of Cardiology* 76, 1995)

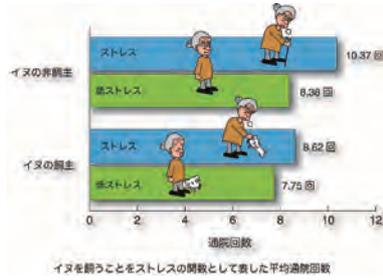
## 犬の高齢者に対する影響

### Judith Siegel (1990) の研究

(Journal of Personality and Social Psychology, Vol 58, 1990)

65歳以上の高齢者(アメリカ)1036人を対象にして調査を行った。回答者は938人(91%)で、「生活(life events)」の要素(教育、結婚の有無、職業、収入、世帯状況、健康状態など)を点数化した。

比較的高齢者の多い(Stressful life events)場合、犬も猫も飼っていない人(539人、57.4%)は1年間に10.37回病院を訪れた。これに対して、犬を飼っている人(202、21.5%)は1年間の通院回数は8.62回になった。つまり、犬の飼い主は、1年間に1.75回病院に行く回数が少なくなったことになる。



“動物(ペット)は人の健康に良い影響を与える”  
(WHO, NIH, 2000~)

しかし、

“動物の何が人にどのような変化をもたらすのか?”

高橋清久(国立精神・神経センター総長)

## Animal-Assisted Therapy (AAT) 動物介在療法



代替医療の範囲は広く、世界の伝統医学・民間療法はもちろん、保険適用外の新治療法も含んでいます。さて、人口比率から見ると現代西洋医学の恩恵に預かっている人達は意外に少なく、国連世界保健機関(WHO)は世界の健康管理業務の65から80%を“伝統的医療”と分類しています。つまり、これら伝統的医療が西洋社会において用いられた場合は代替医療の範疇に含まれることになるわけです。代替医療とは具体的には、中国医学(中薬療法、鍼灸、指圧、気功)、インド医学、免疫療法(リンパ球療法など)、薬効食品・健康食品(抗酸化食品群、免疫賦活食品、各種予防・補助食品など)、ハーブ療法、アロマセラピー、ビタミン療法、食事療法、精神・心理療法、温泉療法、酸素療法、等々すべてが代替医療に含まれています。確かに、これらの中には、非科学的であり西洋医学を実践する医師にとっては受け入れ難い内容のものもありますが、作用機構や有効性が科学的に証明されているものが急増しているのも事実です。

**日本補完代替医療学会**  
補完代替医療とは? | 学会紹介 | 学識制度 | 書籍 | リンク集

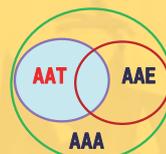
代替医学・医療とは一般の方には、なじみの少ない言葉です。また、その定義についてもいろいろ議論されていますが、日本補完代替医療学会では、[現代西洋医学領域において、科学的未検証および臨床未応用の医学・医療体系の総称]と定義しています。アメリカでは、**alternative medicine** (代替医学) または **alternative and complementary medicine** (代替・補完医学) という言葉が使われています。また、ヨーロッパでは、**complementary medicine** (補完医学) という言葉が好んで使われることが多い様です。しかし、なかには現代西洋医学と同等あるいはそれを凌駕する医療が存在する以上、**当学会はalternative medicine (代替医学)** という用語を用いることとしました。いずれにせよ、通常の医学校では講義されていない医学分野で、通常の病院では実践していない医学・医療のことです。

### 対象者(だれに対して)

AAT: 何らかの病気を患っている人(麻薬、アルコール中毒を含む)

AAE: 小中学生

AAA: 誰でも良いが、概してAAEとAATの対象者と同じ場合が多い(刑務所・少年院の受刑者を含む)



### 目的

AAT: 治療

AAE: 教育

AAA: 特に目的はない(余暇活動と同じ)

### 実行する人

AAT: 医師など国家資格を有する医療従事者

AAE: 小中学生の先生

AAA: AAAがどういふものであるか、について知識と技術を有しているボランティア

### サポーター

AAT: 動物のトレーナー・ハンドラー

AAE: 動物のトレーナー・ハンドラー

AAA: なし

生物活用(真教出版)

# プログラム(処方箋)

\*どんな動物を用いるか？

犬、馬、イルカ、猫、その他

\*それぞれの動物が有する「特性」を生かす

\*科学的な評価と医師の判断



**The IAHAIO Prague Guidelines on Animal Assisted Activities and Animal Assisted Therapy**

**Preamble**

There is much research now available to prove that companion animals can add to the Quality of Life of the humans to whom they may provide companionship, practical assistance or therapy.

IAHAIO members believe that those who train animals and deliver the service to others must ensure the Quality of Life of the animals involved. Programmes offering animal-assisted activities or animal-assisted therapy for the benefit of others should be governed by basic standards, regularly monitored, and be staffed by appropriately trained personnel.

IAHAIO members have therefore adopted four fundamental guidelines at their General Assembly held in Prague in September, 1998. IAHAIO urges all persons and organizations involved in animal-assisted activities and/or animal-assisted therapy, and all bodies governing the presence of such programmes in their facilities to consider and abide by the following points.

**Guidelines**

1. Only domesticated animals<sup>1</sup> which have been prepared and trained using humane methods, and which have been, and will continue to be, properly housed and cared for, are involved.
2. Safeguards are in place to prevent adverse physical, psychological and emotional effects on the animals involved.
3. The involvement of assistance and/or intervention animals is potentially beneficial in each case.
4. Basic standards are in place to ensure safety, risk management, physical and emotional security, health, basic trust and freedom of choice, personal space, appropriate allocation of programme resources, appropriate workload clearly defined roles, confidentiality, communication systems and training provision for all persons involved.

Organizations adhering to the above four guidelines will be invited to join IAHAIO as Affiliate Members.

<sup>1</sup> See the IAHAIO White Paper 2014 for more detailed information.

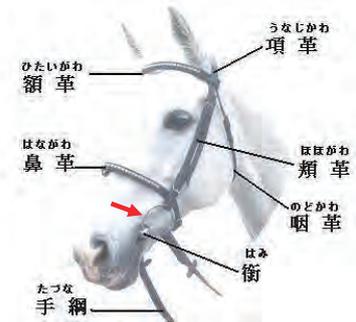
IAHAIO: International Association of Human-Animal Interaction Organizations

## 犬(大中小:344犬種◎)



## 馬(IAHAIOでは△)

\* 陰性強化



## 猫(IAHAIOでは△)

\* 日本では犬より多く飼育されている



## イルカ(IAHAIOでは×)

\* 野生動物

野生の生き物を人のために用いる倫理的な問題(Betsy A. Smith)



# 犬>馬>(猫)>イルカ



**These Dolphins Help Families Heal**  
BY LOU ANN WALKER

**Y**OUS TANI CALLED MARY O'KEEFE, looking for the dolphins, manager of the eye. It had taken the 7-year-old for a doctor to be referred to the program. There she was eventually called from back for another visit.

The other, Deena Hoagland, had her general Island Dolphin Care in Key Largo, Fla., but was looking for a better, more specialized dolphin program. She had a son with autism, and she was looking for a program that would help him. She had heard that the dolphins were helping other children with autism, and she was looking for a program that would help her son.

**"One father was crying," says Deena Hoagland of Island Dolphin Care. "He had found a way to play with his fragile son and not hurt him."**

**24-HOUR HOME SECURITY**

**LYSOL SPRAY HELPS PROTECT: YOU HAVE OUR WORD ON IT!**

**About the Dolphins:**

Like all dolphins, the dolphins at the program are intelligent and social animals. They are also very playful and curious. They are also very intelligent and social animals. They are also very intelligent and social animals. They are also very intelligent and social animals.

In 1991, PARADE ran a story titled "The Dolphin Didn't Let Him Down," about Joe Hoagland, then 3, who had a stroke during open-heart surgery that left him partly paralyzed and visually impaired. Despite doctors' suggestions, Deena Hoagland, a social worker, was unwilling to commit her son to a full-time rehabilitation center. She'd heard about Dolphins Plus, a Key Largo center that did research on dolphin communication, and asked to bring Joe there.

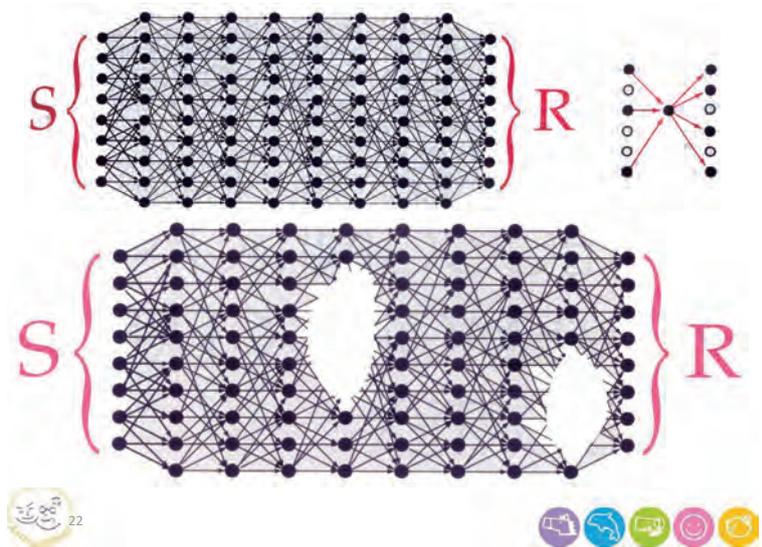
ジョー・ホーグランド君は3歳のとき、心臓の手術を受け、その途中で心臓が止まり、部分的な「脳性マヒ」を起こした。

お母さん(ディーナさん)は、通常のリハビリセンターには行かず、キーラルゴにある「ドルフィンプラス」に連れて行った。

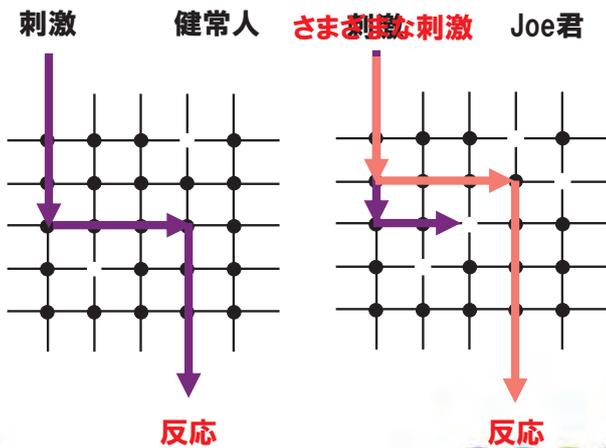
そこにはイルカの「フォンジー」(大西洋バンドウイルカ)がいた。

(8年後、ジョー君は、ほぼ完治した)

"It wasn't until Joe met Fonzie that he smiled," Deena recalled. Fonzie was an Atlantic bottlenose dolphin, and the interest was mutual. Before long, Joe was walking—even carrying buckets of fish for Fonzie.



## 神経回路



**2000.11からイルカ飼育を開始**

**2001.8.28&29 自閉症児に対するイルカ(アシストド)セラピー**

# オキシトシン (Oxytocin : OT)

1906年、 Sir Henry Hallett Dale (イギリス)

“動物の何が人にどのような変化をもたらすのか？”

高橋清久(国立精神・神経センター総長)

- 視床下部室傍核や視索上核で合成される
- 下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモン
- 9個のアミノ酸から成る(1952年)

分娩時の子宮収縮・乳汁分泌に関与  
母と子の関係(愛着)に重要な働きをする



## 幸せホルモン(オキシトシン)

このホルモンが「人と動物の関係」の良い物差しになる(仮説)。

### 実験

55組の犬とその飼い主の実験で、1組ずつ、30分間ふれあってもらい、実験前後の飼い主の尿に含まれるオキシトシンの濃度を判定した

### 結果

- ①事前のアンケートで犬との関係が「良好」と判断された飼い主13人では、実験後にオキシトシン濃度が大きく上昇した。一方、「良好」と答えなかった飼い主42人では、変化がなかった。
- ②オキシトシンの上昇は犬が飼い主を見つめる時間(注視の時間)に比例することが分かった。



### Dog's gaze at its owner increases owner's urinary oxytocin during social interaction

Miho Nagasawa<sup>a</sup>, Takefumi Kikusui<sup>a,\*</sup>, Tatsushi Onaka<sup>b</sup>, Mitsuaki Ohta<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Animal Science and Biotechnology, Aoba University, 1-17-71, Fuchinobe, Sagami-ku, Kanagawa-ken 229-8501, Japan  
<sup>b</sup> Department of Physiology, Jikei Medical University, Minamitoyoh-machi, Itchigo-ken, 325-0458, Japan

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 6 August 2008  
Received in revised form 1 December 2008  
Accepted 2 December 2008  
Available online 14 December 2008

Keywords:  
Dog  
Gaze  
Attachment behavior  
Urinary oxytocin

#### ABSTRACT

Oxytocin (OT) has been shown to play an important role in social bonding in animals. However, it is unclear whether OT is related to inter-species social bonding. In this study, to examine the possibility that urinary OT concentrations of owners were increased by their "dog's gaze", perhaps representing social attachment to their owners, we measured urinary OT concentrations of owners before and after interaction with their dogs. Dog owners interacted with their dogs as usual for 30 min (interaction experiment) or were instructed not to look at their dogs directly (control experiment). We observed the behaviors of owners and their dogs during the experiments, and measured OT concentrations by radioimmunoassay in urine samples from the owners collected just before and 20 min after interaction with their dogs. Using a cluster analysis, owners could be divided into two groups: one received a longer duration of gaze from their dogs and reported a higher degree of relationship with their dogs (IG); the other received a shorter duration of gaze and reported a lower degree of relationship (SG). Urinary OT was higher in IG than SG after usual interaction with their dogs, but not in the control experiment. In the interaction experiment, a high correlation was found in IG between the frequency of behavioral exchanges initiated by the dog's gaze and the increase in urinary OT. We conclude that interactions with dogs, especially those initiated by the dog's gaze, can increase the urinary OT concentrations of their owners as a manifestation of attachment behavior.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.



## 相互コミュニケーションにおけるオキシトシンの役割

オキシトシン

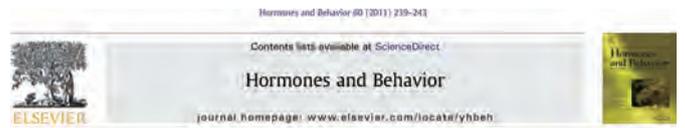


注視(愛着行動)



接触(養育行動)

オキシトシン?



### Urinary oxytocin as a noninvasive biomarker of positive emotion in dogs

Shohei Mitsui<sup>a</sup>, Mariko Yamamoto, Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui, Nobuyo Ohtani, Mitsuaki Ohta

<sup>a</sup> Department of Animal Science and Biotechnology, Aoba University, 1-17-71, Fuchinobe, Chuo-ku, Sagami-ku, Kanagawa 229-8501, Japan

#### ARTICLE INFO

Article history:  
Received 9 February 2011  
Received in revised form 9 May 2011  
Accepted 10 May 2011  
Available online 14 June 2011

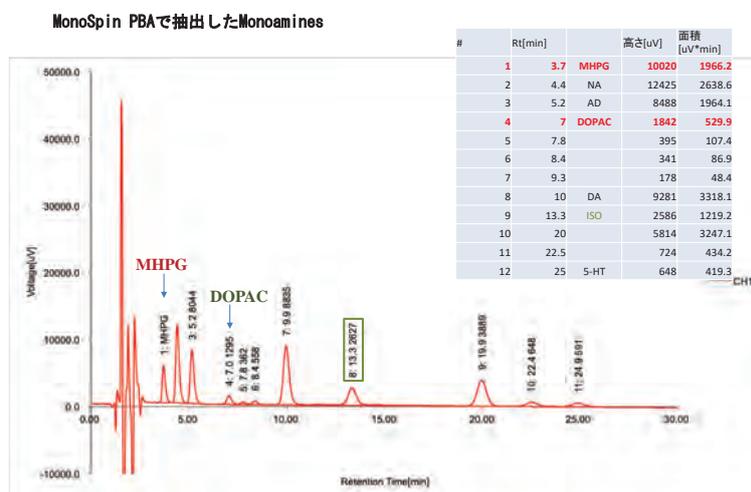
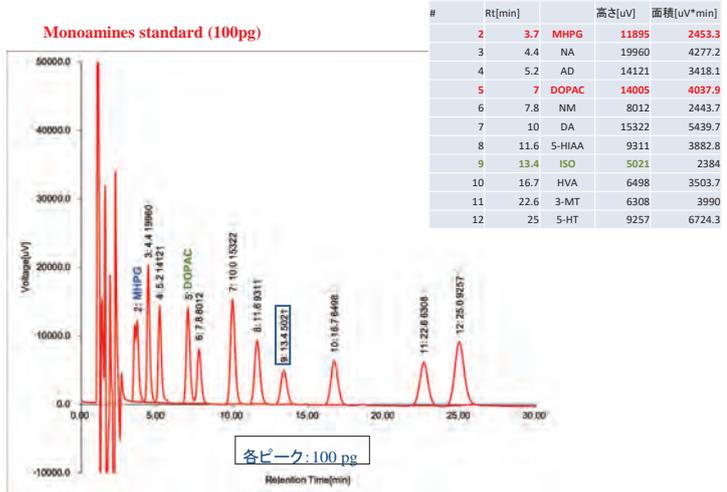
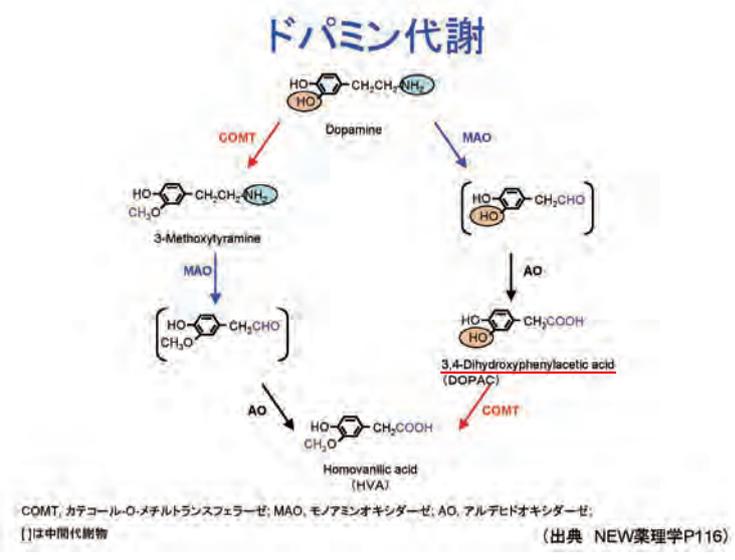
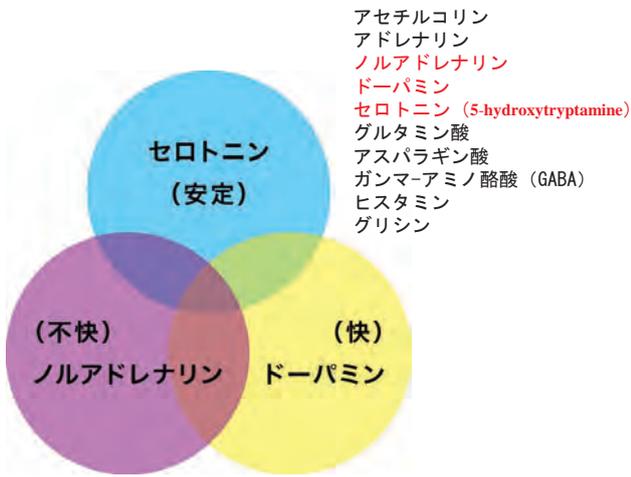
Keywords:  
Dog  
Urinary oxytocin (OT)  
Positive emotion  
Radioimmunoassay

#### ABSTRACT

A reliable assay based on physiological parameters that does not require subjective input from the owners is required to assess positive emotions in dogs. In addition, when viewed from an animal welfare perspective, physiological parameters should be collected in a noninvasive manner. Oxytocin (OT) is a biomarker that may be associated with a calm, relaxed state, and positive emotion. We measured the time-lapse in the concentration of plasma OT relative to urinary OT using a radioimmunoassay with sufficient sensitivity and low variability, and examined the relationship between OT and cortisol. Six dogs were injected with exogenous OT intravenously to increase the blood OT concentration. As a result, the highest concentration of urinary OT occurred 1 h after the injection, although there was little change in urinary cortisol. Moreover, to evaluate the influence of stimuli on urinary OT and cortisol, we provided three stimuli of eating food, exercising and stroking, all of which were assumed to inspire a positive emotion in dogs, and significantly increased urinary OT concentrations. Our findings indicate that urinary OT might be useful as a noninvasive and objective biomarker of positive emotion in dogs.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.





### Hormonal and neural system changes before and after animal-assisted interventions (AAI) in elderly living in long-term care facilities

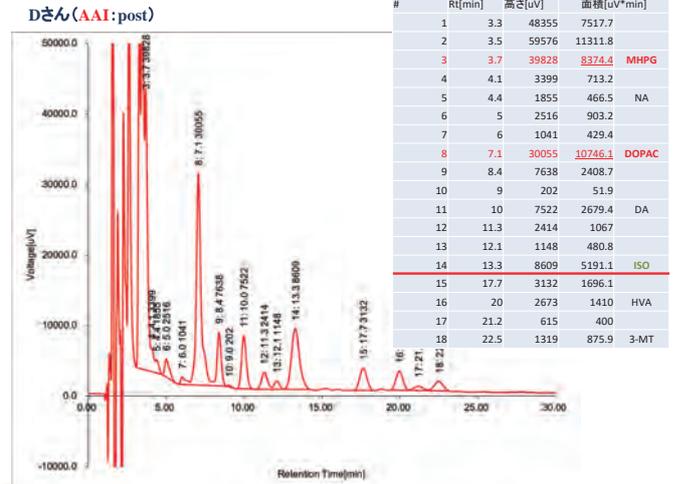
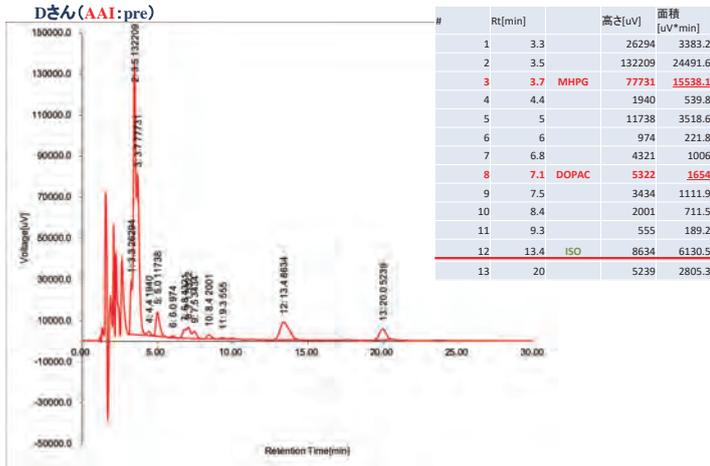
IAHAIQ (International Association of Human-Animal Interaction Organizations)  
 FASAVA (Federation of Asian Small Animal Veterinary Associations)-Tokyo 2019

Participants were older than 75 years and lived in a long-term care facility (Edogawa-ku, Tokyo) and a hospital (Kiyose-city, Tokyo). Approximately 30% suffered from dementia. AAI was conducted in groups of 30-40 elderly persons, 5 to 15 dogs, with handlers (dog owners) in a hall. The participants enjoyed hugging, petting, and looking at dogs who correctly followed the owner's instructions and commands for about 45 min.

Salivary samples of 4-6 participants and 5 dogs at each AAI, who were randomly selected as representatives, were collected about 30 min before AAI, and within 10 min after AAI. Before and after AAI, we measured oxytocin (OT), cortisol and monoamines including their metabolites in saliva for persons and dogs. We also assessed parasympathetic nervous system activation with heart rate variability (WHS-1 & Acc Analyzer, UNION TOOL, Tokyo, Japan). Hormonal levels, OT and cortisol, were determined with commercially available EIA kits (Enzo Biochem Inc. and Oxford Biomedical Research, USA, respectively). Monoamine neurotransmitters (norepinephrine, epinephrine, dopamine, & serotonin) and some metabolites (3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol, MHPG & 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) were measured by reversed phase HPLC system (EiCOM, Kyoto, Japan). MHPG and DOPAC are indicators of the activities of brain adrenergic and dopaminergic neurons, respectively.







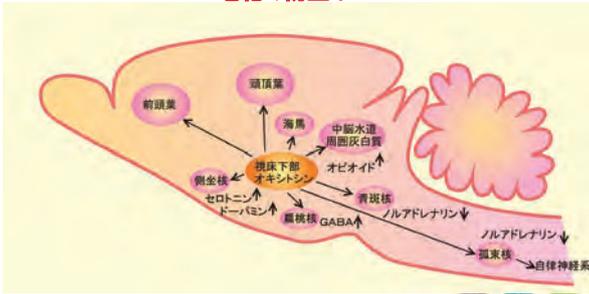
Dさん (Post/Pre) : MHPG=0.64, DOPAC=7.67

POPAC(Post/Pre): 3.32 + 2.11

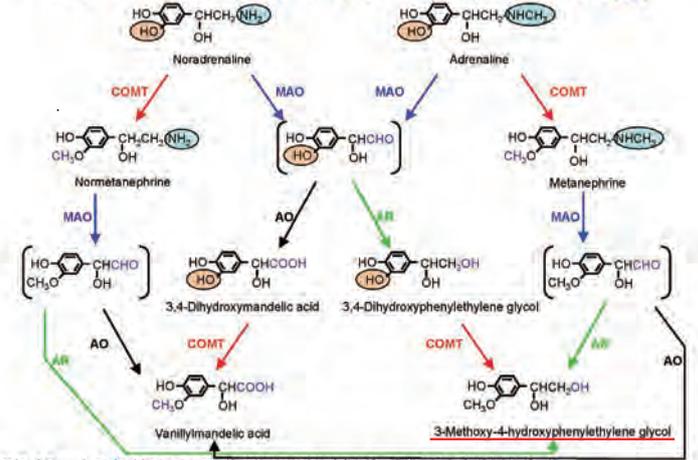
サンプル数が9で、やや少なかつたため、前後(PreとPost)の有意差は出なかつたが...

つまり、オキシトシンの上昇とともに、ドーパミン神経は活性化した

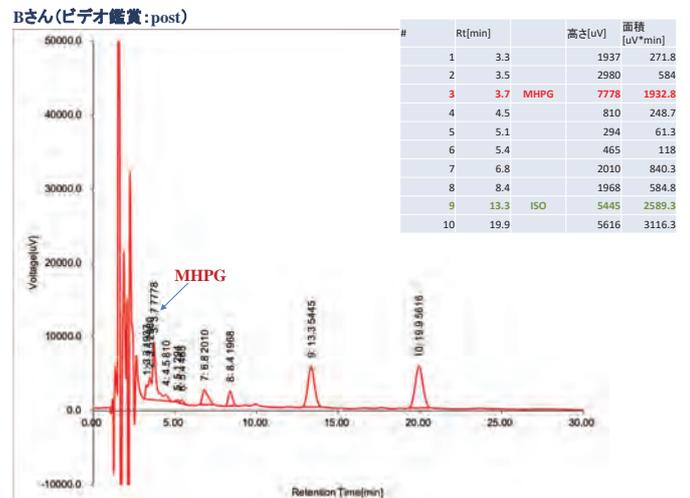
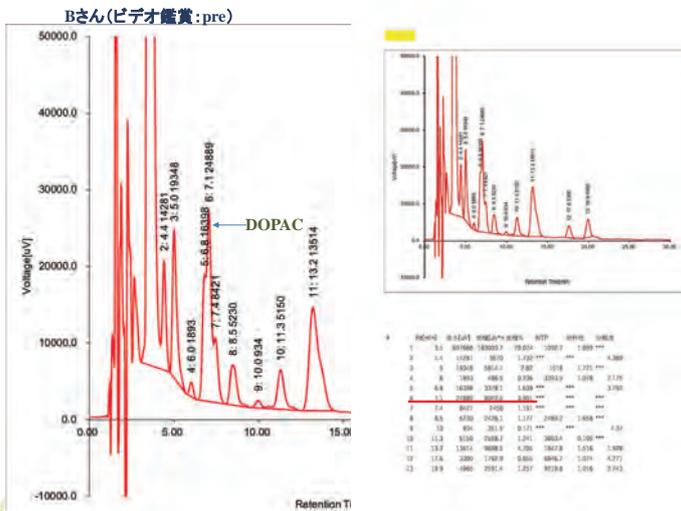
老化の防止?

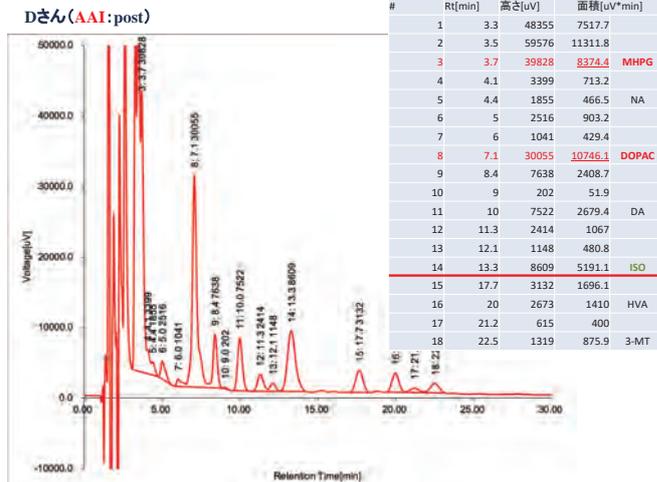
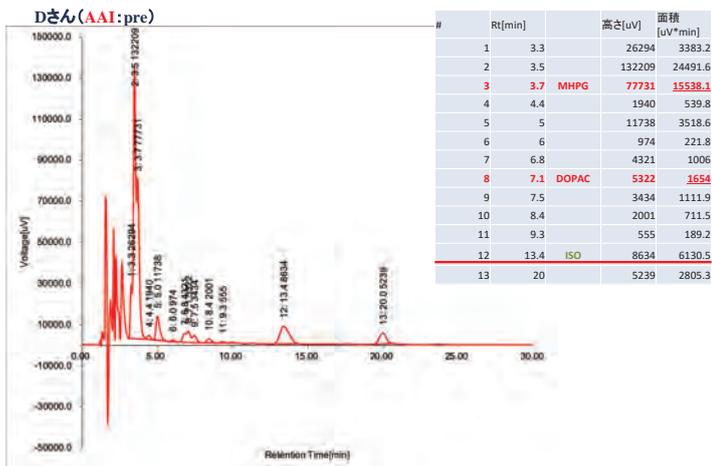


**ノルアドレナリン、アドレナリン代謝**



COMT, カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ; MAO, モノアミンオキシダーゼ; AO, アルデヒドオキシダーゼ; AR, アルデヒドレダクターゼ; [ ]は中間代謝物 (出典 NEW薬理学P116)



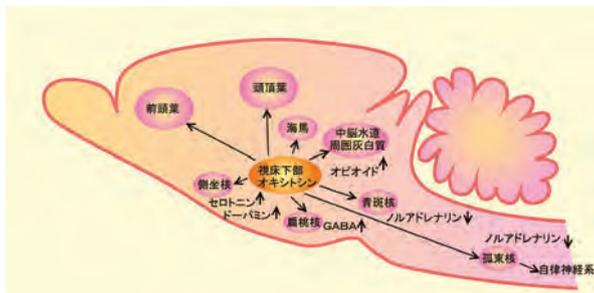


D-san (Post/Pre) : MHPG=0.64, DOPAC=7.67

POPAC(Post/Pre): 3.32 + 2.11  
 MHPG(Post/Pre): 0.66 + 0.11

サンプル数が9で、P<0.06であった...

オキシトシンの上昇とともに、ドーパミン神経は活性化し、ノルアドレナリン神経は抑制された。



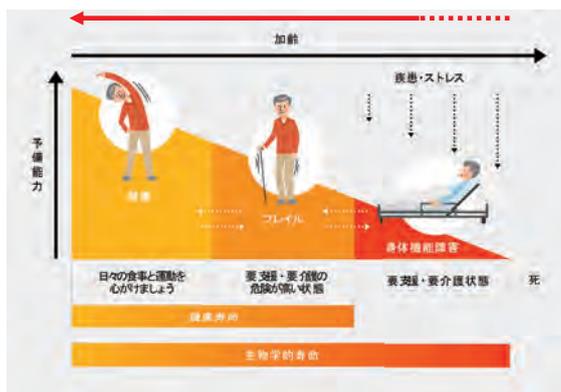
**Norepinephrine and MHPG Levels in CSF and Plasma in Alzheimer's Disease**  
 Murray A. Akshof, MD, Elaine K. Paslun, MS, Jeffrey B. Rubin, MD, et al.  
 Arch Gen Psychiatry. 2018;41(4):343-346. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2018.0057

**Abstract**  
 Postmortem findings of decreased brain norepinephrine (NE) content and decreased total cerebral neuronal density have suggested a possible noradrenergic deficit in Alzheimer's disease (AD). We assessed CNS and peripheral noradrenergic function in patients with advanced AD, moderate AD, and age-matched normals by measuring NE and the NE metabolite 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in CSF and plasma. Subjects were drug free for at least two weeks. Plasma and CSF NE and MHPG levels were significantly higher in patients with advanced AD than in either patients with moderate AD or nondemented, aging normals in the patients with moderate AD did not differ from those in normal controls. These findings do not support either a central or peripheral noradrenergic deficit in AD. Rather, they suggest increased CNS and peripheral noradrenergic activity in advanced stages of the disease.

**Norepinephrine and MHPG Levels in CSF and Plasma in Alzheimer's Disease**  
 Murray A. Akshof, MD, Elaine K. Paslun, MS, Jeffrey B. Rubin, MD, et al.  
 Arch Gen Psychiatry. 2018;41(4):343-346. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2018.0057

**Abstract**  
 Postmortem findings of decreased brain norepinephrine (NE) content and decreased total cerebral neuronal density have suggested a possible noradrenergic deficit in Alzheimer's disease (AD). We assessed CNS and peripheral noradrenergic function in patients with advanced AD, moderate AD, and age-matched normals by measuring NE and the NE metabolite 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in CSF and plasma. Subjects were drug free for at least two weeks. Plasma and CSF NE and MHPG levels were significantly higher in patients with advanced AD than in either patients with moderate AD or nondemented, aging normals in the patients with moderate AD did not differ from those in normal controls. These findings do not support either a central or peripheral noradrenergic deficit in AD. Rather, they suggest increased CNS and peripheral noradrenergic activity in advanced stages of the disease.

「イヌとふれあう」ことは、MHPGを減少させる（不快を抑える）



我が国の高齢者における犬猫飼育と二年後累積生存率

The relationships between caring for pets and the two year cumulative survival rate for the elderly in Japan

星 真二\*, 原月友美子†  
Toshi HOSHII\*, Yumiko MOCHIZUKI†

- 1) 京都大学 東京, 2) 国立研究開発法人国立がん研究センター  
1) Tokyo Metropolitan University  
2) National Cancer Center Research Institute

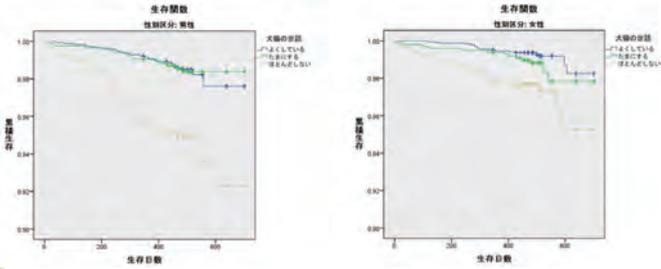


表1 性別年齢層別に見た調査対象数

	65-69歳	70-74歳	合計
男性	6,671	7,205	13,876
女性	743	251	994
合計	7,414	7,456	14,870

犬猫を飼育している人は、男性38.0%、女性37.6%であった。また犬猫を飼っている人で、犬猫の世話をいっしょにしている人は45.9%、たまにしている人は21.7%、ほとんどしない人は13.3%、しない人は19.1%であった。



社会医学研究, 第33巻1号, Bulletin of Social Medicine, Vol.33(1), 2016

GABA  
ギャバ・ストレス研究センター

GABAと笑いによる心身の健康効果を確認

2011年5月18日

2011年5月13日に開催された日本栄養・食糧学会第65回大会で、GABAの摂取と笑いによる血圧の上昇やストレスの軽減など心身の健康に寄与することが明らかになったと発表されました。

ストレス軽減によいとされている笑いの効果について科学的に検証を試みたこの研究では、同じくストレス軽減効果のあるGABAと組み合わせることで、食品と笑いという異なる分野の組み合わせがどのような心身の健康に寄与するかが調べられました。



写真1 お笑いタレントによる遠才高度実験

企業で働く男女18人を対象に行われたこの研究は、被験者に計算作業を課してストレスをかけてから、①通常の業務、②お笑いタレントによる遠才や遠慮を披露する、③GABAを摂取してお笑いタレントによる遠才や遠慮を披露する、の3つの試験パターンを設定。各試験前後の血液中のクロモグラニンA(ChA)やNK細胞活性、血中のドーパミン量(ng/ml)の測定、やる気などの体感アンケート調査を実施しました。

笑い(喜び)→GABA↑→ノルアドレナリン↓→オキシトシン↑→ノルアドレナリン↓(安らぎ)




高齢科学未来研究センター(Research Institute for Aging, RIA)は、この時代の「加齢」(aging)を考え、加齢に付随するいくつかの問題を解決するための研究施設です。加齢と切り離すことができないのが認知症です。

RIAの最終的な目標は、「認知症」を予防することです。

平成29年度高齢者白書によると、2012年は認知症患者数が約460万人、高齢者人口の15%の割合だったものが2025年には5人に1人、20%が認知症になるとの推計もあります。認知症は、単に本人の問題だけに留まらず、その家族にも及びます。つまり、家族の崩壊に至る事例も少なくありません。

現在の医学では治療できません。予防するしか方法はありません。

そのための施設が、ここ「つくラッセル」にあります。

麻布大学名誉教授  
農学博士・太田光明

パネル 1

**加齢 (Aging)** としかありません。健康なからでは、たいいの病気がケガを直すことができます。また、細菌やウイルスなどの異物に対しても強い抵抗力を発揮し、肺炎もありません。しかし、年をとるとそうはいきません。そのことを **aging (加齢)** と言って、生き物の自覚症状があるわけではないので、病気でないので、薬で治すことはできません。

**生誕100年時代** 今や100年生きる事ができる時代になりました。本来の生き物としての寿命より長く生きていけると言っても良いと思います。そのため、健康な時期と同じくらい長い **「虚衰」 (frailty)** (フランス語) **「フレイル」** (フレイル) と「機能障害」 (disability、ディサビリティ) の時間を持つこととなります。健康な時間だけでなく、**「虚衰」** (機能障害) の時間をできるだけ長く、**「虚衰」** (機能障害) の時間をできるだけ短くして、一生を全うする

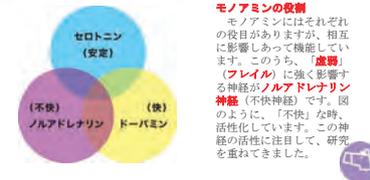
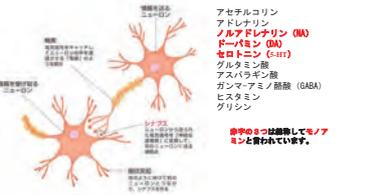
**高齢科学未来研究施設の役割** その「**虚衰**」(フレイル)を見つめるのが、**Research Institute for Aging (高齢科学未来研究施設)** の役割です。また、「**虚衰**」(フレイル)が始まったばかりであれば、その状態を健康な状態にも戻すことが可能です。「**虚衰**」をもちあすもの健康な時間だけでなく、**「虚衰」** (機能障害) の時間をできるだけ短くして、一生を全うする



フレイル(frailty)は、2014年、日本老年学学会が提唱した概念。

パネル 2

**脳の神経細胞と神経伝達物質** 脳神経を構成している**神経細胞** (ニューロン) の数は1,000~2,000万個あり、それらは**シナプス** (10個の重要な化学物質) (上図左) によって神経回路(ネットワーク)を形成しています。そのシナプスの総数は約125兆個にも及ぶと推定されています。シナプスでは**ルアドレナリン (NA)**、**ドーパミン (DA)**、**セロトニン (5-HT)** は神経細胞から分泌される化学物質(神経伝達物質)によって、情報を伝えています。

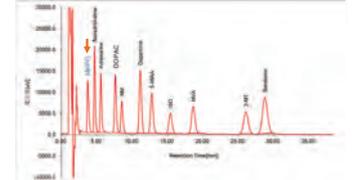


**モノアミンの役割** モノアミンにはそれぞれ役割がありますが、相互に影響しあって機能しています。このうち、「**虚衰**」(フレイル)に強く影響する神経が**ノルアドレナリン** (不快神経) です。このように、「(不快)な時、活性化しています。この神経の活性化に注目して、研究を重ねてきました。」

パネル 3

「モノ」は使われると必ず「ゴミ」が出ます。例えば、ガソリンは車を走らせますが、その時、二酸化炭素と水が出ます。

**ノルアドレナリンのゴミ (代謝物)** ノルアドレナリン神経が脳内で使われると**3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol, MHPG** (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレン・グリコール) (ゴミ、代謝物) になります。このMHPGを測定すれば、どのくらいノルアドレナリン神経が働いているかが分かります。



このMHPGの上昇こそ、「**虚衰**」(フレイル)の始まりの証拠です。唾液を採った日に採取し、その中にMHPGの値が通常のレベルを超えれば、「**虚衰**」(フレイル)が始まっていると考えられます。

取り除かれますが、大半は血液中に排出されます。それが**唾液**に混ざります。つまり、唾液中の**MHPG**を測れば、脳内の**ノルアドレナリン神経の活性の度**合いが分かります。

下の図は、**モノアミン (NA, DA, 5-HT)** とその代謝物 (スタンダード) を**高速液体クロマトグラフ** (HPLC) で分析した結果ですが、MHPGは分析の早期に出てくるため、血液や尿サンプルでは、他の物質に邪魔され、クリアに測定することはできません。しかし、私は**唾液**で測定できるように工夫してきました。



パネル 4

**モノアミン**とその代謝物以外に、**アドレナリン** (アドレナリン) と**コルチゾール** (コルチゾール) を測ることができます。オキシトシンが高く、**コルチゾール**が低い状態は、「元気」な状態です。「**虚衰**」(フレイル)は、**ガンマアミノ酪酸 (GABA)** も測れます。状況に応じて、それらを測定することによって、「**高齢 定期的な検査**」(RIA)の仕方を決定するのが、**Research Institute for Aging (RIA)** の仕事です。「**虚衰**」(フレイル)の始まりは、人に比べて異なります。早い場合、30歳の後半ぐらいから、遅くても、50歳後半には、「**虚衰**」(フレイル)が始まります。そして、「**虚衰**」(フレイル)時には、RIAは必ず対策を

「**運動**」は**何よりも良い**適度な**運動 (1日30分ぐらい)**は最も効果が高く、手軽にできます。予防し、手立ではありません。RIAの責務は、健康に暮らすことを手助けすることです。



初回の判定と対策は、「無料」で行います。私は、健康検査の一環として、唾液による判定をするべきだと考えています。2回目以降は、1000円で検査します。「**高齢科学**」によれば、**GABA**と**DOPAC**を上げ、**MHPG**を下げれば、「元気」な状態です。「**運動**」などは嫌だ、という場合のサプリメントの開発も行っていますが、製品化できるのは、来年になります。

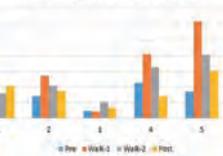
Oxytocin during walk (pg/ml)

	With dog	Without dog
1	293.2	85.5
2	325.8	103.4
3	105.1	144.8
4	436.5	257.7
5	661.9	851.7
6	30.3	42.4

ノルアドレナリンの代謝物(3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol, MHPG) (pg/ml)

	1		2		3		4		5		6	
	with dog	without dog										
Pre	1408.0	312.1	20501.3	522.9	271.8	466.7	317.8	345.0	376.9	380.1	236.1	235.1
Walking	854.2	681.1	11842.4	438.6	285.6	381.0	174.0	349.4	244.2	374.6	228.5	202.1
Walking/Pre	0.61	2.18	0.57	0.84	1.05	0.82	0.55	1.01	0.65	0.99	0.97	0.86

Oxytocin (pg/ml) in owner with dog



# 臨床腫瘍薬学特論

2020年9月16日

くろね犬猫病院

畔蒜 美穂  
Kurone Miho

## 【自己紹介】

大学で所属していた  
研究室の診療科：眼科  
趣味：ダンス、バイク  
好きな診療科：眼科、産科

くろね犬猫病院  
小田急線唐木田駅徒歩2分  
看護師さん募集中です



## 【自己紹介】

畔蒜 美穂 (くろね みほ) 8月17日生まれ O型

獣医師 (くろね犬猫病院 院長)  
獣医鍼灸認定医  
ペット栄養管理士  
ホリスティックケアカウンセラー  
心理アロマアドバイザー  
国際薬膳食育士



2007年3月 麻布大学大学獣医学部卒業  
2007年4月 大室獣医科クリニック入職  
2016年4月 Jurianペットホリスティッククリニック開局 (往診専用鍼灸治療院)  
2018年3月 大室獣医科クリニック退職  
2018年4月 くろね犬猫病院開局

## 【くろね犬猫病院】

- 内科, 外科, 眼科等, 全科対応
- 各種予防接種
- 鍼灸治療
- 漢方薬を用いた治療
- 食事療法
- アロマセラピー
- 健康診断
- トリミング
- ドッグトレーニング (しつけ)
- ペットホテル



## 【本日の講義内容】

- 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ヒトと動物における医薬品の適応の違い
- 犬猫のがん化学療法
- 獣医師・薬剤師によるチーム医療
- 症例検討



## 【本日の講義内容】

- 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ヒトと動物における医薬品の適応の違い
- 犬猫のがん化学療法
- 獣医師・薬剤師によるチーム医療
- 症例検討

## 【動物に対する漢方薬・鍼灸】

ヒトと同様にイヌ、ネコ等の動物の寿命が延長



動物の高齢化に伴う獣医療の多様化



動物の「老年症候群」への対応

## 【動物の老年症候群】

- 活動性低下
- 食欲低下
- 易疲労
- 消化管障害
- 排泄障害
- 椎間板ヘルニア
- 麻痺 など

西洋医学と東洋医学を併用して対応

## 【動物の老年症候群】

### 西洋医学

- 外科的治療
- 内科的治療

### 東洋医学

- 鍼灸治療
- 漢方薬を用いた治療
- 食事療法
- リハビリ

## 【鍼灸治療】

### 適応例

- 活動性低下
- 易疲労
- 食欲低下
- 消化管障害
- 口内炎
- 排泄障害
- 椎間板ヘルニア
- 麻痺 など

- 白鍼
- 電気鍼
- 水鍼

## 【鍼灸治療】

認定獣医鍼灸師（世界69カ国、約6000名）

Chi Institute (Reddick, Florida) において、

獣医鍼灸師認定プログラム（講義、実習、130時間、1年間）を受講後、筆記試験、実地試験に合格することで取得



【漢方薬を用いた治療】

適応例

- 活動性低下
- 易疲労
- 抗腫瘍効果
- 免疫力低下
- 食欲低下
- 消化管障害
- 口内炎
- 排泄障害
- 椎間板ヘルニア
- 麻痺 など

- 内服（錠剤，丸薬，散剤等）
- 外用（ハーブボール等）

【漢方薬を用いた治療】



【漢方薬を用いた治療】



【漢方薬を用いた治療】



【漢方薬を用いた治療】



【漢方薬を用いた治療】



## 【食事療法】

### 適応例

食物アレルギー  
 食欲低下  
 消化機能低下  
 体力低下  
 嚥下力低下  
 歯科疾患  
 満足感  
 投薬補助

- 食材の選択
- 調理方法（煮る，蒸す，焼く）
- 形態の変化（刻む，粉碎する等）

## 【食事療法】

鶏胸肉，菜の花，潰し納豆の和え物  
 白米，カボチャ，豚肉のリゾット



## 【食事療法】

豆腐と豚肉のシチュー  
 人参とノンオイルツナのサラダ  
 鶏胸肉の混ぜご飯



## 【食事療法】

鶏胸肉，人参，ジャガイモの煮物  
 豆腐と菜の花  
 鮭そぼろご飯



## 【本日の講義内容】

- 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ヒトと動物における医薬品の適応の違い
- 犬猫のがん化学療法
- 獣医師・薬剤師によるチーム医療
- 症例検討

## 【ヒトと動物における医薬品の適応の違い】

5-HT<sub>3</sub>（セロトニン）受容体拮抗薬（内服・注射）

ヒト	イヌ
抗癌剤による悪心・嘔吐の抑制・予防	高用量：抗癌剤による悪心・嘔吐の抑制・予防
	低用量：様々な原因による悪心・嘔吐の抑制・予防

## 【ヒトと動物における医薬品の適応の違い】

### NK1（ニューロキニン1）受容体拮抗薬

**ヒト**  
 (ホス) アプレピタント  
 (内服, 注射)  
 抗癌剤による悪心・嘔吐の抑制・予防  
 最大5日間

**イヌ**  
 マロピタント  
 (内服)  
 様々な原因による嘔吐の抑制・予防  
 乗り物酔い予防  
 最大5日間

## 【ヒトと動物における医薬品の適応の違い】

### トラネキサム酸（抗プラスミン剤）

**ヒト**  
 (内服, 注射)  
 止血  
 扁桃炎, 咽頭炎等による疼痛・腫脹の改善

**イヌ**  
 (内服, 注射)  
 止血  
 扁桃炎, 咽頭炎等による疼痛・腫脹の改善  
 膀胱炎による血尿の改善  
 血便の改善  
 (急速静注)  
 催吐

## 【本日の講義内容】

- ・ 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ・ ヒトと動物における医薬品の適応の違い

### ・ 犬猫のがん化学療法

- ・ 獣医師・薬剤師によるチーム医療
- ・ 症例検討

## 【犬猫のがん化学療法】

### イヌの悪性リンパ腫

発生頻度：13～24頭／10万頭  
 (イヌの腫瘍では3番目に多い)

好発年齢：中高齢～高齢(6～9歳)

発生機序：不明, 遺伝的要因の可能性

好発品種：ボクサー, バセット・ハウンド, ロット・ワイラー, コッカー・スパニエル, セント・バーナード, スコティッシュ・テリア, エアデル・テリア, ブルドッグ, ゴールデン・レトリバー

### イヌの悪性リンパ腫の臨床病理

細胞診：悪性リンパ腫の診断するうえで最も簡便かつ迅速  
 イヌの悪性リンパ腫の症例の90%は細胞診で診断可能  
 悪性リンパ腫症例の多くはリンパ芽球様細胞が著しく増殖する

病理組織学的検査：細胞診で診断ができない場合や, 外科的切除した場合に行う

表面抗原：フローサイトメトリー (T細胞：CD3, B細胞：CD79)

遺伝子検査：サザンプロット法, PCR法等

## 【犬猫のがん化学療法】

### ネコの悪性リンパ腫

発生頻度：200頭／10万頭

好発年齢：若齢～高齢

発生機序：若年のネコの悪性リンパ腫ではFeLV陽性例が多い  
 高齢のネコの悪性リンパ腫ではFeLV陰性例が多い  
 FIV感染症は悪性リンパ腫発症リスクを増加させる  
 FeLVとFIVの重複感染の場合, 非感染のネコと比較して悪性リンパ腫発症率は75倍以上

FeLV (feline leukemia virus)：ネコ白血病ウイルス  
 FIV (feline immunodeficiency virus)：ネコ免疫不全ウイルス

## ネコの悪性リンパ腫の臨床病理

- 血液検査** : 約1/3の症例で軽度から重度の非再生性正球性正色素性貧血が認められる、腫瘍細胞が骨髄へ浸潤した場合、血小板減少や、末梢血中にリンパ芽球様細胞が出現する
- ウイルス検査** : ネコのリンパ腫においてはしばしばFeLVやFIVが発症に関与する為、ウイルス検査は必須  
 FeLV : 血中のウイルス抗原を測定  
 FIV : 血中のウイルス抗体を測定
- 細胞診** : 末梢のリンパ節やその他の臓器などでは針吸引による細胞診だけでは確定に至らないことが多い
- 病理組織学的検査** : 細胞診で診断ができない場合に行う、病変部の外科的切除、内視鏡による生検、ニードルコア生検を行う
- 表面抗原** : フローサイトメトリー

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の解剖学的分類

1. 多中心型 : 全身性のリンパ節腫大、肝臓、脾臓、骨髄への浸潤、またはその複合
2. 胸腺型 : 縦隔リンパ節の腫大を特徴とする
3. 消化器型 : 孤立性、びまん性、多病巣性の胃腸管への浸潤を特徴とし、腹腔内リンパ節の腫大を伴う場合と伴わない場合がある
4. 皮膚型 : 皮膚に結節、潰瘍、紅斑等の病変を多発性に認める
5. 節外型 : 様々な器官や組織（腎臓、神経系、眼等）

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫のWHO臨床的分類法

病期	臨床兆候
I	: 単一のリンパ節病変が認められる
II	: 2つ以上のリンパ節腫大が認められ、かつ、病変が横隔膜を境にして頭側あるいは尾側に限局している
III	: 全身的なリンパ節病変が認められる
IV	: 病期IIIの所見に加えて、肝臓又は脾臓、あるいはその両方が認められる
V	: 上記のI~IVのいずれかに加え、骨髄あるいは非リンパ節の病変が認められる

### サブステージ分類

- a : 全身状態が良い  
 b : 全身状態が悪い

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の治療

### 多剤併用化学療法

ヒトの**CHOP療法**をモデルに考案  
 (ビンクリスチン, ドキソルピシン, シクロホスファミド, プレドニゾン)

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の治療

多剤併用化学療法プロトコール (イヌ)  
 (University of Wisconsin-Madison)

抗癌剤名	投与量 投与方法	1~7週目	8~14週目	15~21週目	22~28週目
シクロホスファミド	250mg/m <sup>2</sup> , IV	○●○○○○●	○○○○○●○	○○○○○●●	○○○○○○○
ドキソルピシン	30mg/m <sup>2</sup> , IV	○○○●○○○	○●○○○○○	○●○○○○○	○○○●○○○
ビンクリスチン	0.5~0.7mg/m <sup>2</sup> , IV	●○○○●○●	●○○○○○●	●○○○●○●	●○○○○○○○
プレドニゾン	2-1.5-1-0.5mg/kg PO	●●●●○○○	○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
L-アスパラギナーゼ	400U/kg, SC	●○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の治療

多剤併用化学療法プロトコール (ネコ)  
 (University of Wisconsin-Madison)

抗癌剤名	投与量 投与方法	1~7週目	8~14週目	15~21週目	22~28週目
シクロホスファミド	200mg/m <sup>2</sup> , IV	○●○○○○●	○○○○○●○	○○○○○●●	○○○○○○○
ドキソルピシン	25mg/m <sup>2</sup> , IV	○○○●○○○	○●○○○○○	○●○○○○○	○○○●○○○
ビンクリスチン	0.5~0.7mg/m <sup>2</sup> , IV	●○○○●○●	●○○○○○●	●○○○●○●	●○○○○○○○
プレドニゾン	2-2-1-0.5mg/kg PO	●●●●○○○	○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○
L-アスパラギナーゼ	400U/kg, SC	●○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○	○○○○○○○

## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の治療

### 化学療法施行時の注意点

#### 副作用と対策

漢方薬で対応	骨髄抑制	: 感染症対策（屋内飼育）
	悪心・嘔吐	: 制吐剤
鍼灸で対応	食欲低下	: 餌の種類, 形態の変更
	元気低下	: 休息
食事療法で対応	下痢	: 止瀉薬, 餌の形態変更
	脱毛	: 頻回に抜け毛を処理

### 【本日の講義内容】

- 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ヒトと動物における医薬品の適応の違い
- 犬猫のがん化学療法

### 獣医師・薬剤師によるチーム医療

- 症例検討



## イヌ及びネコの悪性リンパ腫の治療

### 化学療法施行時の注意点

#### 排泄物の処理

- 飼い主は「手袋」, 「マスク」を着けて処理を行う
- こまめに処理を行い, 長時間放置しないようにする
- 排泄物, ペットシート等は密閉できるビニール袋に入れて破棄する

### 獣医師・薬剤師によるチーム医療

#### くろね犬猫病院における薬剤師の業務

- 処方薬の調剤, 監査
- 粉碎可能か否かの判断
- 注射薬, 抗がん剤のミキシング
- 服薬指導
- 定数医薬品の検討
- 動物の保定
- 手術時の補助, 麻酔の管理, 器具管理
- 受付, 電話対応, 散歩係

### 【本日の講義内容】

- 獣医学領域での鍼灸・漢方薬の活用
- ヒトと動物における医薬品の適応の違い
- 犬猫のがん化学療法

### 獣医師・薬剤師によるチーム医療

- 症例検討

## 【症例検討】

犬種：ジャックラッセルテリア  
 年齢：16歳  
 性別：去勢雄

20XX年8月 下痢，食欲不振あり当院受診  
 糞便検査施行し異常なし  
 生食皮下点滴施行  
 ブスコパン，ミヤBM，ゲンノショウコ含有製剤処方  
 帰宅後，ぐったりとして臥位が続くとの訴えあり再診  
 血液検査施行し，PLT軽度減少，軽度腎・肝機能低下あり  
 CRP高値，メロキシカムsc，アンピシリンsc  
 4日間継続も改善なし  
 再度血液検査施行し，PLT軽度減少は不変，  
 リパーゼ正常，CRP低下傾向，  
 レントゲン施行し異常なし  
 5日目，獣医師，薬剤師で本症例についてカンファレンス

## 獣医師，薬剤師によるカンファレンス

- 下痢，食欲不振あり，糞便検査施行し異常なし
- ブスコパン，ミヤBM，ゲンノショウコ含有製剤処方も改善なし，内服困難あり
- ぐったりとして臥位が継続
- PLT軽度減少，軽度腎・肝機能低下，CRP高値
- メロキシカムscでCRP低下傾向
- リパーゼ正常，レントゲン施行し異常なし→肺炎は否定的
- アンピシリン無効

day5, 上記より，**潰瘍性大腸炎疑い**でプレドニゾン開始（1mg/kg sc）

day6, 下痢が改善，PSL2mg/kg sc, VtB12sc

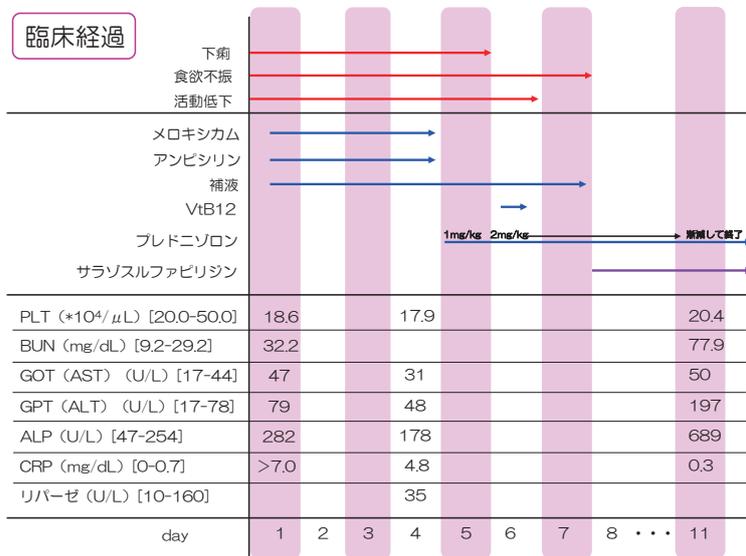
→サラソルファピリジン発注

day7, 皮下点滴終了，抗生物質投与（最終日），PSL（2mg/kg）継続

day8, 強制給餌可能，サラソルファピリジン（40mg/kg/day, 分2）開始

day11, 血液検査施行し，PLT正常，CRP正常，腎・肝機能低下

## 臨床経過



御清聴ありがとうございました

くろね犬猫病院

畔蒜 美穂  
 Kurone Miho

# 抗がん剤誘発性末梢神経障害の発症機序と治療法

日本薬科大学薬学部  
臨床薬学分野/医療ビジネス薬科学  
教授 Ph.D. 勝山 壮



「しびれがこんなにつらいものとは」。  
手足のピリピリ感は次第に痛みに変  
わった。

## はじめに

がん化学療法の多様化により様々な治療計画が開発され、がん化学療法に伴う副作用の一つとして末梢神経障害を高頻度で起こす抗がん剤がある。

末梢神経障害は、手足のしびれや痛みを主な症状としており、患者本人の自覚、訴えにより医療従事者に認知されるため、発見時には末梢神経障害が進展している場合もある。

## 本日のお話し

- ・末梢神経障害を誘発しやすい抗がん剤の種類、症状について
- ・抗がん剤の投与によって末梢神経症状が起こる発症機序について  
(ビンクリスチン、パクリタキセル、オキサリプラチンを例に)
- ・対処法について
- ・末梢神経障害とグリア細胞、ERKとの関連について  
実験データ（動物実験）も含めて
- ・実際の抗がん剤の誘発性末梢神経障害動物実験データについて

### ○末梢神経障害を誘発しやすい抗がん剤の種類

#### CIPN

(chemotherapy-induced peripheral neuropathy)

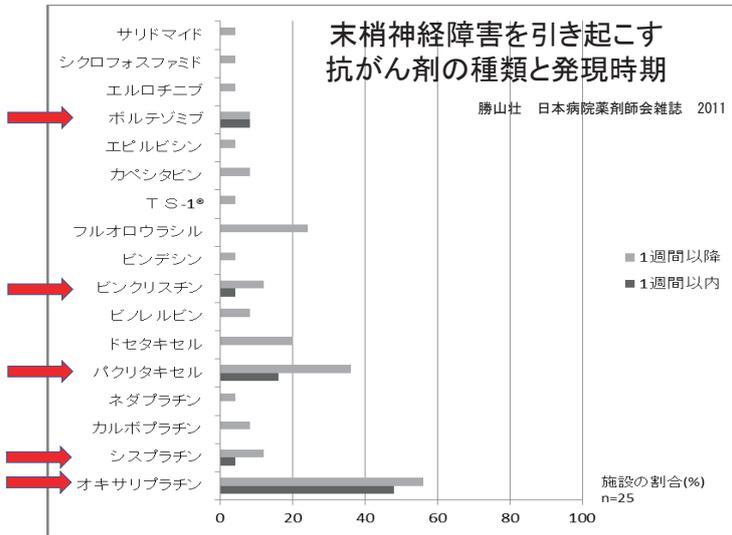
白金製剤・・・シスプラチン、オキサリプラチン  
タキサン系・・・パクリタキセル、ドセタキセル  
ビンカルカロイド系・・・ビンクリスチン、ビンブラスチン  
プロテアソーム阻害薬・・・ボルテゾミブ

などが知られています。



オキサリプラチン (エルプラット®点滴静注液)	パクリタキセル (タキソール®注射液)
ドセタキセル (タキソテール®点滴静注用)	ビンクリスチン (オンコビン®注射用)
ボルテゾミブ (ベルケイド®注射用)	エリブリン (ハラヴェン®静注)
カルボプラチン (パラプラチン®注射液)	ビンブラスチン (エクザール®注射用)
ビンデシン (注射用フィルデシン®)	ビノレルビン (ナベルピン®注)
ネダプラチン (アクプラ®静注用)	フルオロウラシル (5-FU®注)
シスプラチン (ランダ®注、プリプラチン®注)	

※薬剤添付文書上の明記に基づき記載



## CIPNの症状

CIPNの症状は、障害される末梢神経の種類に応じて大きく3つに分けられる。

- 感覚神経の障害による四肢末端のしびれ、痛み。触覚／温冷覚や振動覚・位置覚に対する錯感覚や感覚障害など。
- 運動神経障害(筋萎縮、筋力低下、弛緩性麻痺など)や自律神経障害(便秘、腹痛、発汗障害、排尿障害など)

CIPNの発症率は、抗がん薬の種類や評価する時期により異なるが、およそ30～60%と推測されている。しかし、これらが一律に同様の症状を呈するのではない。

特に、オキサリプラチンでは投与直後から数日以内に、寒冷被曝により誘発される特有の急性末梢神経障害が生じる。また、パクリタキセルにおいても、投与数日以内に70%以上の患者でパクリタキセル関連急性痛症候群と呼ばれる一過性の関節痛や筋肉痛が発生することが知られており、CIPNの重症度とも相関することが報告されている。

### パクリタキセル

高用量で使用した場合は、初回投与後1～3日程度で発症することがある

### ビンクリスチン

ビンクリスチン投与後2か月以内に発症する。1回の投与量が2mg以上で高度な神経毒性生じやすい。

### オキサリプラチン

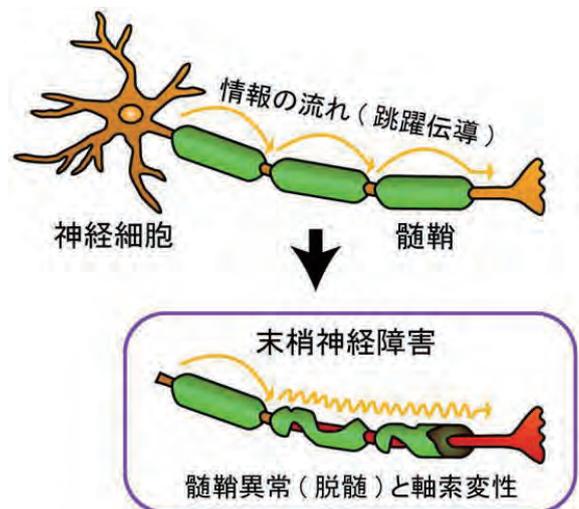
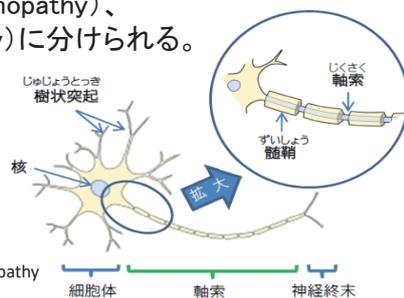
急性症状：投与直後から1、2日以内に発症する  
蓄積性症状：700～800 mg/m<sup>2</sup>を超えると発現リスクが高まる

動物実験でもほぼ一緒(後ほど)

## ○抗がん剤の投与によって末梢神経症状が起こるメカニズム分類(病理組織学的)

末梢神経障害の発症機序には、病理組織学的障害による分類にて、

軸索障害(axonopathy)、  
神経細胞体障害(neuronopathy)、  
髄鞘障害(myelinopathy)に分けられる。



[https://survivorship.jp/peripheral\\_neuropathy/summary/02/index.html](https://survivorship.jp/peripheral_neuropathy/summary/02/index.html)

[https://www.nips.ac.jp/release/2017/02/post\\_337.html](https://www.nips.ac.jp/release/2017/02/post_337.html)

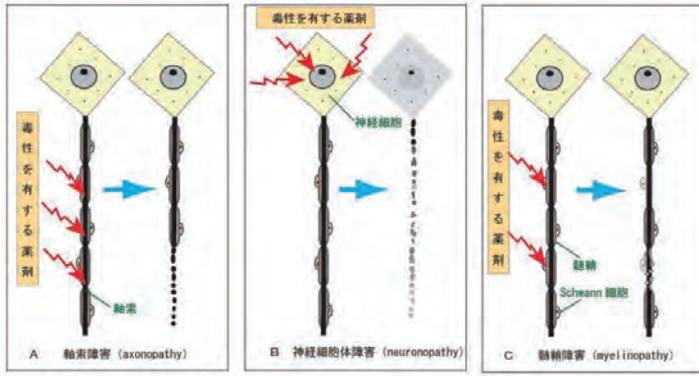


図1：毒性末梢神経障害の発症機序の模式図  
 A. 軸索障害 (axonopathy)：軸索が一次的に障害され、神経細胞体が比較的保たれる。二次的に髄鞘が障害される。  
 B. 神経細胞体障害 (neuronopathy)：神経細胞体が一次的に障害され、軸索や髄鞘が障害される。  
 C. 髄鞘障害 (myelinopathy)：髄鞘、すなわち Schwann 細胞が一次的に障害され、軸索と神経細胞体は保たれる。断性脱髄所見を呈する。

厚労省重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 軸索障害

病変の主は、軸索であり神経細胞体は比較的保たれ、  
 二次的に髄鞘が障害される。

臨床的には手袋-靴下型の感覚障害や遠位の筋萎縮を  
 呈する。微小管阻害作用による軸索輸送障害である。

原因となる抗がん剤は、タキサン系やビンカルカロイド系  
 がある。



## 神経細胞体障害

病変の主は、神経細胞体で後根神経節が障害されるため、  
 二次的に軸索や髄鞘の再生がみられず、回復は悪い。

よって投与中止後も回復が見込めないことが多い。顔面や  
 体感などの軸索長の短い神経も障害されることも多い。原因  
 となる抗がん剤は、白金系抗がん剤のシスプラチンや  
 オキサリプラチンである。



## ビンクリスチン誘発性末梢神経障害の特徴

発症機序：ビンカルカロイドは末梢神経の微小管と結合し、  
 チュブリンの重合が阻害され、軸索変性が起こるとされる。  
 障害された軸索に対して軸索の修復や再生を障害する。

臨床症状：手指の異常感覚で発症する。多くは四肢遠位部の  
 障害が主体となり、痛覚や触覚が強く障害される。高用量を  
 投与すると、投与早期から発症し、感覚障害の程度もより高  
 度となる。手の動きにくさ、運動後の下肢の筋痙攣が運動症  
 状の初期にみられる。筋力低下は手指や手首の伸筋、足の  
 背屈が障害されやすい。7～10日の経過で急速に進行する  
 こともある。運動障害に引き続き便秘、尿閉などの自律神経  
 障害が起こることがある。薬剤の投与中止により、神経症状  
 は障害の高度な例を除き徐々に回復する。発症の初期で中  
 止すれば筋力低下は急速に回復し、異常感覚も中止後  
 4週以内に軽快する。

## 髄鞘障害

病変の主は、髄鞘であり軸索と神経細胞体は比較的保  
 たれる。髄鞘が一時的に脱落しても、軸索が比較的  
 保存されているため早期に薬剤を中止すれば、

回復は良好である。運動障害を呈することが多い。

末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを  
 示す。感覚障害は軽微なことが多い。原因となる薬剤は、  
 アミオダロン塩酸塩やタクロリムスなどがある。

## パクリタキセル誘発性末梢神経障害の特徴

発症機序：パクリタキセルはチュブリンに結合し、非可逆  
 性に微小管重合を促進し、異常微小管束を形成すること  
 により正常の軸索輸送が障害される。

臨床症状：用量依存性の感覚性神経障害をきたす。手指  
 のしびれ感で発症することが多い。四肢遠位部優位の焼  
 けるような異常感覚、全感覚に及ぶ感覚障害、腱反射消  
 失、感覚性運動失調、自律神経症状などを起こし、筋力  
 低下は軽度である。

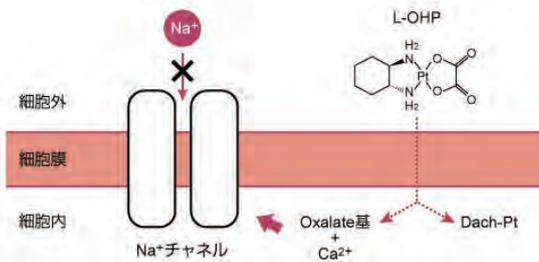
発症時期：高用量で使用した場合は、初回投与後1～3  
 日程度で発症することある。

## オキサリプラチン誘発性末梢神経障害の特徴

①急性症状: 本剤の投与直後から1、2日以内に、ほとんど全例(85~95%)の症例に手、足や口唇周囲部等の異常感覚(末梢神経症状)があらわれる。また、1~2%の症例では、呼吸困難や嚥下障害を伴う咽頭喉頭感覚異常があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。患者に対しては、これらの末梢神経症状、咽頭喉頭感覚異常は、特に低温又は冷たいものへの曝露により誘発又は悪化すること、多くは本剤の投与毎にあらわれるが休薬により回復する場合が多いことを十分に説明するとともに、冷たい飲み物や氷の使用を避け、低温時には皮膚を露出しないよう指導すること。

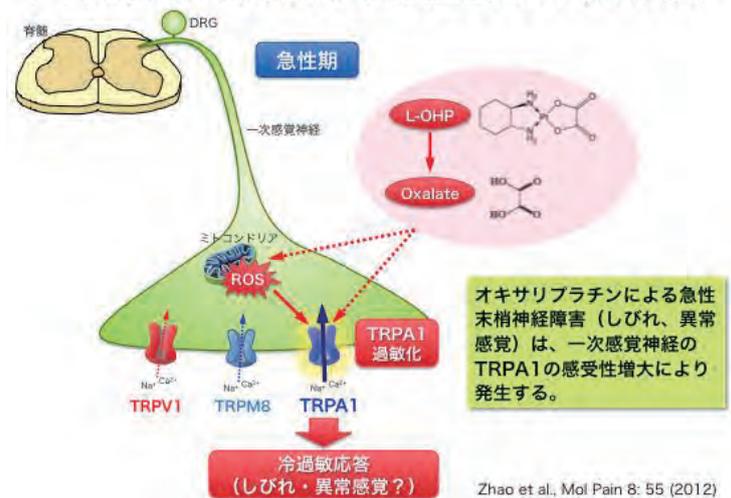
②慢性症状: 四肢末梢の手袋靴下型の軽度のしびれ感で発症する。総投与量が増加するにつれ、しびれ感、痛み、異常感覚が近位部に広がり、不可逆性となる。運動機能は通常は障害されない。症状が高度になると感覚性運動失調を呈することもある。薬剤中止により80%の症例では一部症状の改善がみられ、40%の症例で6~8ヶ月後には完全に回復する。後根神経節細胞にオキサリプラチンが蓄積し、細胞の代謝や軸索原形質輸送が障害されることにより起こる。

発症機序は、神経細胞の細胞膜にて oxalate と Ca がキレートを形成し、Na チャネル流入を阻害することによるとされている。



Jaggi A. S., Singh N., Toxicology, 291, 1-9 (2012)

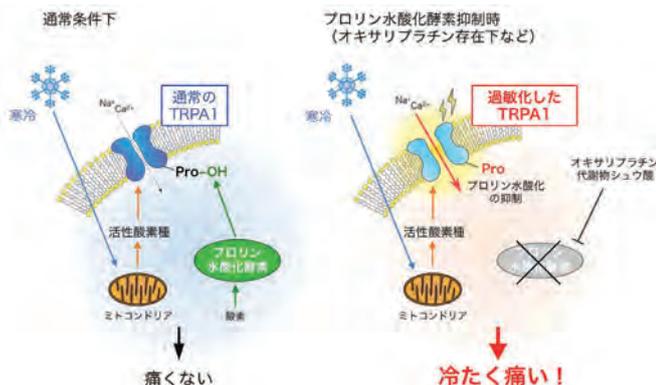
## オキサリプラチンによる急性末梢神経障害におけるTRPA1の関与



オキサリプラチンによる急性末梢神経障害(しびれ、異常感覚)は、一次感覚神経のTRPA1の感受性増大により発生する。

Zhao et al., Mol Pain 8: 55 (2012)

オキサリプラチン投与後に冷刺激で誘発される特有の急性末梢神経障害の症状の一部には、ROS産生を介した間接的なTRPA1活性化が関与している。活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)



Nakagawa T., Kaneko S., Biol. Pharm. Bull., 40, 947-953 (2017)

## OCIPNに対する対処法について

CIPNが発現した際、自覚症状を基準に有害事象共通用語規準で末梢神経障害のグレード2あるいはグレード3まで重症度が増すと、原因薬物の減量、休止あるいは中止を考慮する必要がある。オキサリプラチンの場合、一度休薬して、ある一定のサイクル後に投与を再開するStop and Go方式を取り入れることによりがん治療に影響を及ぼすことなくCIPNの発現率を低下できると一部報告されている。

Tournigand C. et al., J. Clin. Oncol., 24, 394-400 (2006)

Grade 1	軽症; 症状がない, または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症または医学的に重大であるが, ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

生命を脅かすことのない有害事象はGrade1~3で表すといったように, 必ずしも5段階で評価するとは限らない



手足の冷却に用いるグローブとソックス



国内、日本がんサポーターティブケア学会  
「がん化学療法に伴う末梢神経障害マネジメントの  
手引き2017年版」が発表

弱い提案としてデュロキセチン、有効性は明らかでないが投与を否定しないものとして、ビタミンB12、プレガバリン、NSAIDs、オピオイドを挙げている。しかし、有効性が不明なビタミンB12を除き、いずれもCIPNの症状の1つである痛みを抑制するに過ぎず

CIPN発症に対する予防薬は今のところない。

がん薬物療法に伴う末梢神経障害マネジメントの手引き2017年版  
日本がんサポーターティブケア学会編 (金原出版) (2017)

近年、非薬物療法として、手足冷却療法が着目されている。これは、抗がん薬点滴中および前後に冷却グローブおよびソックスで手足を冷却することにより、投与直後の四肢末端の血中濃度のピークを抑え、末梢神経末端への分布を抑制するというもので、パクリタキセルによるCIPNに対して予防効果が見られることが報告されている。

Hanai A. et al., J. Natl. Cancer. Inst., 110, 141-148 (2018)

薬物療法

米国臨床腫瘍学会が発表したガイドライン

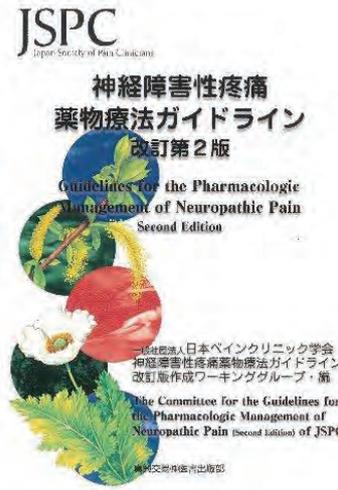
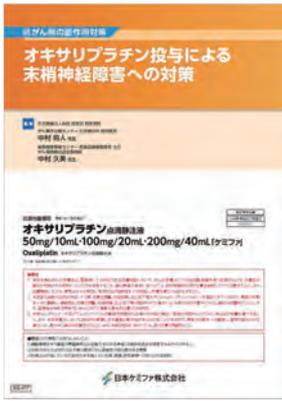
唯一、科学的根拠のあるCIPN治療薬としてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) デュロキセチンがある。また、三環系抗うつ薬やガバペンチン、プレガバリンも治療選択肢として可能としている。

Hershman D. L. et al., J. Clin. Oncol., 32, 1941-1967 (2014)

国内では、オキサリプラチンによるCIPNに対して漢方薬である牛車腎気丸やCa/Ma製剤が用いられることが多かった。

牛車腎気丸やCa/Ma製剤の有効性を示す論文も多数報告されたが、最近のシステマティックレビューおよびメタ解析により、その有効性は否定されている。

Hoshino N. et al., Int. J. Clin. Oncol., 23, 434-442 (2018)  
Kuriyama A., Endo K., Support. Care Cancer, 26, 1051-1059 (2018)  
Ruo A. et al., Exp Ther Med, 5, 933-937 (2012)  
Loprinzi CL., et al., J Clin Oncol, 10, 997-1005 (2014)



**痛みの種類**

**侵害受容性疼痛**

侵害刺激や発痛物質が侵害受容器を刺激して生じる痛み  
⇒ 熱刺激、冷刺激、機械的の刺激、化学的の刺激 など

**神経障害性疼痛**

神経の損傷あるいはそれに伴う機能異常によって起こる痛み  
⇒ アロディニア 痛覚過敏

**心因性疼痛**

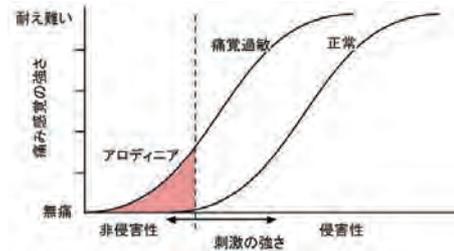
器質的要因はなく心理的要因によって起こる痛み  
最近では「身体表現性疼痛障害」とも呼称されている

**アロディニア**

明らかに正常な皮膚に、通常では痛みを起こさないような刺激を与えても、痛みが生じることです。アロディニアでは、触られたり、圧迫されたり、温かいものや冷たいものが触れたりしただけで、痛みを感じます。衣服や寝具が触れる、風があたるなどの軽微な刺激でも痛みを感じます。

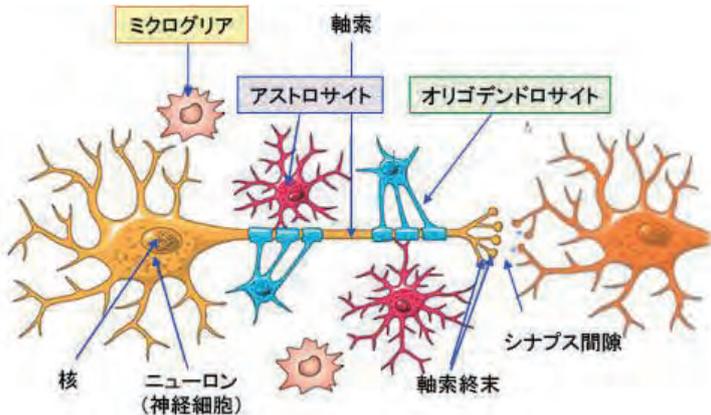
**痛覚過敏**

痛み刺激に対する痛みを、通常感じる程度以上に強く感じることです。痛覚過敏は、アロディニアとともに生じることが多いです。

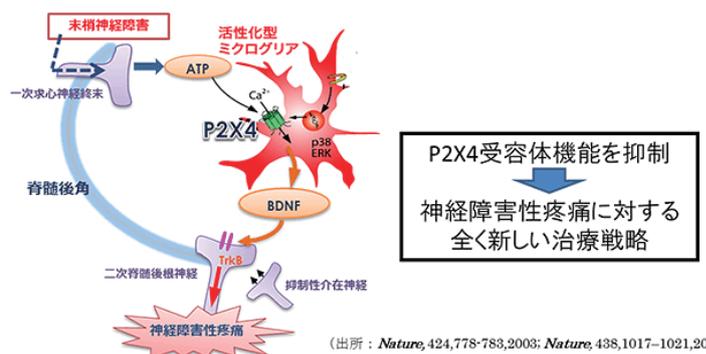


グリア細胞は主に3種類

アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア



**神経障害性疼痛とグリア細胞との関係**



(出所: Nature, 424,778-783,2003; Nature, 438,1017-1021,2005)

[https://blog.goo.ne.jp/kfukuda\\_ginzaclinic/e/3600423774bdfbabff599c197bebf8af](https://blog.goo.ne.jp/kfukuda_ginzaclinic/e/3600423774bdfbabff599c197bebf8af)

## 神経障害性疼痛と脊髄後角内のERKとの関係

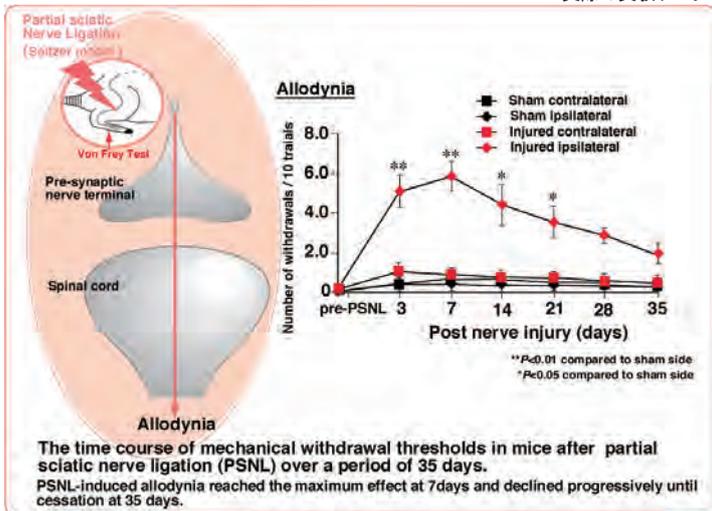
グリア細胞は、ヒト脳ではニューロンの10倍もの多数を占める。このグリア細胞は、ニューロンの物理的支持細胞と考えられていたが、ニューロンの活動を制御しているとして注目を集めている。特に、グリア細胞で最大数を占めるアストロサイトは、ニューロンに寄り添い、シナプスを覆うように存在し多くの神経伝達物質受容体を発現している。ミクログリアについては損傷を受けたニューロンの除去や修復機能など多様な機能は認められていた。中枢神経系で食作用を示し免疫のほか異常代謝物などの回収を担う細胞である。

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)カスケードは、細胞増殖、成長、分化、形質転換およびアポトーシスなどの多種多様な細胞プロセスを制御する複雑なシグナル伝達ネットワークを形成します。MAPキナーゼは、分子のアミノ酸の一次配列の相同性に基づいて細胞外シグナル調節キナーゼ(Extracellular Signal-regulated Kinase, ERK)、p38、JNK(c-Jun N-terminal kinase)に分類される。

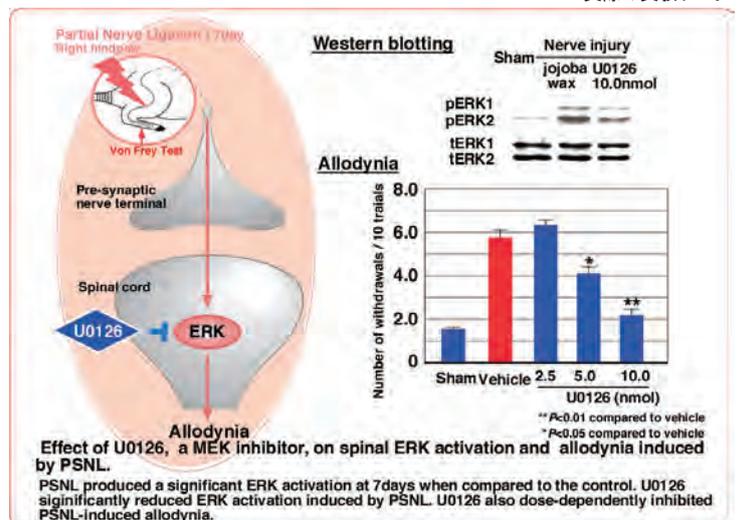
ERK1/2が神経系に及ぼす多くの影響が報告された、疼痛伝達物質によってERKが活性化されることが報告されている。

T. Komatsu, et al., *Neurosci Lett.* 686:127-132 (2018)  
 T. Komatsu, et al., *Neuropharmacology*, 61, 608-613 (2011)  
 R.R. Ji, et al., *J. Neurosci.*, 22, 478-485 (2002)

実際の実験データ



実際の実験データ



### パクリタキセル

高用量で使用した場合は、初回投与後1~3日程度で発症することがある

### ビンクリスチン

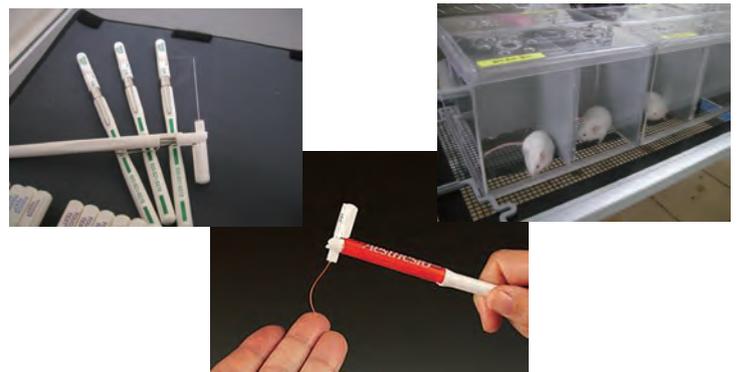
ビンクリスチン投与後2か月以内に発症する。1回の投与量が2mg以上で高度な神経毒性生じやすい。

### オキサリプラチン

急性症状：投与直後から1、2日以内に発症する  
 蓄積性症状：700~800 mg/m<sup>2</sup>を超えると発現リスクが高まる

## von Frey test

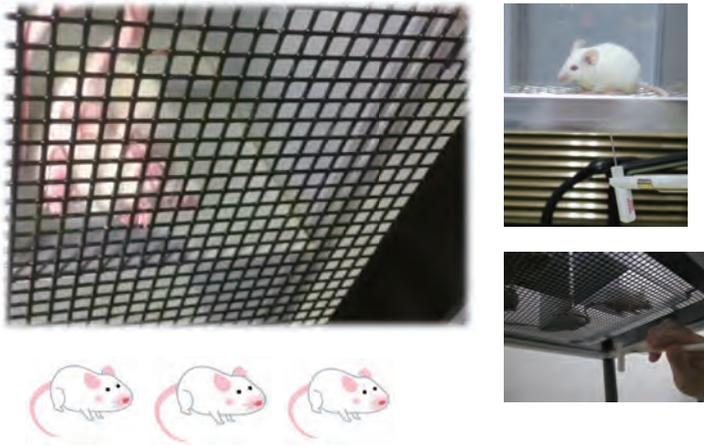
von Freyテストにより痛覚過敏の程度を検討することができる。特に、機械刺激性アロディニアが強く発症することがこのモデルの特徴である。



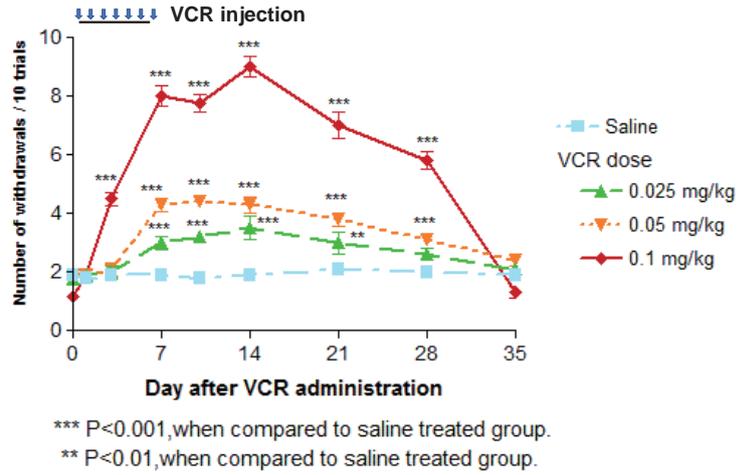
動物実験では？ 実際の実験データをお示します。

## von Frey test

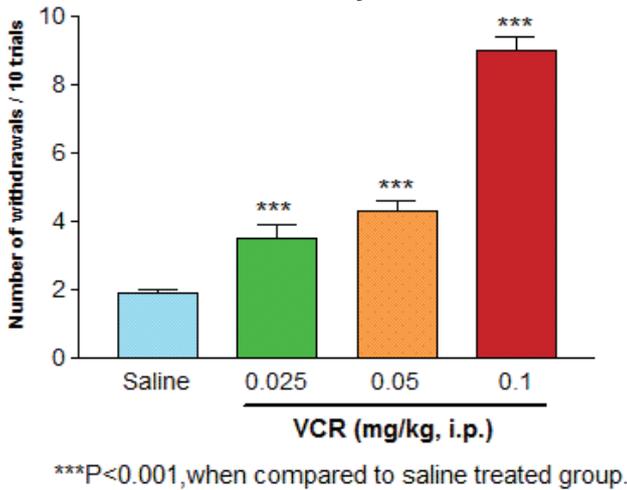
網の下からラットやマウスの足底に対して垂直にvon Frey Hairが曲がるまで押しつけ、動物が足をあげる機械刺激の閾値を測定する。



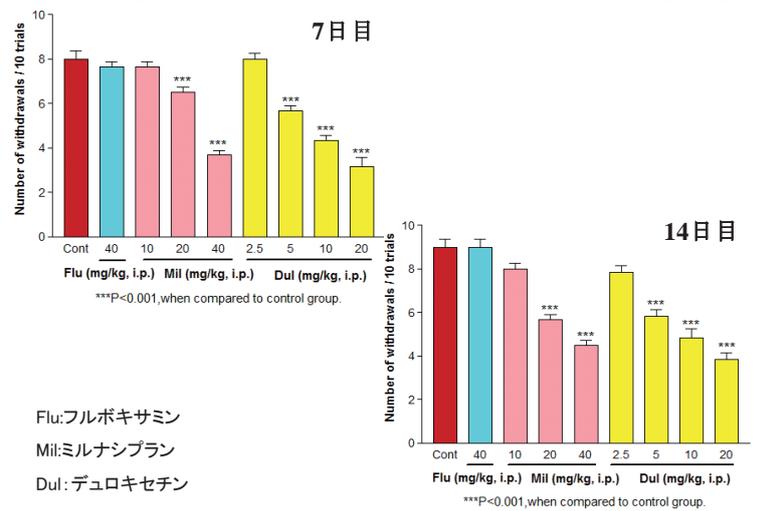
## 動物実験のデータ(ビンクリスチン CIPN)



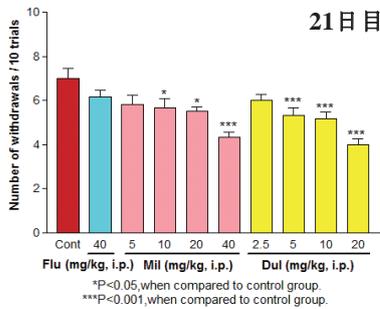
## 14 days



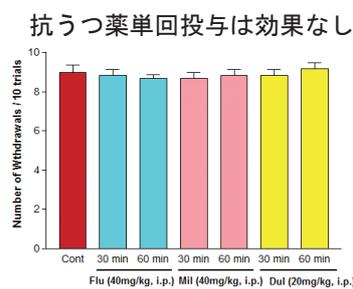
## 動物実験のデータ(ビンクリスチン+抗うつ薬 併用投与)



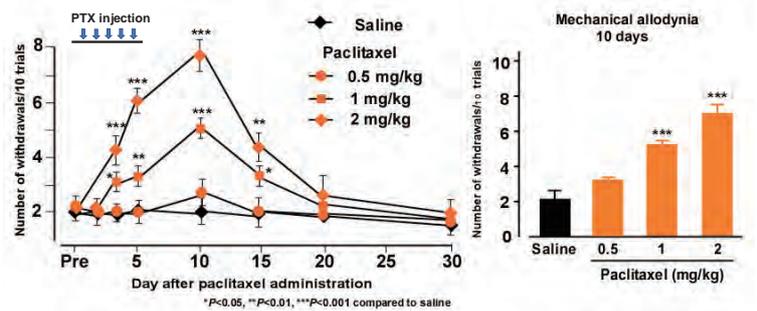
## 21日目



## 14日目



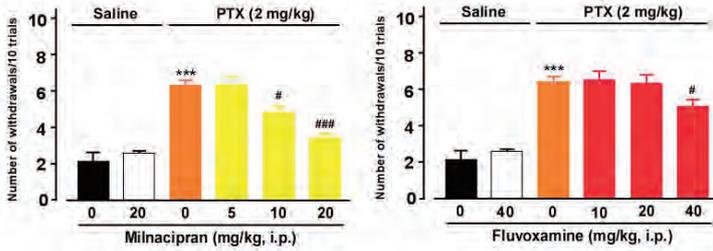
## 動物実験のデータ(パクリタキセル CIPN)



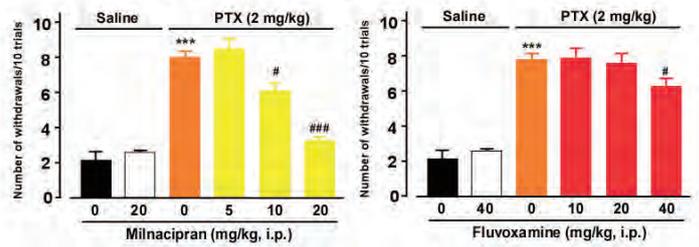
動物実験のデータ(パクリタキセル+抗うつ薬 併用投与)

動物実験のデータ(パクリタキセル+抗うつ薬 併用投与)

5日目

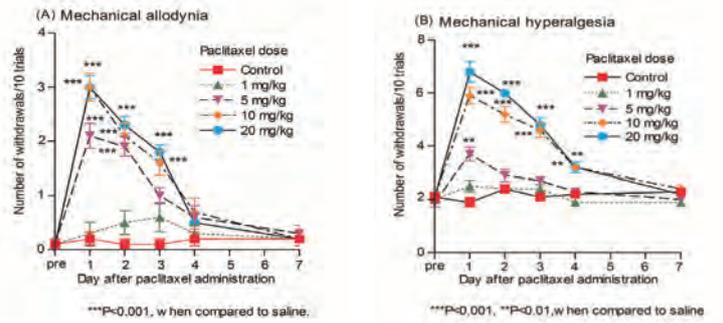
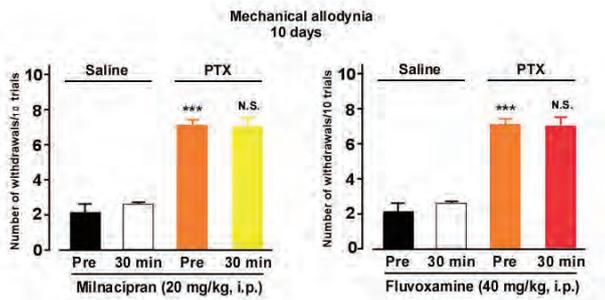


10日目



抗うつ薬単回投与は効果なし

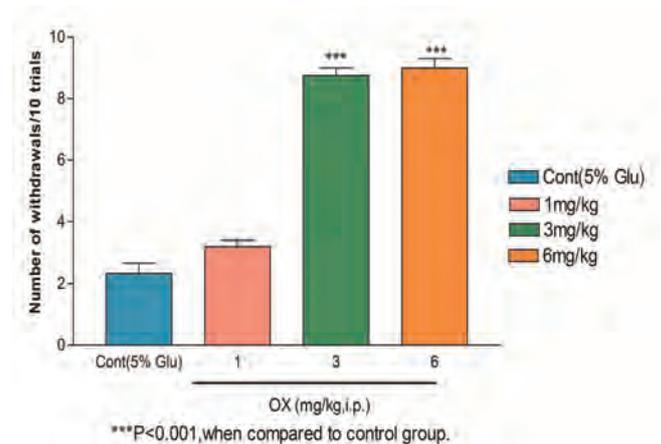
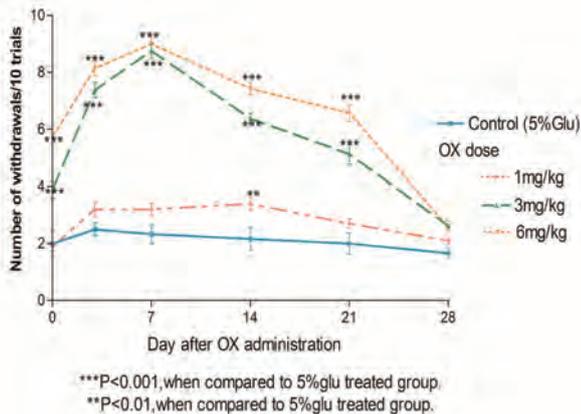
動物実験のデータ(高用量パクリタキセル CIPN)



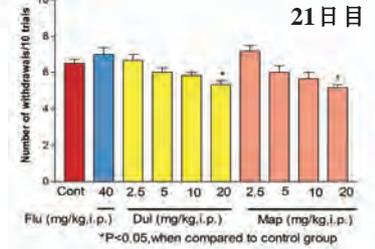
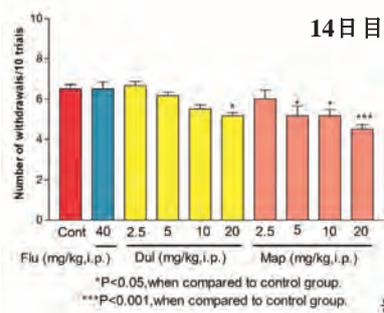
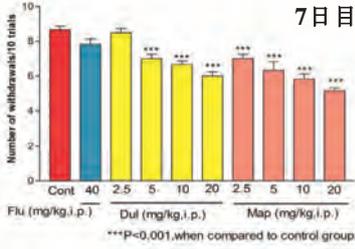
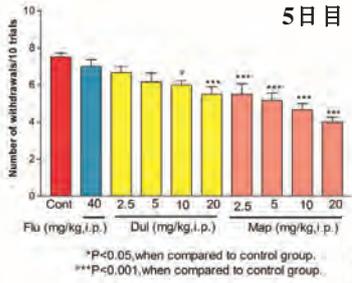
動物実験のデータ(オキサリプラチン CIPN)

7days

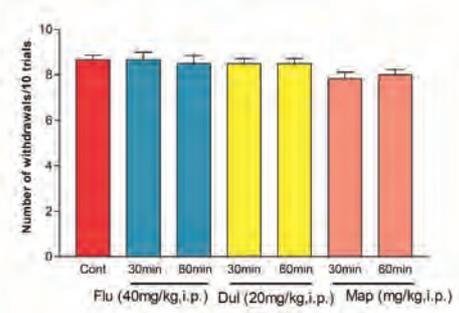
OX single injection



動物実験のデータ(オキサリプラチン+抗うつ薬 連続投与)



抗うつ薬単回投与は効果なし



Flu:フルボキサミン

Map:マプロチリン(脳内のノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、その働きを増強する作用)

Dul:デュロキセチン

動物実験のデータ(抗がん剤+抗うつ薬)

1、抗がん剤誘発性末梢神経障害モデルに対して、**単回投与**では抗うつ薬は、有意な**抑制効果**を持つことはなかった。

2、SSRIは、連続投与によっても効果が得られず、SNRIや四環系の抗うつ薬によって抑制効果が見られたが正常値まで抑制効果を示すことはなかった。

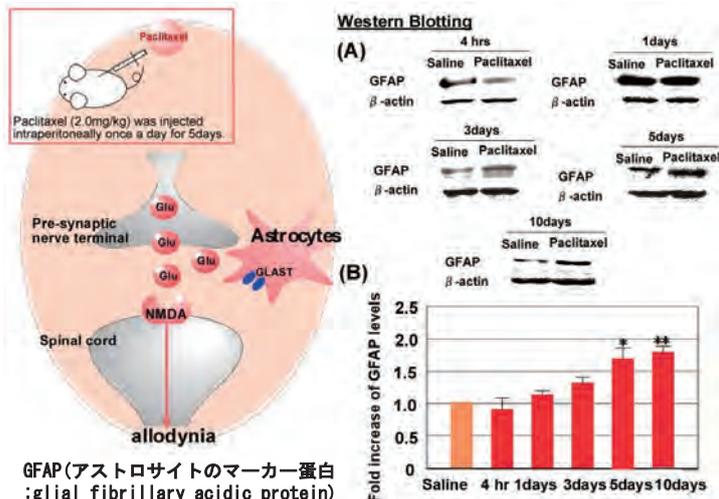
3、抗うつ薬の継続的な投与かつ、**ノルアドレナリン作動性神経の有意**が考えられる。

Katsuyama S et al., Biomed Res 34 105-111 2013

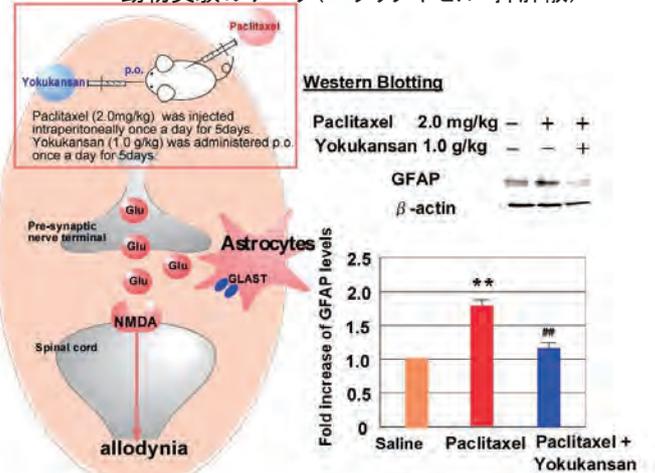
Katsuyama S et al., ISRN Pain Article ID 915464, 7 pages 2014

Katsuyama S et al., Journal of Japan Mibyou Association 22(3) 1-7 2016

動物実験のデータ(パクリタキセルとグリア細胞)



動物実験のデータ(パクリタキセル+抑肝散)



抑肝散がパクリタキセル誘発性のアストロサイト活性を抑制する  
Katsuyama S et al., Journal of Japan Mibyou Association 24(1) 42-46 2018

# がんゲノムとがん免疫療法

石橋 健一

(女子栄養大学 生体防御学研究室)

## 腫瘍細胞の抗原性

腫瘍抗原の移植実験, 不活化された腫瘍であらかじめ免疫された動物は, 再度採取された同一の腫瘍に対して抵抗性を示した. これらの腫瘍に対する抵抗性は免疫細胞によって引き起こされることが示された.

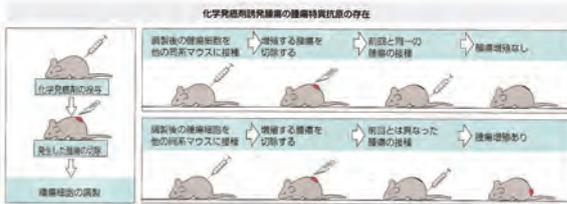


図 20.4 マウスに化学発癌剤 (メチルコラントレン) を投与し, 腫瘍を誘発する. 得られた腫瘍細胞をこれらのマウスと遺伝的に同一な別のマウスに皮下移植する. 増殖する腫瘍を外科的に切除した後に, 全く同一の腫瘍を移植されたマウスそれぞれを移植することができた.

Ref: 免疫学イラストレイトド 南江堂

## 免疫学的監視機構

1964年 Burnet 免疫学的監視機構の概念を提唱した.

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



Sir Frank Macfarlane Burnet

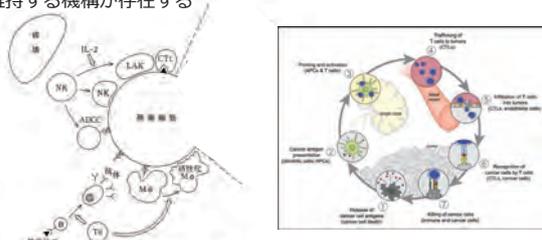
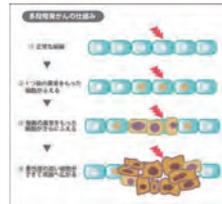


図 4.1 腫瘍細胞の免疫学的監視とエスケープ機構

Ref: 免疫学概説 廣川直也, Chen DS et al. Immunity. 39(1):1-10 (2013)

## 腫瘍細胞の抗原性



腫瘍細胞も体細胞の一つであり, 組織適合抗原や臓器特異抗原など正常細胞の持つ抗原を持っている.

しかしながら, それらのあるものは腫瘍細胞においては, 欠如したり増加したりと, 量的に変化していることがある.

がん化に伴い細胞の抗原性が著しい変化を示す場合, 正常細胞には全く存在しない抗原が出現する. このような抗原を腫瘍特異抗原 (tumor specific antigen) と呼ぶ. 腫瘍細胞に発現するが, ある種の正常細胞にも少量発現する抗原は腫瘍関連抗原 (tumor-associated antigen) という.

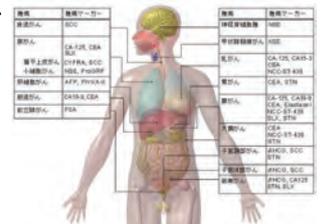
Ref: [https://ganjojo.jp/public/dia\\_tree/knowledge/cancerous\\_change.html](https://ganjojo.jp/public/dia_tree/knowledge/cancerous_change.html)

## 腫瘍細胞の抗原性

がん胎児性抗原は, がん細胞や正常な発育過程の胎児では高レベルに発現しているタンパク質で, 成人組織では通常みられない. これらのタンパク質をコードしている遺伝子は通常抑制されているが, 悪性転換に際して抑制が解除されると考えられている. 腫瘍診断のマーカーとして利用されている.

α-フェトプロテイン  
α-fetoprotein (AFP)

がん胎児性抗原  
carcino embryonic antigen (CEA)



AFPもCEAも遊離した抗原が血清中に認められることを利用し, 診断に用いられている.

Ref: [https://ganjojo.jp/public/dia\\_tree/diagnosis/](https://ganjojo.jp/public/dia_tree/diagnosis/)

## 腫瘍細胞のエスケープ機構

腫瘍抗原の発現が減少した変異腫瘍細胞や, エピトープに変異が生じてエフェクターT細胞や抗体から認識されなくなった変異腫瘍細胞は, 免疫応答から逃れる. 腫瘍細胞ではCTLによって認識されないように, クラス I MHC発現がダウンレギュレーションされている.

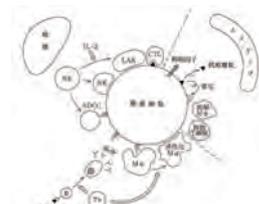
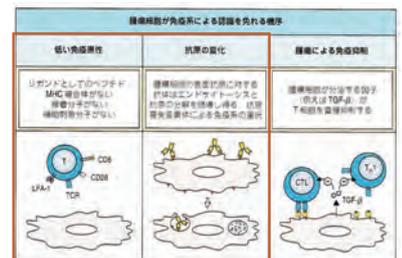


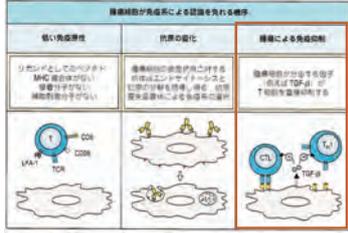
図 4.1 腫瘍細胞の免疫学的監視とエスケープ機構



Ref: 免疫生物学 南江堂

## 腫瘍細胞のエスケープ機構

宿主は担がん状態において、キラーT細胞の機能発現を抑制しうるサブプレッサーT細胞が誘導される。非特異的な抑制作用を示すサブプレッサーマクロファージ (M2) が誘導されることもある。IL-10, プロスタグランジンE2, アルギナーゼなどのメディエーターを産生する。ある腫瘍細胞は、TGF-βのようなサイトカインを分泌して腫瘍細胞内の環境を免疫抑制的にする。



Ref: 免疫生物学 南江堂

## がん免疫療法

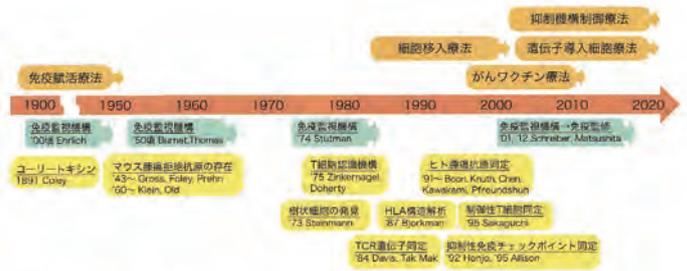


図1 腫瘍免疫学と腫瘍免疫療法の発展。免疫学、腫瘍免疫学の発見と理論的展開。さらに腫瘍免疫療法の発展につき、主な項目を年代ごとにあらわした。

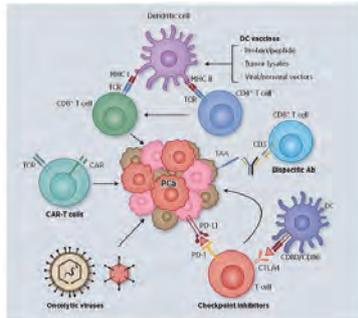
Ref: 実験医学 羊土社

## がん免疫療法

免疫療法は腫瘍特異的な治療である。

腫瘍に対して弱い宿主の免疫応答を増強するか(能動免疫)。

腫瘍特異的な抗体またはT細胞を投与(受動免疫)するか。



Ref: Cha H et al. Cancer Res 80(8) 1615-1623 (2020)

## がん免疫療法

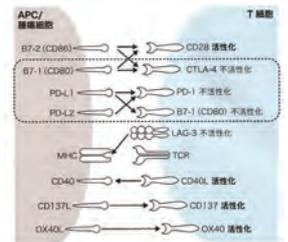
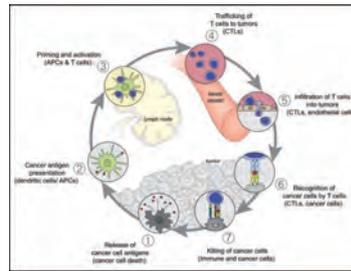
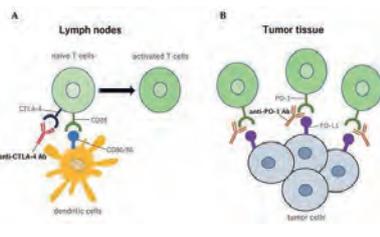
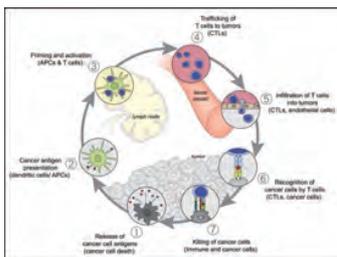


図4 免疫チェックポイント分子。免疫チェックポイント分子は免疫反応を抑制もしくは促進し、正常細胞への攻撃を防ぐ(自己免疫疾患)。

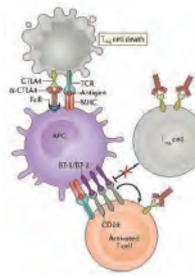
Ref: Chen DS et al. Immunity. 39(1):1-10 (2013), 実験医学 羊土社

## がん免疫療法

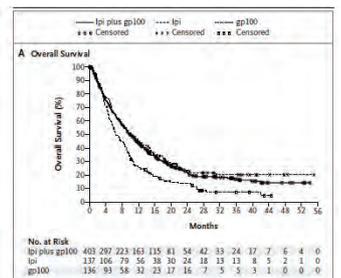


Ref: Chen DS et al. Immunity. 39(1):1-10 (2013), Goto T. Vaccines (Basel) 7(3):100 (2019)

## 抗CTLA-4抗体治療

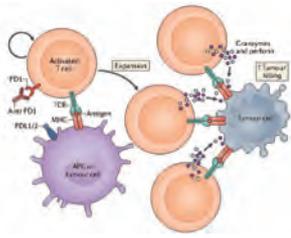


Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.



Ref: Hodi FS et al. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

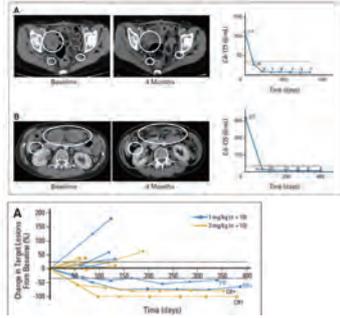
## 抗PD-1抗体



Best overall responses in all patients in two cohorts with anti-programmed death 1 (PD-1) antibody.

Ref: Hamanishi J, Honjo T, et al. J Clin Oncol 33(34):4015-22 (2015)

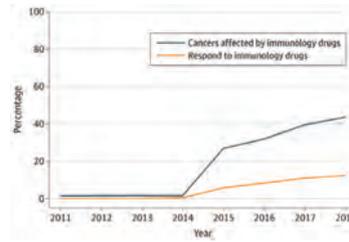
Activity of anti-programmed death 1 (PD-1) antibody in two patients with a complete response to recurrent ovarian cancer.



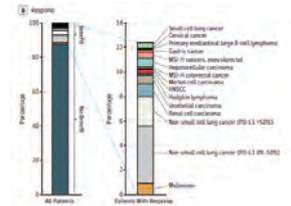
## 免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性

免疫チェックポイント阻害薬単独投与の奏効率は10-20%程度であり、がん免疫病態のさらなる解明が期待されている。

Percentage of US Patients With Cancer Who May Benefit From and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunology Drugs (2011-2018)



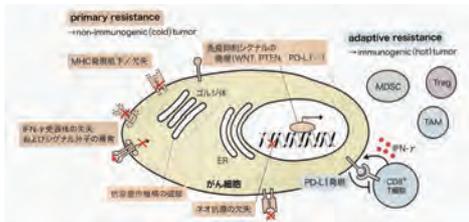
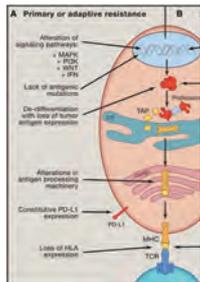
Percentage of US Patients With Cancer Who Respond, by Cancer Type, in 2018



Ref: Alyson Haslam JAMA Network Open. 2019;2(5):e192535.

## 免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性

一次耐性：がんに対する免疫治療において、全く反応が認められない。

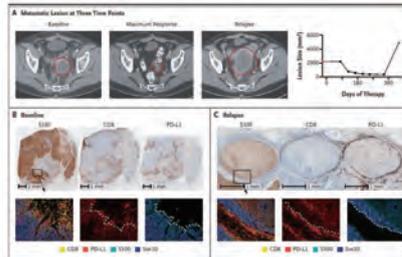


Ref: Sharma P, et al. Cell. 2017. PMID: 28187290, 実録医学 羊土社

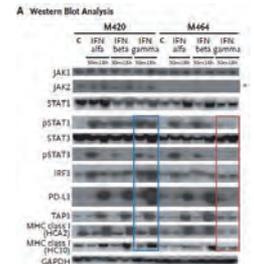
## 免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性

獲得耐性：最初ががんの縮小が認められたが、後に効果がなくなる。

Clinical Pattern of Acquired Resistance to Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Therapy in Patient 1.



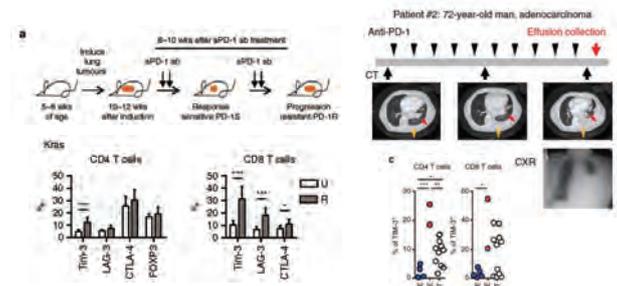
Loss of Interferon Gamma-Induced Signaling



Ref: Jesse M Zaretsky et al. N Engl J Med 375(9):819-29 2016

## 免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性

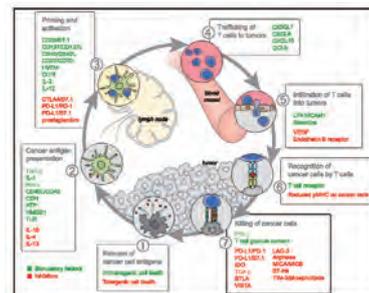
免疫チェックポイント分子などの抑制メカニズムによるがん組織内で不可逆的な疲労状態、免疫抑制性の液性因子や細胞の存在により、免疫抑制が誘導されている。



Ref: Koyama S et al. Nat Commun. 7:10501 (2016)

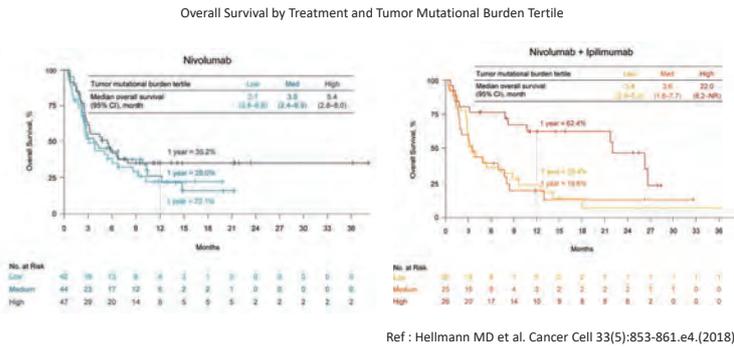
## 免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性

がん免疫サイクルに生じている障害が単一でなく、残った障害によりがん免疫サイクルが動かないことが考えられる。

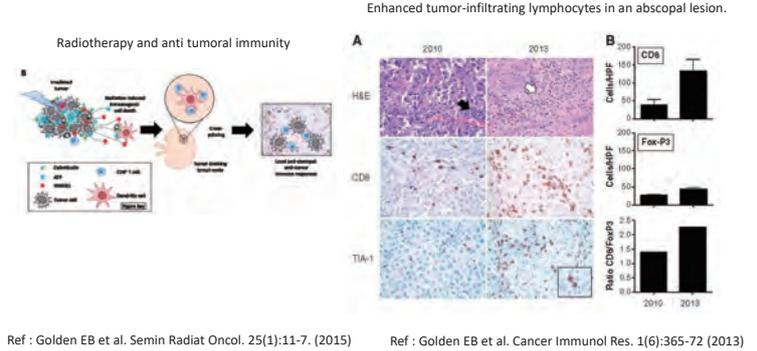


Ref: Chen DS et al. Immunity. 39(1):1-10 (2013)

抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用



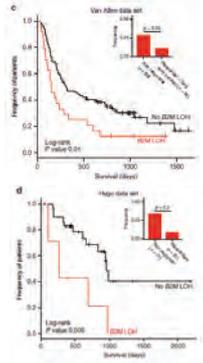
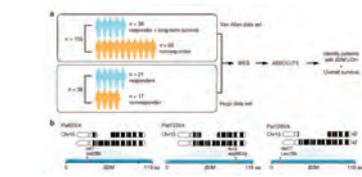
抗PD-1抗体と放射線療法の併用



免疫抑制・抵抗性にかかわるがん遺伝子異常

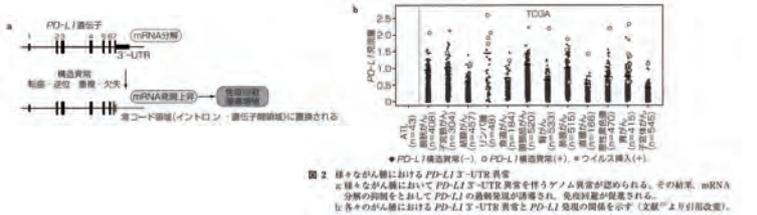
beta-2-microglobulin (B2M)

Clinical relevance of B2M aberrations in two independent cohorts.



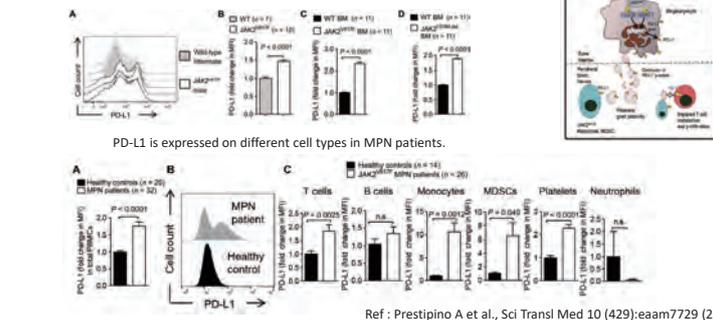
免疫抑制・抵抗性にかかわるがん遺伝子異常

PD-L1



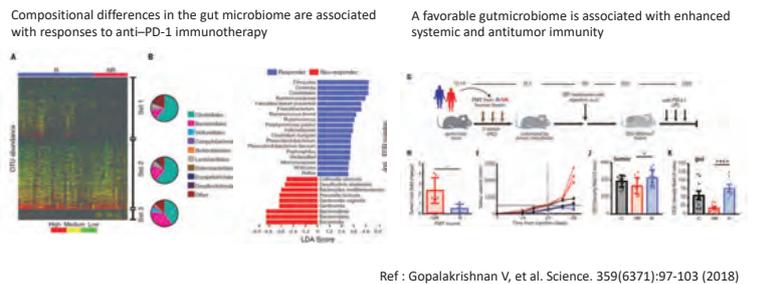
免疫抑制・抵抗性にかかわるがん遺伝子異常

JAK2 JAK2V617F activation increases PD-L1 expression in myeloid cells.



腸内細菌叢と免疫チェックポイント阻害薬

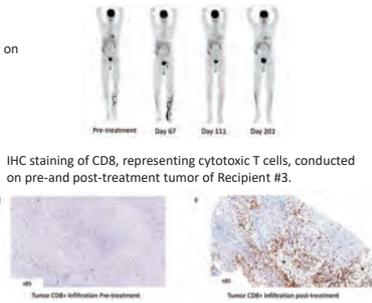
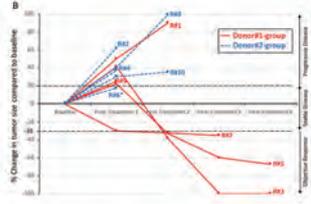
免疫チェックポイント阻害薬単独投与の奏効率率は10-20%程度であり、



腸内細菌叢と免疫チェックポイント阻害薬

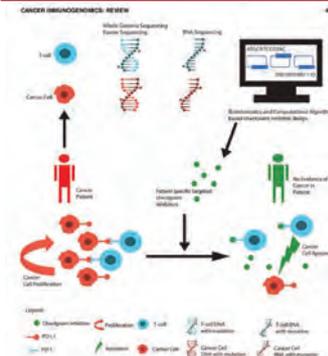
免疫

The effect of the FMT and re-induction of immunotherapy on recipient patient tumor size



Ref: Baruch EN et al., Science. 2020 Dec 10:eabb5920.

がん免疫療法とゲノミクス



コンパニオン診断

腫瘍組織でのPD-1発現  
マイクロサテライト不安定性 (MSI)

バイオマーカー候補

腫瘍細胞: 腫瘍遺伝子変異量 (TMB), HLA...

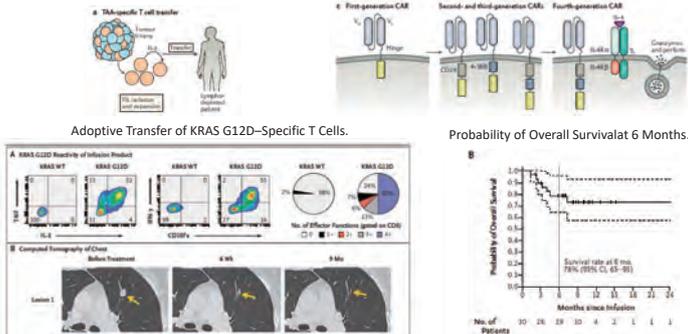
腫瘍微環境: T細胞受容体レパトア, IFN-γ...

血中循環細胞: 骨髄由来免疫抑制細胞,  
T細胞、NK細胞のTIM3発現  
可溶性因子 (ケモカイン...)

腸内細菌叢

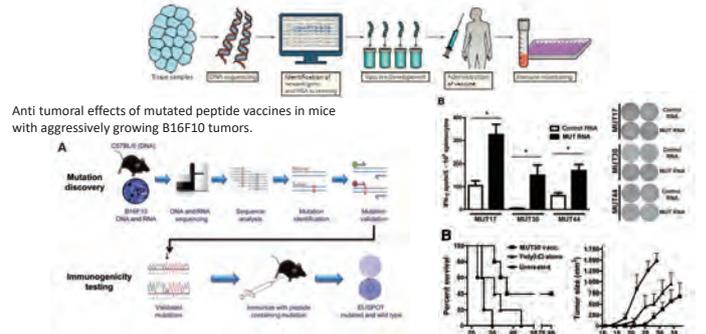
Ref: Mukherjee S. Cancer Biother Radiopharm. 34(8):487-497.(2019)

T細胞輸注療法 (TIL療法, CAR-T療法, TCR-T療法)



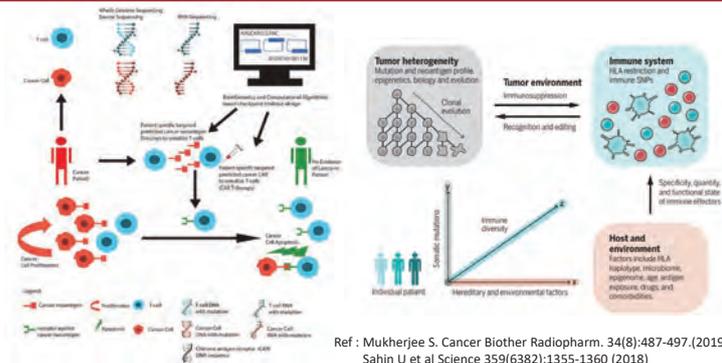
Ref: Maude SL et al., N Engl J Med. 371(16):1507-17 (2014), Tran E, et al. N Engl J Med. 375(23):2255-2262 (2016)

がんワクチン



Ref: Castle JC et al., Cancer Res. 2012 Mar 1;72(5):1081-91.

がん免疫療法とゲノミクス



Ref: Mukherjee S. Cancer Biother Radiopharm. 34(8):487-497.(2019)  
Sahin U et al Science 359(6382):1355-1360 (2018)

悪性腫瘍に対する  
ゲノム・プレジジョン医療

地方独立行政法人 神奈川県立病院機構  
神奈川県立がんセンター 臨床研究所  
がん分子病態学部 任期付研究員  
田所 弘子



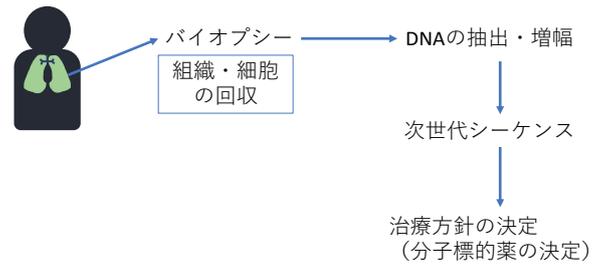
プレジジョンメディシン (Precision medicine)



Precision medicine is an approach to patient care that allows doctors to select treatments that are most likely to help patients based on a **genetic understanding** of their disease. This may also be called personalized medicine. The idea of precision medicine is not new, but **recent advances in science and technology** have helped speed up the pace of this area of research.  
Precision Medicine in Cancer Treatment-National Cancer Institute

遺伝子（変異）情報から最適な治療を選ぶこと。  
→近年の科学と技術の進歩によって可能になった。

プレジジョンメディシン：実際の流れ



10日～2週間程度

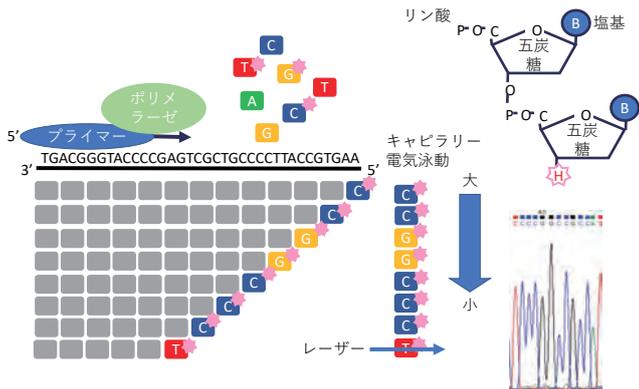
プレジジョンメディシンに必要なこと

1. 遺伝子の配列を読む
2. 病気の原因となる変異遺伝子を見つける
3. その変異遺伝子に効く薬を見つける

1. 遺伝子配列を読む：シーケンシングの進化

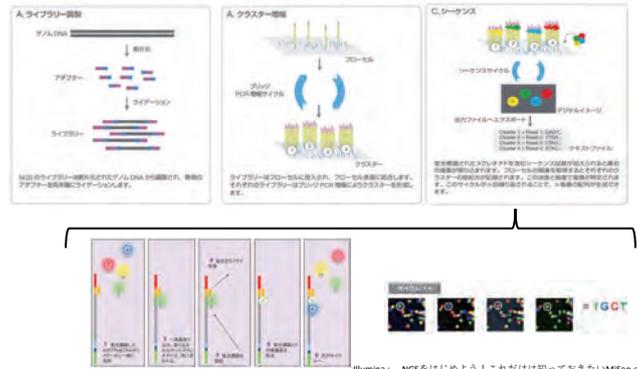
- サンガーシーケンス
- 次世代シーケンス
- 〔●シングルセル・シーケンス〕

## サンガーシーケエンシング



## 次世代シーケエンシング (NGS)

illumina : 次世代シーケンステクノロジーのご紹介



illumina : NGSをはじめよう！これだけは知っておきたいMiSeq～解析原理と必要な試薬キット、装置の使い方～

## 次世代シーケエンシング (NGS)

illumina : 次世代シーケンステクノロジーのご紹介

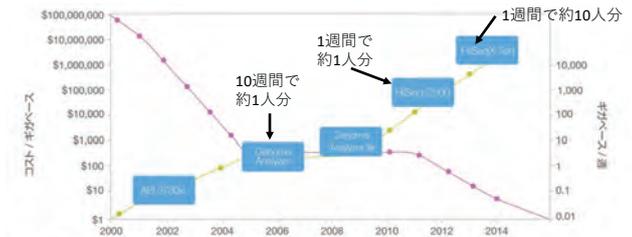


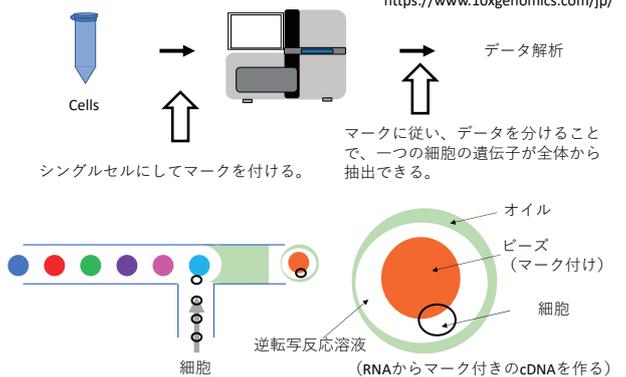
図1: 2000年以降のシーケンスコストおよびデータアウトプット。2000年以降のシーケンスにおける、データアウトプットの急激な増加に伴うコストの低下。グラフの縦軸のY軸は対数軸です。

ヒトゲノム：約30億個の塩基 = 3Gb  
ヒト1人の遺伝子配列を読もうとすると：3Gb × 30 (カバレッジ) = 90Gb

早く、安くDNA配列が読めるようになった

## シングルセルシーケンス

10x genomics:  
<https://www.10xgenomics.com/jp/>

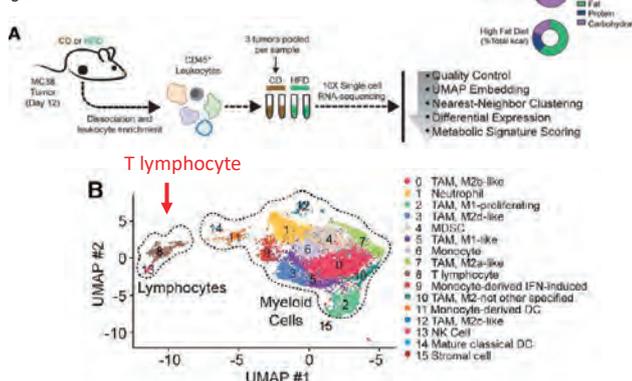


## シングルセルシーケンス

Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity

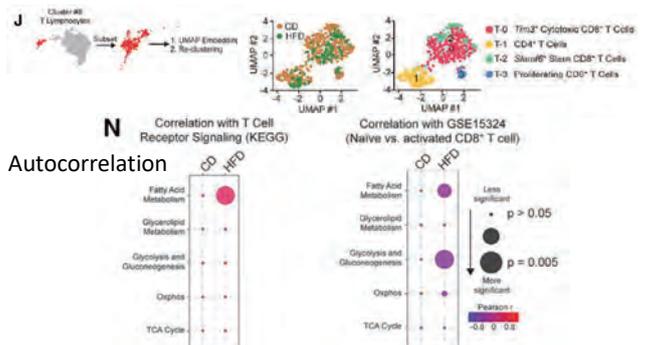
Figure 3

Figure S1 A.



## シングルセルシーケンス

Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity



T cells in the TME changes metabolism in response to HFD, which display altered expression of major central carbon metabolic pathways.

1. 遺伝子の配列を読む

2. 病気の原因となる変異遺伝子を見つける

3. その変異遺伝子に効く薬を見つける

遺伝子情報の集積

● **ドライバー遺伝子** がん抑制遺伝子

がん患者のサンプルで見つかった変異は...

ドライバー遺伝子?      パッセンジャー遺伝子?

↓

大規模臨床試験（SCRUM-Japanなど）で  
ドライバー遺伝子とパッセンジャー遺伝子を  
区別する情報を集める。

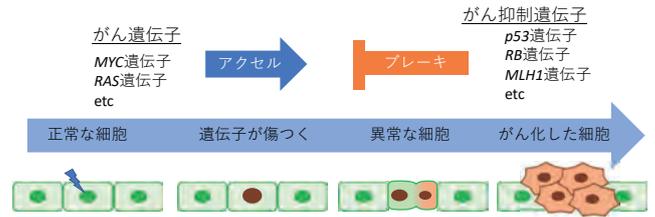
1. 遺伝子の配列を読む

2. 病気の原因となる変異遺伝子を見つける

3. その変異遺伝子に効く薬を見つける

2. 遺伝子情報の集積

- **ドライバー遺伝子**  
がんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たす遺伝子。



- **パッセンジャー遺伝子**  
がんの発生に無関係な遺伝子にランダムな変異が起きたもの。

ターゲットシーケンス法

遺伝子情報の集積により、疾患や薬剤によってみるべき遺伝子が同定された！  
すべてを読むのは大変なので...

ターゲットシーケンス法：

予め解析する遺伝子を選定してパネル化し、標的遺伝子の塩基配列を解読する。

遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）：

がん関連遺伝子の変異を一度に解析できる  
通常は、100以上の遺伝子がパネルに含まれる。

- **コンパニオン検査：**  
既に保険適応となっている薬物療法の投与を検討する検査
- **がん遺伝子プロファイリング検査：**  
標準治療が悪い、または終了した患者さんと対象に、次の薬物療法を探索するために調べる検査

人工知能（AI）のプレジジョンメディシンへの利用

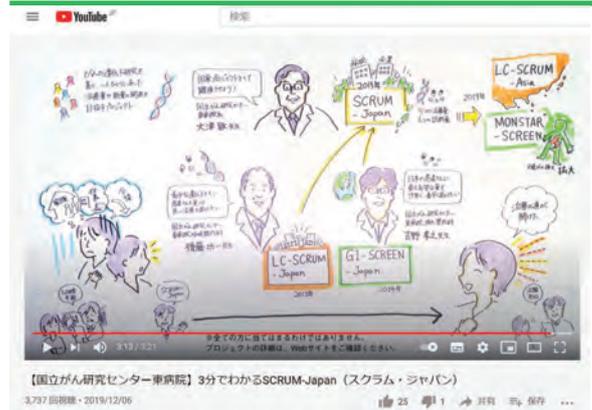
次世代シーケンスで得られるデータは膨大。



AIを使って解析し、新たなターゲットを見出す。



- ✓ メリット
  - ・ 治療の有効性が予測しやすい
- ✓ デメリット
  - ・ 変異によっては薬がない。
  - ・ 保険適用外の治療になることがある。



## SCRUM-Japan

<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>



### SCRUM-Japan:

進行したがんに対する薬剤での標準的な治療が無効となった患者に、新しく開発された有効な薬剤をいち早く届けるためのプロジェクト。  
1万例（肺がん約5400例、進行消化器がん約5700例）を超えるの腫瘍組織の遺伝子スクリーニングを実施。

以下が、SCRUM-Japanの結果により薬承認された。

- ◆ 医薬品
  - ROS1融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するクリゾチニブ
  - BRAF V600E変異陽性の非小細胞肺癌に対するダブラフェニブメシル酸塩とトラスメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の併用療法
  - 固形がんに対するエントレクチニブ
  - 大腸がんに対するベムプロシズマブ
  - 固形がんに対するエントレクチニブ
- ◆ 体外診断薬
  - OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット：クリゾチニブの適応を判定
  - OncoImine Dx Target Test マルチCDxシステム：4つの標的遺伝子 (EGFR/ALK/ROS1/BRAF) の診断法
  - MEBGEN RASKET-B キット：大腸がん
  - MSI検査キット (FALCO)：固形がん
  - OncoBEAMTM RAS CRCキット：大腸がん

## 突然変異

### ✓ 遺伝子突然変異

DNAあるいはRNA上の塩基配列に物理的変化が生じること。

### ✓ 染色体突然変異

染色体の数や構造に変化が生じること。

- \* 欠失：染色体の一部が失われる。
- \* 逆位：染色体の一部が通常の逆の向きになる。
- \* 重複：染色体の一部が重複する。
- \* 転座：染色体の一部が切れて、別の染色体につながる。

融合遺伝子

融合遺伝子：染色体の転座、挿入、逆位などの組換えの結果、複数の遺伝子が連結されて生じる新たな遺伝子であって、かつ通常、融合たんぱく質をコードするものを言う。

## たんぱく質はシグナル伝達を担う

### 薬学用語解説



#### シグナル伝達：

細胞によって、ある種のシグナル(情報)が他の種類のシグナルに変換される過程。シグナル伝達には多彩な経路が含まれるが、一般には細胞膜上の受容体に、ホルモンなどの細胞外シグナル分子が結合することに始まる。

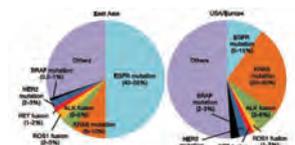
受容体にリガンドがくっついて受容体が活性化し、シグナルが伝達される。

不活性化 (P)  
脱リン酸化酵素：  
ホスファターゼ

タンパク質

活性化 (P)  
リン酸化酵素：  
キナーゼ

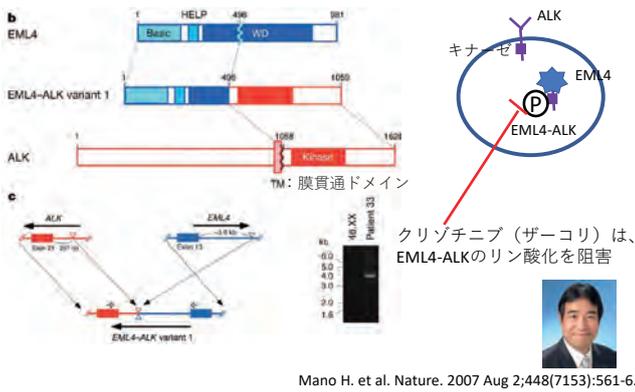
## 非小細胞肺癌の融合遺伝子



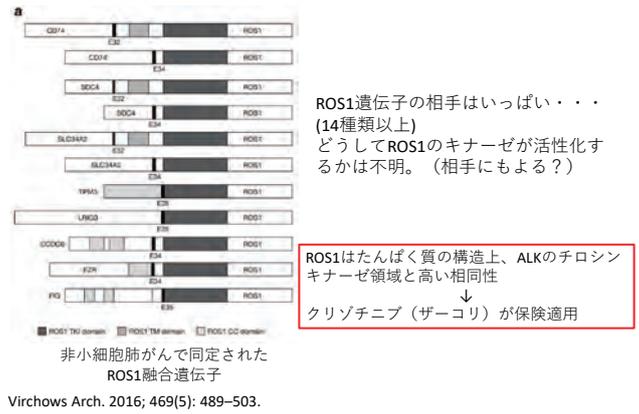
- EML4-ALK融合遺伝子
- ROS1融合遺伝子
- RET融合遺伝子

患者数が少ない。  
SCRUM-Japanに期待

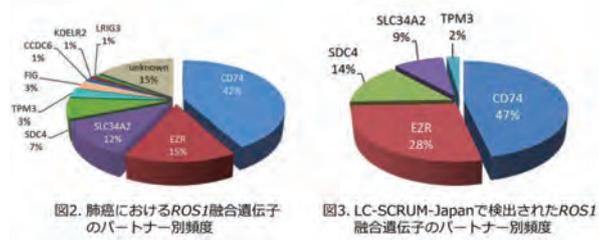
## EML4-ALK融合遺伝子



## ROS1融合遺伝子



## ROS1融合遺伝子



肺癌で高頻度に検出される ROS1 のパートナー遺伝子は、CD74、EZR、SLC34A2、SDC4 であり、この4種類で約7割を占める。  
SCRUM-Japanでは、この4種で98%を占めた。

日本肺癌学会

## RET融合遺伝子：変異の1-2%

分子標的治療薬が新しい治療法になる可能性 **SCRUM-Japanから始まった臨床試験**

RET融合遺伝子陽性の肺癌に対する分子標的治療薬「バンデタニブ」の有効性を確認

分子標的治療薬が新しい治療法になる可能性

バンデタニブ (カプレルサ)  
適用：根治切除不能な甲状腺髄様癌  
薬効薬理  
1. 抗腫瘍効果  
(1) In vitro バンデタニブは、RET遺伝子変異を有するヒト甲状腺髄様癌由来TT及びMZ-CRC-1細胞株（それぞれC634W及びM918T変異）の増殖を抑制した15)。

## RET融合遺伝子

肺癌の治療薬に対して、RET融合遺伝子に使えるものはないが・・・

分子標的治療薬が新しい治療法になる可能性 **SCRUM-Japanから始まった臨床試験**

臓器別ではなく、  
遺伝子変異別に最適な薬を選択する。

↓

プレジジョンメディシン

肺癌由来TT及びMZ-CRC-1細胞株（それぞれC634W及びM918T変異）の増殖を抑制した15)。

## 体外診断薬 肺癌患者におけるBRAF遺伝子変異検査の手引き 第1.0版 2018.4.5

初回診断時に  
EGFR 遺伝子変異  
ALK 融合遺伝子  
ROS1 融合遺伝子  
BRAF遺伝子変異  
PD-L1 の検査  
を測定することが推奨

コンパニオン診断薬：  
OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット（クリゾチニブの適応を判定）  
遺伝子パネル検査：  
Oncomine Dx Target Test マルチCDxシステム-4つの標的遺伝子（EGFR/ALK/ROS1/BRAF）の診断法

## OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット

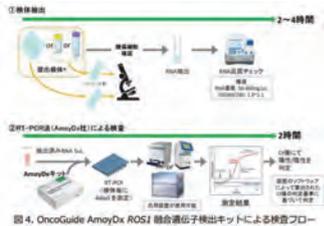
OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット：クリゾチニブの適応を判定

表2. OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットで検出可能なROS1融合遺伝子

Partner	Exon	COSMIC ID
CD74-ROS1	C6R32	COSF1202
	C6R34	COSF1200
	E10R34	COSF1267
SDC4-ROS1	S2R32	COSF1265
	S4R32	COSF1278
	S4R34	COSF1280
SLC34A2-ROS1	S13R32	COSF1259
	S13R34	COSF1261
	S4R32	COSF1197
TPM3-ROS1	T8R35	COSF1198
	L16R35	COSF1269
	G4R36	COSF1188
GPCR-ROS1	G18R35	

肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き 第1.0版 2017.4.6

ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織、新鮮凍結組織、細胞診検体から抽出したRNAを用いて、14種類のROS1融合遺伝子を検出することが可能。



## OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット

RNAは分解しやすい！提出検体の種類によってそれぞれ注意点がある。

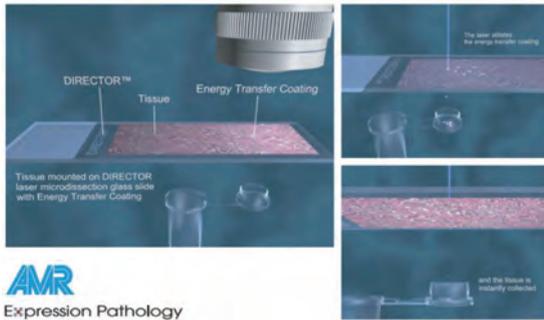
- 腫瘍部新鮮凍結組織  
最も高品質のDNA/RNAの抽出が可能。回収後、半分を速やかに-80℃保存し、残り半分を必ず、同時にFFPE標本で腫瘍細胞の含有量を確認する。
- 手術検体のパラフィン切片 (FFPE)  
DNA/RNAの品質は、ホルマリンの種類と固定時間に大きく影響を受ける。7日以上長時間固定や3年以上保管されたFFPEからのDNA/RNAは分解が進んでいることが多い。
- 生検組織のパラフィン切片  
腫瘍含有量が少ないことが多い。
- 気管支洗浄液、胸水、心嚢液  
RNAの分解を避けるために、検体採取後2時間以内に検体処理を行う。腫瘍細胞の含有量を確認する。

肺癌患者におけるROS1融合遺伝子検査の手引き 第1.0版 2017.4.6

RNAが分解してない。  
腫瘍が十分に存在している。  
上記2点が大切。

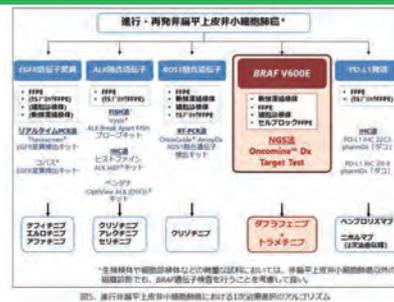
## レーザーマイクロダイセクション (LMD) 法

パラフィン切片 (FFPE) から腫瘍部位を切り出す方法



範囲が広いければ、スパーテルの平らな方でかきとることも。

## 体外診断薬 肺癌患者におけるBRAF遺伝子変異検査の手引き 第1.0版 2018.4.5



初回診断時に  
EGFR 遺伝子変異  
ALK 融合遺伝子  
ROS1 融合遺伝子  
BRAF 遺伝子変異  
PD-L1 の検査  
を測定することが推奨

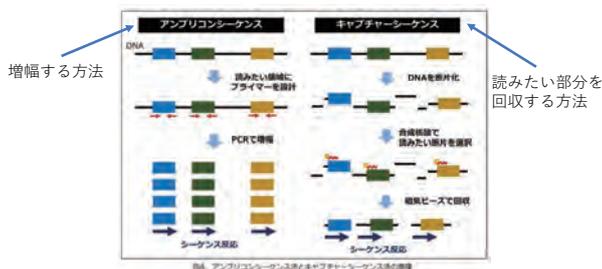
コンパニオン診断薬：  
OncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キット (クリゾチニブの適応を判定)

遺伝子パネル検査：  
Oncomine Dx Target Test マルチCD x システム - 4つの標的遺伝子 (EGFR/ALK/ROS1/BRAF) の診断法

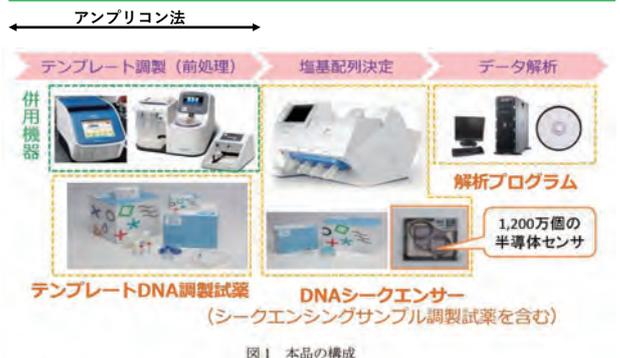
## Oncomine Dx Target Test マルチCD x システム

Oncomine Dx Target Test マルチCD x システム  
- 4つの標的遺伝子 (EGFR/ALK/ROS1/BRAF) の遺伝子パネル検査

ターゲットシーケンスのアンプリコン法を用いたコンパニオン検査。



## Oncomine Dx Target Test マルチCD x システム



PMDA審議結果報告書  
[PDF]平成30年2月28日医薬・生活衛生局医療機器

表 1 アンブリコンシーケンスとハイブリッドキャプチャーシーケンスの特徴の比較<sup>2)</sup>

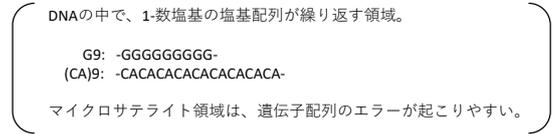
特徴	アンブリコン法	キャプチャーシーケンス法
代表的なパネル	オンコマイン Target Test マルチ CDx システム	OncoGuide NCC オンコパネルシステム FoundationOne CDx ガンゲノムプロファイル
特徴	少数で特定の遺伝子の変異ホットスポットなどを手早く簡便にスクリーニングするのに向いている	コピー数の変化や融合遺伝子を含む多くの遺伝子の包括的な情報を得るのに向いている
PCR 反応による増幅	あり	なし
必要とされる DNA 量	より少ない	より多い
Gene copy number	難しい	得ることができる
情報処理	それほど必要ではない	必要
報告までの時間	より短い	より長い
シーケンスエラー	より多い	より少ない
未知の融合遺伝子	シーケンス不可	シーケンス可能

肺癌患者における 次世代シーケンサーを用いた 遺伝子パネル検査の手引き  
第 1.2 版 2019 年 12 月 5 日

通常、ヒトの細胞は2コピー（父由来、母由来）。それが、1コピー（欠損）もしくは3コピー以上（重複）になっている多型のこと。

遺伝子から出来上がるたんぱく質は正常でも、作られる量が異なり疾患の原因になることがある。

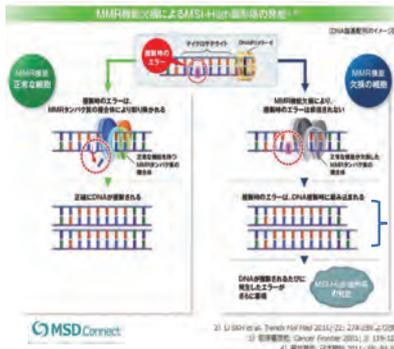
通常は遺伝子上の 1 kb 以上の長さの領域について言われる。そのため、マイクロサテライトとは異なる。



マイクロサテライト不安定性

マイクロサテライトは繰り返し配列で、ミスマッチが起こりやすい。

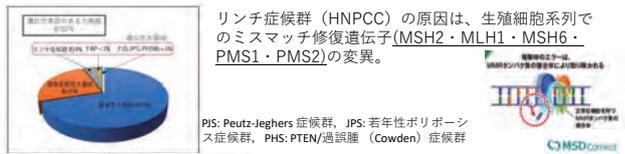
DNAは通常、2本で相補的な塩基対を形成。細胞分裂でDNAの複製するとき、間違えて塩基の不对合（ミスマッチ）ができて、ミスマッチ修復機能（MMR: mismatch repair）が働いて修復する。



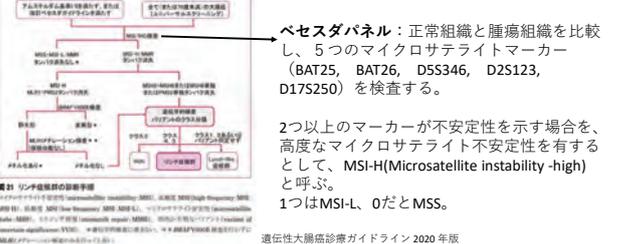
様々な遺伝子の異常が積み重なり、がん化することがある。

マイクロサテライトの反復回数が違いが生じることを **マイクロサテライト不安定性**という。

リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス性大腸がん : Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC)

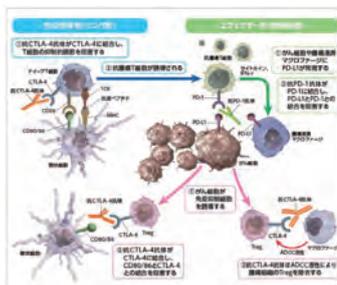


リンチ症候群 (HNPCC) の原因は、生殖細胞系でのミスマッチ修復遺伝子(MSH2・MLH1・MSH6・PMS1・PMS2)の変異。



免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬の適応判定に  
マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査が健康保険適用となりました。  
MSI 検査キット (FALCO) : BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27



ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

✓ ニボルマブ (オプジーボ) :  
がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 (2020.09.25 適応追加承認)

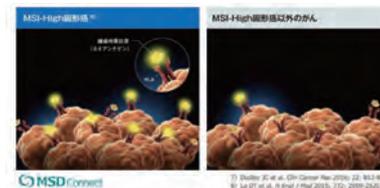
✓ ベムプロリズマブ (キイトルーダ) :  
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) (2018.12.21 適応追加承認)

免疫におけるマイクロサテライト不安定性

免疫チェックポイント阻害剤は、効果が発揮できるか見極めが難しい。少なくとも以下、2点が重要になる。

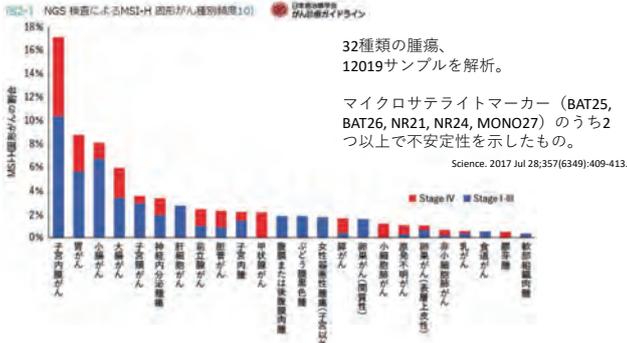
- PDL-1, PDL-2を腫瘍が発現していること。
- 腫瘍内にT細胞が浸潤していること。

マイクロサテライト不安定性の腫瘍は、遺伝子変異が多い。それにより、腫瘍特異抗原 (ネオアンチゲン) の発現が高くなり、T細胞の認識を受けやすくなる。



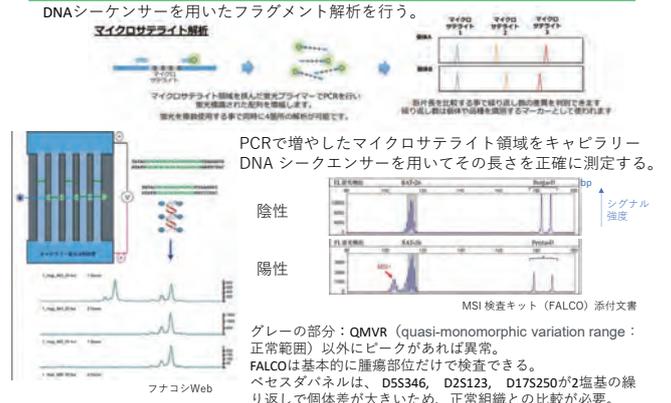
腫瘍特異抗原が多ければ、T細胞は、腫瘍により浸潤してくる。

## 腫瘍におけるマイクロサテライト不安定性



腫瘍全体としては、MSI-HはStage I - IIIで約10%、Stage IVで約5%に認められている。

## マイクロサテライト不安定性の解析法：FALCO



## まとめ

- シーケンス技術の向上と遺伝子情報の集積により、プレジジョンメディスンが行えるようになってきた。
- 現在のプレジジョンメディスンは、薬剤選択の際に体外診断用医薬品を用いて行われる。(コンパニオン診断薬、遺伝子パネル検査)

このとき使われるのはターゲットシーケンスなどの決まった遺伝子だけ配列を読むもの。

- 検査手法で分けることが異なる：アンプリコン法 (未知の融合遺伝子は検出不可)
- サンプルの状態で検査結果が異なる。(RNAは分解しやすい)

### 本日挙げた、腫瘍における変異

- ✓ 融合遺伝子
- ✓ コピー数多型
- ✓ マイクロサテライト不安定性

\* ご清聴ありがとうございました \*