

ここまで進んだ大腸がんのおくすり ～免疫、ゲノムって何?～

- がんとは
- がんの予防
- がんの治療
- がんのトピックス

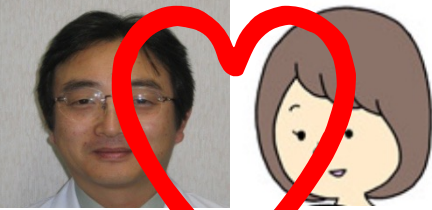
淳風会健康管理センター 倉敷
山口佳之

がん（癌）の定義

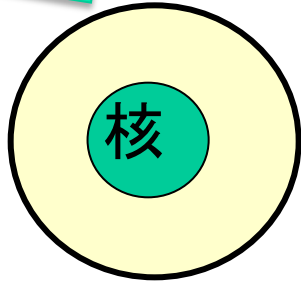
がん（悪性腫瘍）とは、

- ・ 細胞の遺伝子の病気であり、
- ・ 細胞に複数の遺伝子異常を生じ、
- ・ 細胞の自律的増殖能の獲得により
- ・ 増殖・浸潤・転移を生じる疾患である

がんの発生



細胞
(受精卵)



プログラム

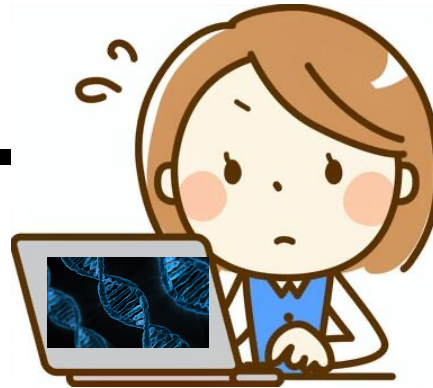


遺伝子

細胞
が
増殖

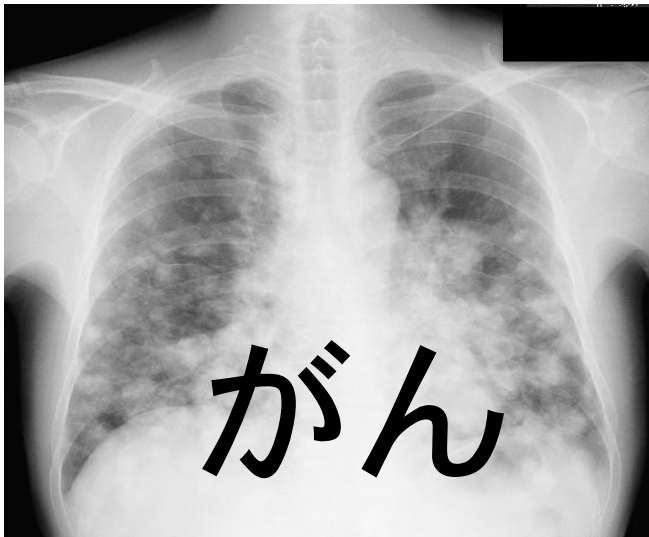
脳
心臓
肺
肝臓
胃腸

遺伝子ミス?



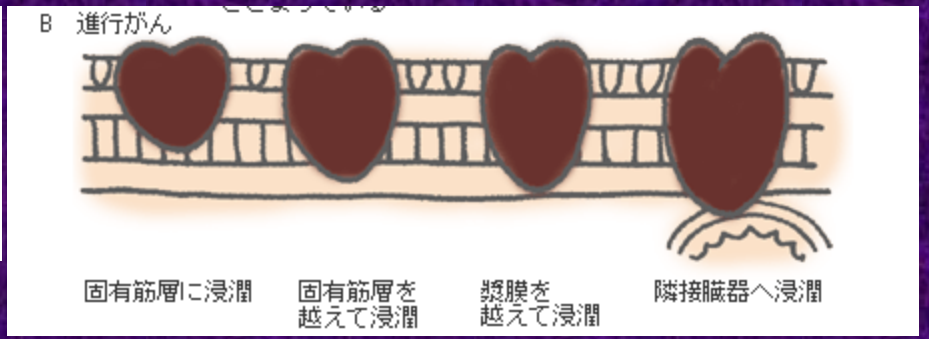
60兆個の細胞の固まり

YAMAGUCHI



大腸がん

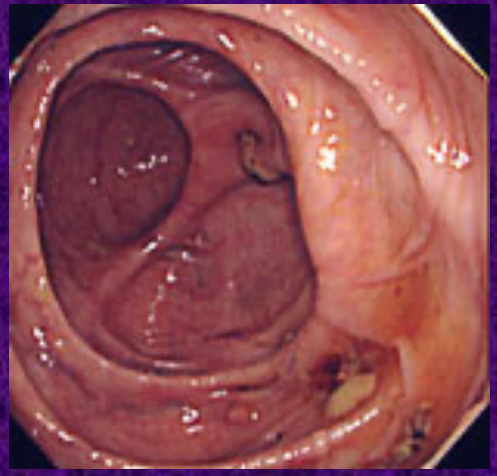
<http://www.jccr.jp/whatsnew/kiyaku9.html>



正常大腸

早期がん・ポリープがん

進行がん



がんの予防

- 一次予防
 - がんにならないようにする
- 二次予防
 - なっても早く見つける

禁煙・節酒
食事・運動

検診

二次予防： 検診

- なったものを早く見つける

大腸がんの検査(やがては1滴の血液で)

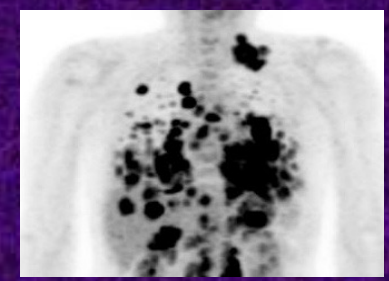
- 検便(潜在する血液反応)
- カメラ(内視鏡)
 - 事前に準備が必要です(便を出して腸をきれいに)
 - カプセル内視鏡もあります
- 超音波
 - お腹にゼリーをぬってヌルヌルします
 - 痛くないし簡単にできます
- バリウム検査
 - バリウム造影剤をおしりから注入します

自分でも注意

大腸がんの3大症状

- 血が出る、血が付く
 - 便に血が付く (がんかもしれない・・・)
 - 便が黒い
- 通りが悪い
 - 食べるとすぐ腹が張る
 - 便が細い、何度も行きたくなる、すっきり出ない
- 痛み
 - お腹が痛い
 - 肛門が痛い

がんの治療



早期がん

進行がん

再発・転移
がん

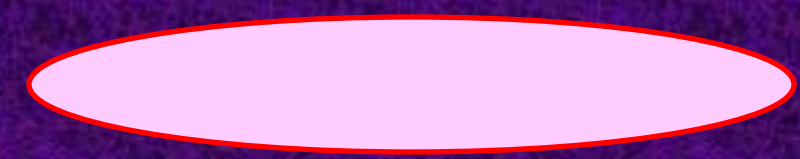
内視鏡カメラで手術



手術



がん薬物療法



手術

扇状にリンパ節も取ります

ぎりぎりまで残せます

小さな傷でできます!!!

手術治療の進歩

用語: がん薬物療法

1. がん化学療法

1) 抗がん剤 = 殺細胞性薬剤
多剤併用、副作用

2) 分子標的治療薬

抗がん剤と併用・単剤
遺伝子異常、がんタンパクにピンポイント作用
血管新生阻害

2. 免疫チェックポイント阻害剤(新しい免疫療法)
免疫(リンパ球)を活躍させる

用語: 『がん』と『癌』

名称	由来
がん・ガン Cancer	癌・癌腫 carcinoma 上皮 粘膜 肺胞上皮 胃・大腸粘膜など
	肉腫 sarcoma 間質 筋肉・神経・血管 など
	血液がん 血液細胞 白血球・リンパ球 など

大腸がん ≡ 大腸癌

がん薬物療法の種類

1. 薬物療法のみ

→(治癒)、延命、症状緩和

2. 他の治療との併用

1) 手術療法: 術前・術後補助化学療法

2) 放射線療法: 化学放射線療法(直腸癌)

→再発予防・治癒、腫瘍縮小、延命、症状緩和

大腸癌薬物療法の歴史

1957 1980年代 1990年代 2000年代 2010年代 2020年代

5'DFUR
UFT
FT207 HCFU

TS-1
UFT/UZEL
ゼローダ

ロンサーフ
スチバーガ

ビラフトビ
メクトビ

5FU

生物学的修飾

ロイコホリン(LV)

カンプト

エルプラット

マイトマイシン

アバスチン
アービタックス
ベクチビックス

オブジーホ
キートルーダ
ヤーホイ

サイラムザ
ザルトラップ

大腸癌に対する分子標的治療薬

がんを取り巻く微小環境*に重要な物質(遺伝子, 遺伝子産物)に狙いを定めピンポイントに攻撃する

*: 耐性, 浸潤, 増殖, 細胞周期, アポトーシス, 癌免疫, 転移, 血管新生など

ベバシズマブ Bevacizumab (アバスチン)
(血管内皮細胞増殖因子 **VEGF** に対する抗体)

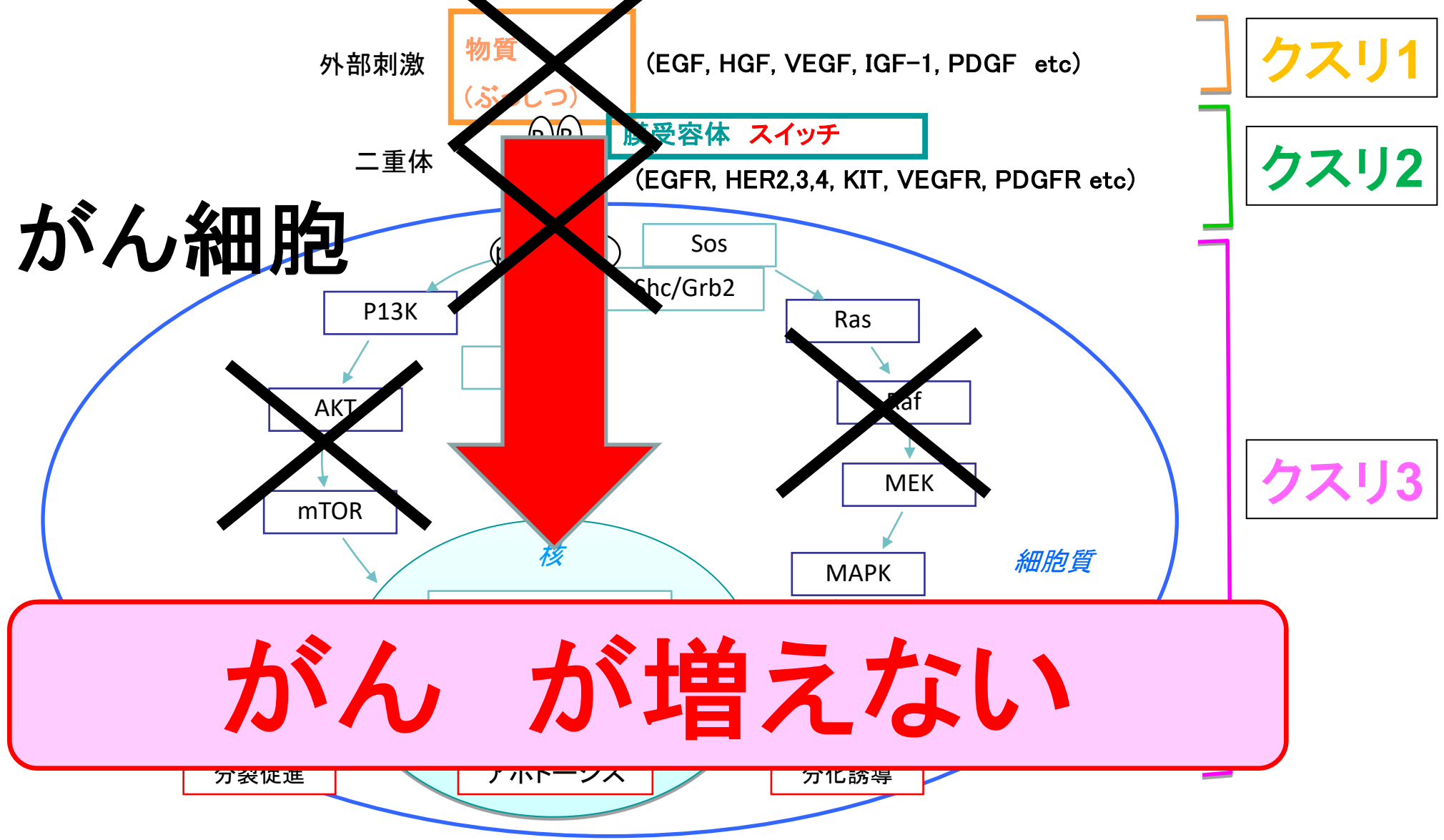
ラムシルマブ Ramucirumab (サイラムザ)
(血管内皮細胞増殖因子受容体2 **VEGF-R2** に対する抗体)

アフリベルセプト Aflibercept Beta (ザルトラップ)
(血管内皮細胞増殖因子 **VEGF** 阻害剤)

セツキシマブ Cetuximab (アービタックス)
パニツムマブ Panitumumab (ベクチビックス)
(上皮成長因子受容体 **EGFR** に対する抗体)

レゴラフェニブ Regorafenib (スチバーガ)
(**マルチTKI**: 腫瘍増殖・間質細胞シグナリング・血管新生阻害)

クスリの進歩と がん のからくり



大腸癌1次化学療法で使える薬剤

5-FU/LV

静注

経口

殺細胞性

エルプラット (L-OHP)

分子標的薬
血管新生阻害

カンプト (CPT-11)

分子標的薬
がんタンパク

アバスチン (抗VEGF抗体)

サイラムザ (抗VEGFR抗体)

ザルトラップ (融合蛋白)

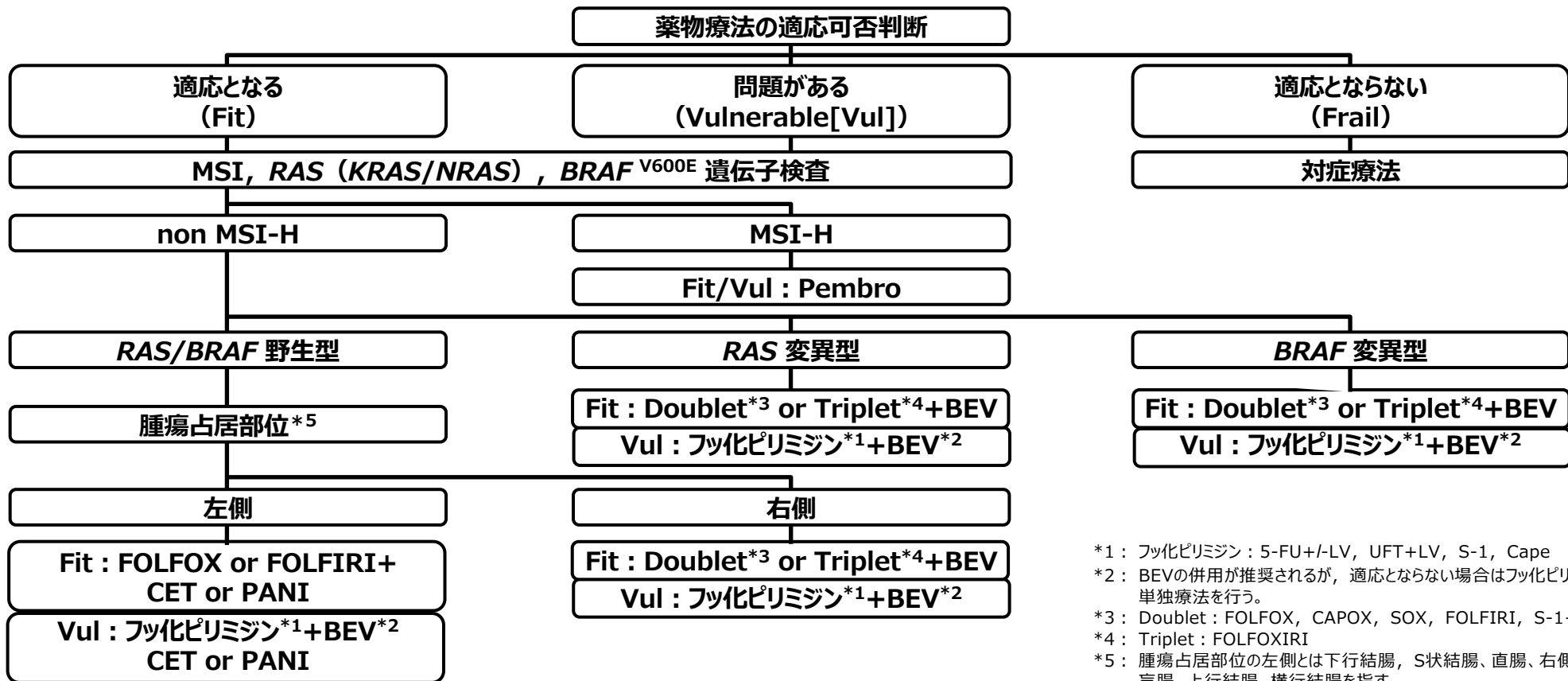
アービタックス (抗EGFR抗体)

ベクティビックス (抗EGFR抗体)

一次治療の方針を決定する際のプロセス

大腸癌診療ガイドライン

推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である。推奨されるレジメンを含む選択可能なレジメンは、「臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能なレジメン」の項を参照。



*1 : フッ化ピリミジン : 5-FU+/-LV, UFT+LV, S-1, Cape
 *2 : BEVの併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う。
 *3 : Doublet : FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI
 *4 : Triplet : FOLFOXIRI
 *5 : 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸, S状結腸、直腸、右側とは盲腸、上行結腸、横行結腸を指す。

Pembro : pembrolizumab, BEV : bevacizumab, CET : cetuximab, PANI : panitumumab

大腸癌研究会 編, 大腸癌治療ガイドライン 医師用 2022年版, P35, 金原出版, 2022年

切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

大腸癌診療ガイドライン

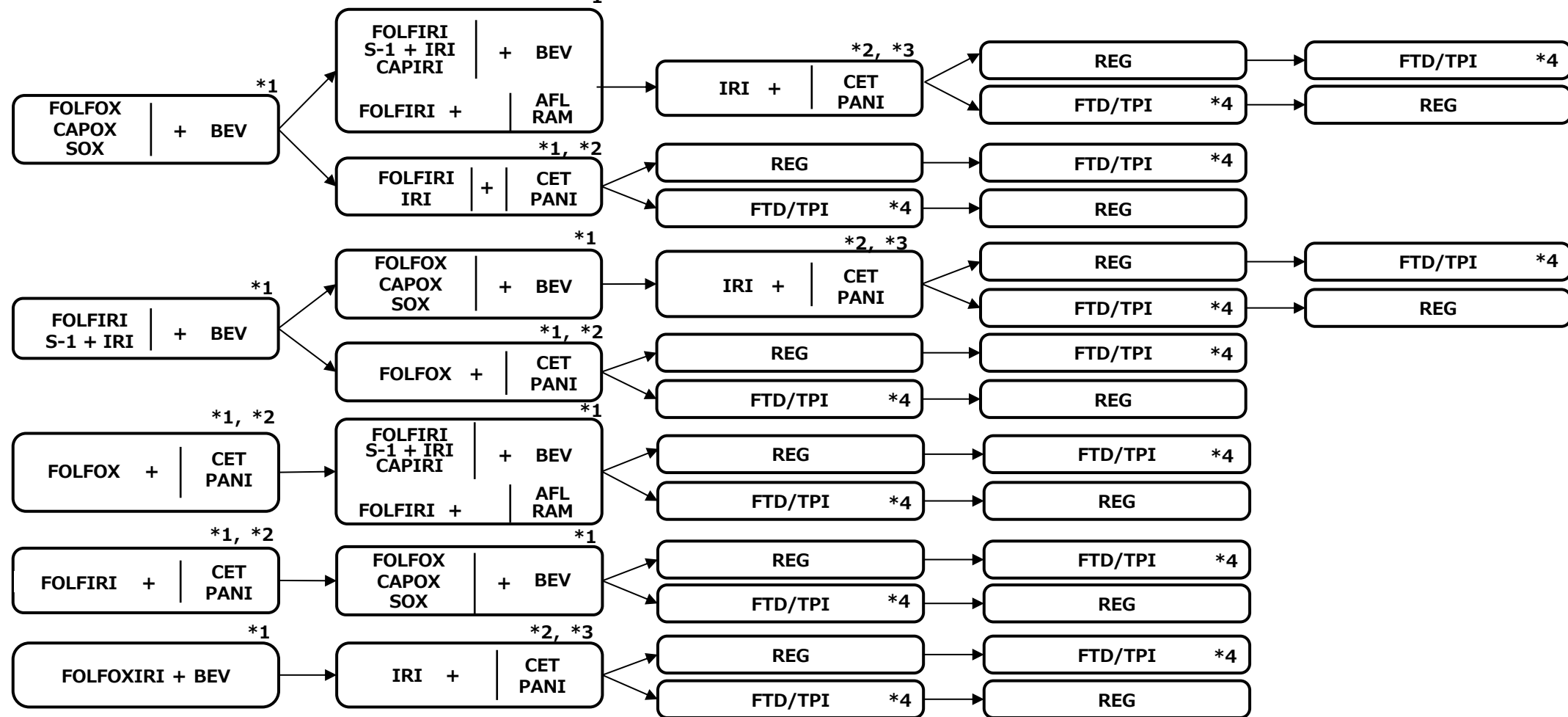
<一次治療>

<二次治療>

<三次治療>

<四次治療>

<五次治療>



*1 : BEV, RAM, AFL, CET, PANIなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う。
 *2 : CET, PANIはRAS (KRAS/NRAS) 野生型にのみ適応。
 *3 : IRI不耐でなければIRIを併用するのが望ましい。
 *4 : FTD/TPI+BEVについてはCQ21を参照。

BEV : bevacizumab, RAM : ramucirumab, AFL : aflibercept beta, CET : cetuximab,
 PANI : panitumumab, REG : regorafenib, FTD/TPI : trifluridine/tipiracil hydrochloride

切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法のアルゴリズム

大腸癌診療ガイドライン

<一次治療>

<二次治療>

<三次治療>

<四次治療>

<五次治療>

*1, *2

5-FU+LV Cape UFT+LV S-1	+ BEV
CET PANI	

上記の一次治療以降の中から最適と判断されるレジメンを選択する

*5

MSI-H陽性
Pembro

上記の一次治療以降の中から最適と判断されるレジメンを選択する
一次治療でPembroを使用していない場合は、上記の二次治療以降の最適な治療ラインでPembro, またはNivo, Ipi+Nivoを実施する

*5

BRAF V600E遺伝子変異陽性
上記の一次治療の中から最適と判断されるレジメンを選択する

ENCO+CET or ENCO+BINI+CET
上記の二次治療, または三次治療の最適な治療ラインでENCO+CET, またはENCO+BINI+CETを実施する

上記の二次治療以降の中から最適と判断されるレジメンを選択する

*6

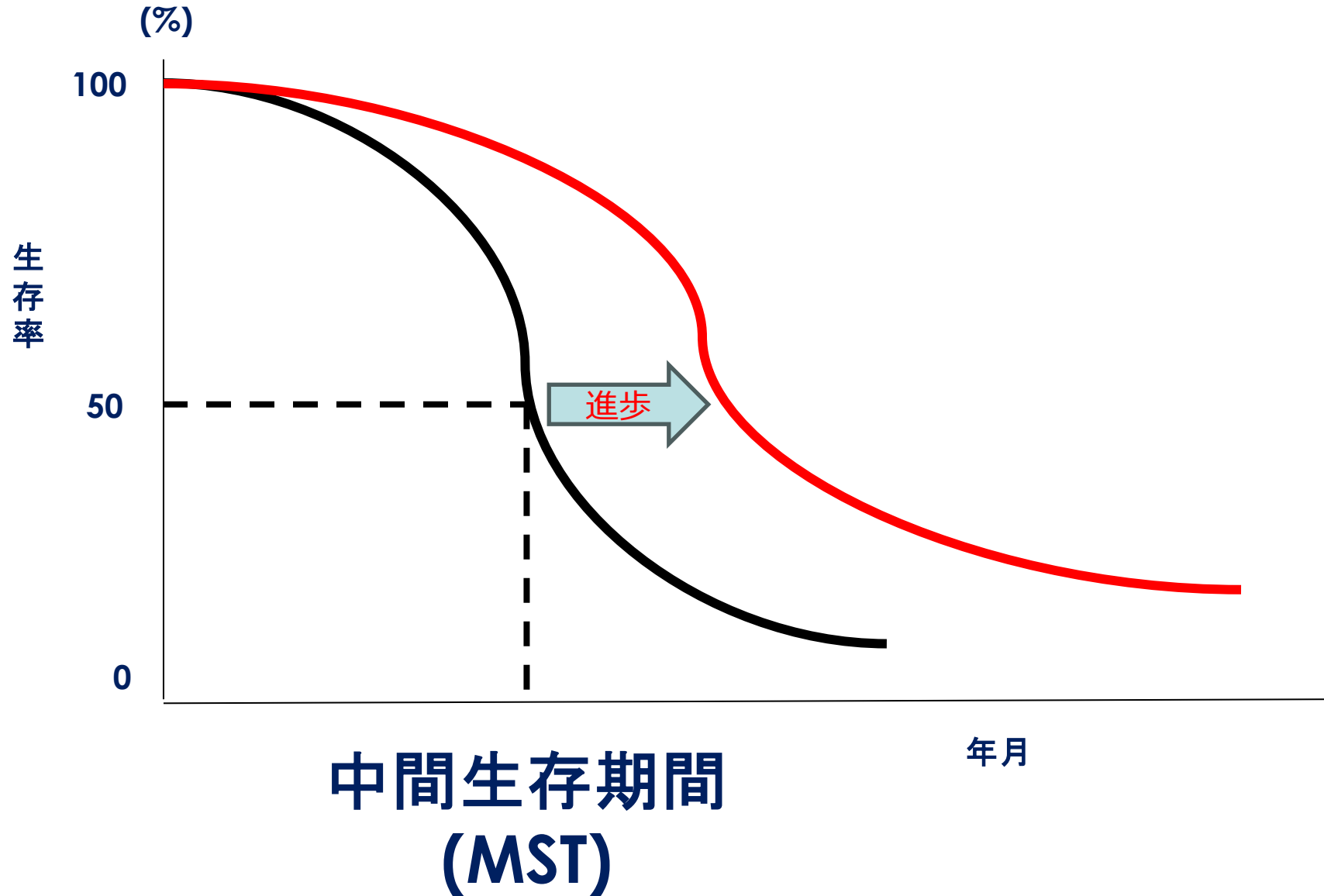
*NTRK*融合遺伝子陽性
上記の一次治療の中から最適と判断されるレジメンを選択する

ENTR or LARO
上記の二次治療以降の最適な治療ラインでENTR, またはLAROを実施する

*7

*1 : BEV, RAM, AFL, CET, PANIなどの分子標的治療薬の併用が推奨されるが、適応とならない場合は化学療法単独を行う。
 *2 : CET, PANIはRAS (KRAS/NRAS) 野生型にのみ適応。
 *5 : Pembro, NivoはMSI-H陽性例にのみ適応。
 *6 : ENCO, BINIは*BRAF* V600E遺伝子変異陽性例にのみ適応。
 *7 : ENTR, LAROは*NTRK*融合遺伝子陽性例にのみ適応。

生存曲線

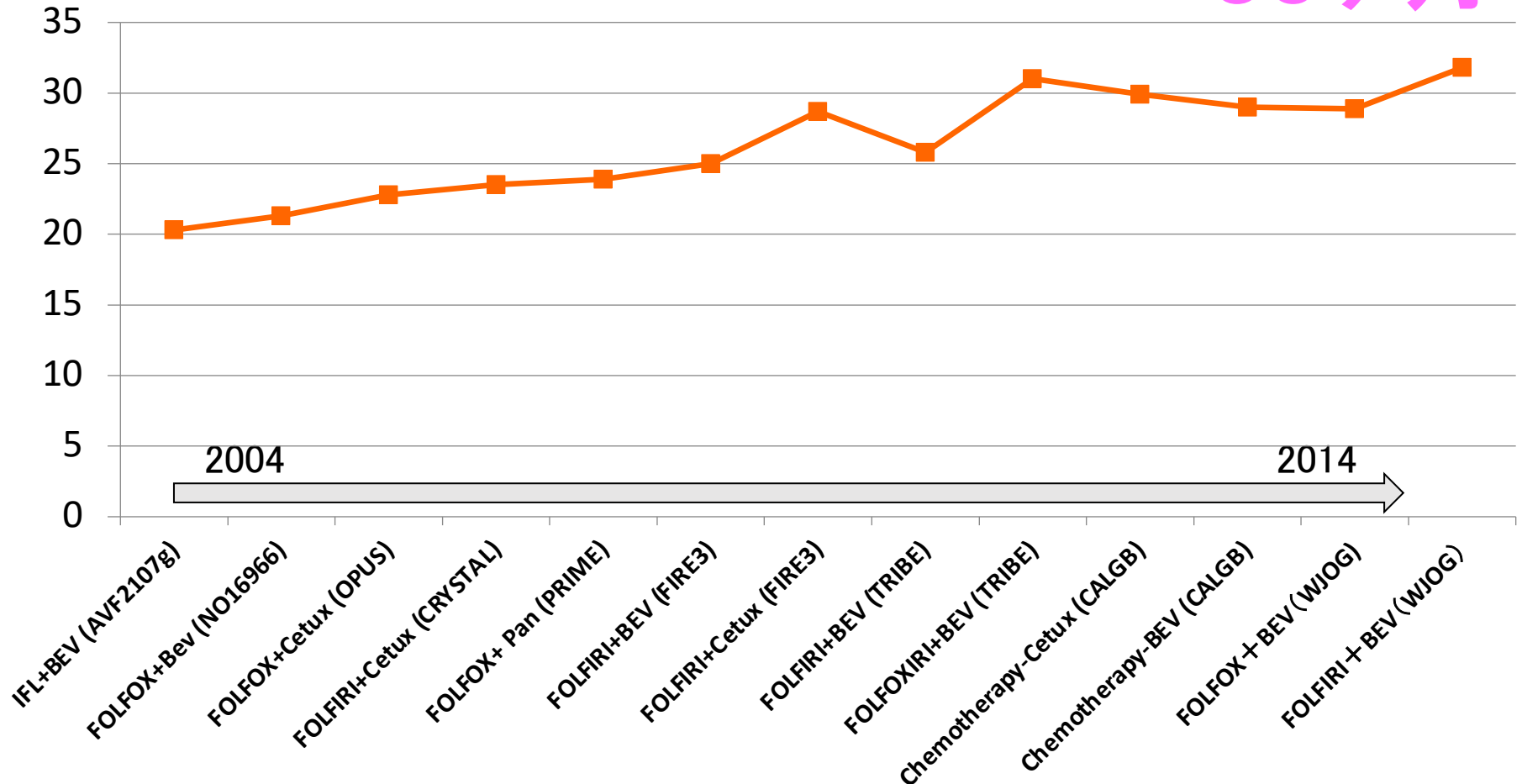


進行・再発大腸癌化学療法の新進

生命予後

30ヶ月<

中間生存期間

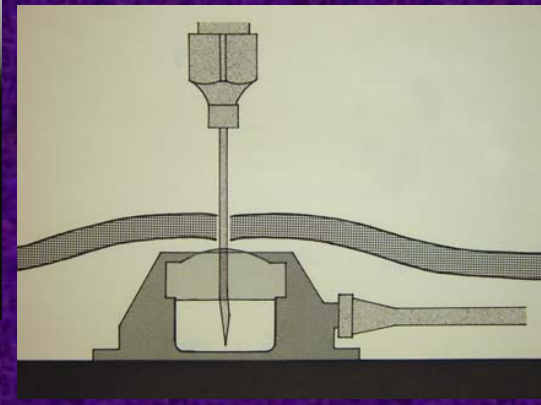
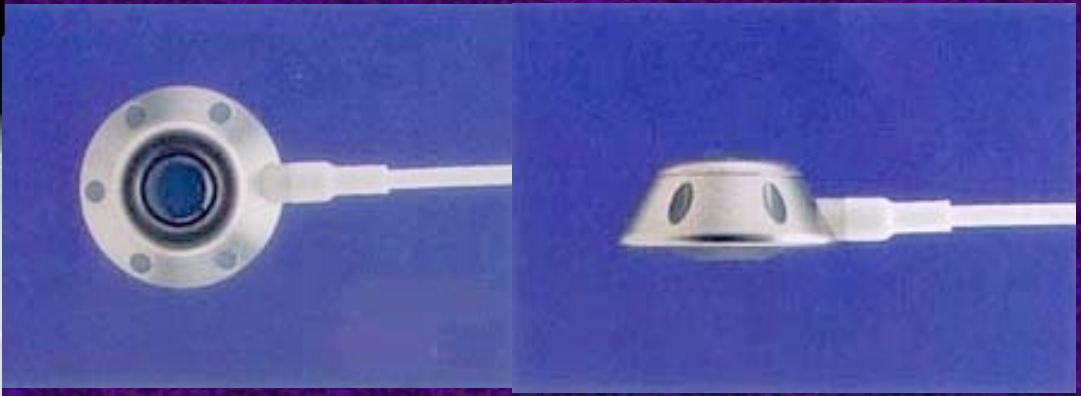
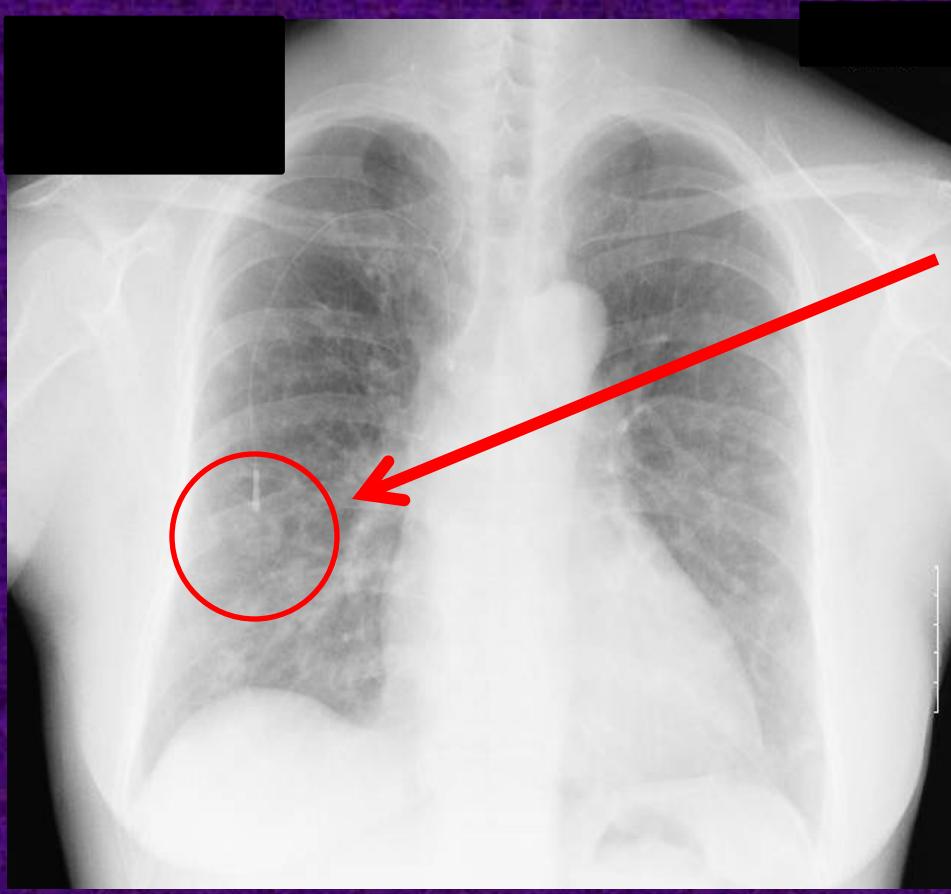


1. Hurwitz. 2004: 2. Saltz. 2008: 3. Bokemeyer. 2011: 4. Van Cutsem. 2011: 5. Douillard. 2011: 6. Heinemann. 2013: 7. Falcone. 2013. 8. Yamazaki K, et al.: 2014 ASCO #35346

外来治療の実際 - 多剤併用療法 FOLFOX



静注リザーバーポートとインフュージョンポンプ



気になる副作用

- 嘔気・嘔吐、倦怠感、食欲不振
 - ステロイド、制吐剤が有効です
- 口内炎、下痢、手足皮膚炎
- しびれ、関節炎
 - 悪化させない、上手な管理
- 脱毛
- 一時的ですから、ポジティブ思考で
- 高血圧、皮疹(分子標的薬)

5HT3受容体阻害剤、新吐き気止め登場

順位	1983年* (吐き気予防薬発売前)	1995年** (吐き気予防薬発売後)	2000年***
1	嘔吐	悪心	家族や配偶者への影響
2	悪心	脱毛	脱毛
3	脱毛	嘔吐	疲労感
4	治療に対する不安	疲労感	仕事や家事への影響★
5	治療時間の長さ	注射に対する不快感	社会活動への影響★
6	注射に対する不快感	便秘	性感の減退★
7	息切れ	治療に対する不安	立ちくらみ・めまい★
8	疲労感	家族や配偶者への影響	下痢★
9	睡眠障害	抑うつ感	体重増加★
10	家族や配偶者への影響	不安・緊張感	息切れ (11位 嘔吐) ★は1983年にランク外

新しい作用機序の制吐剤が開発され、適切な制吐管理が行えるようになった

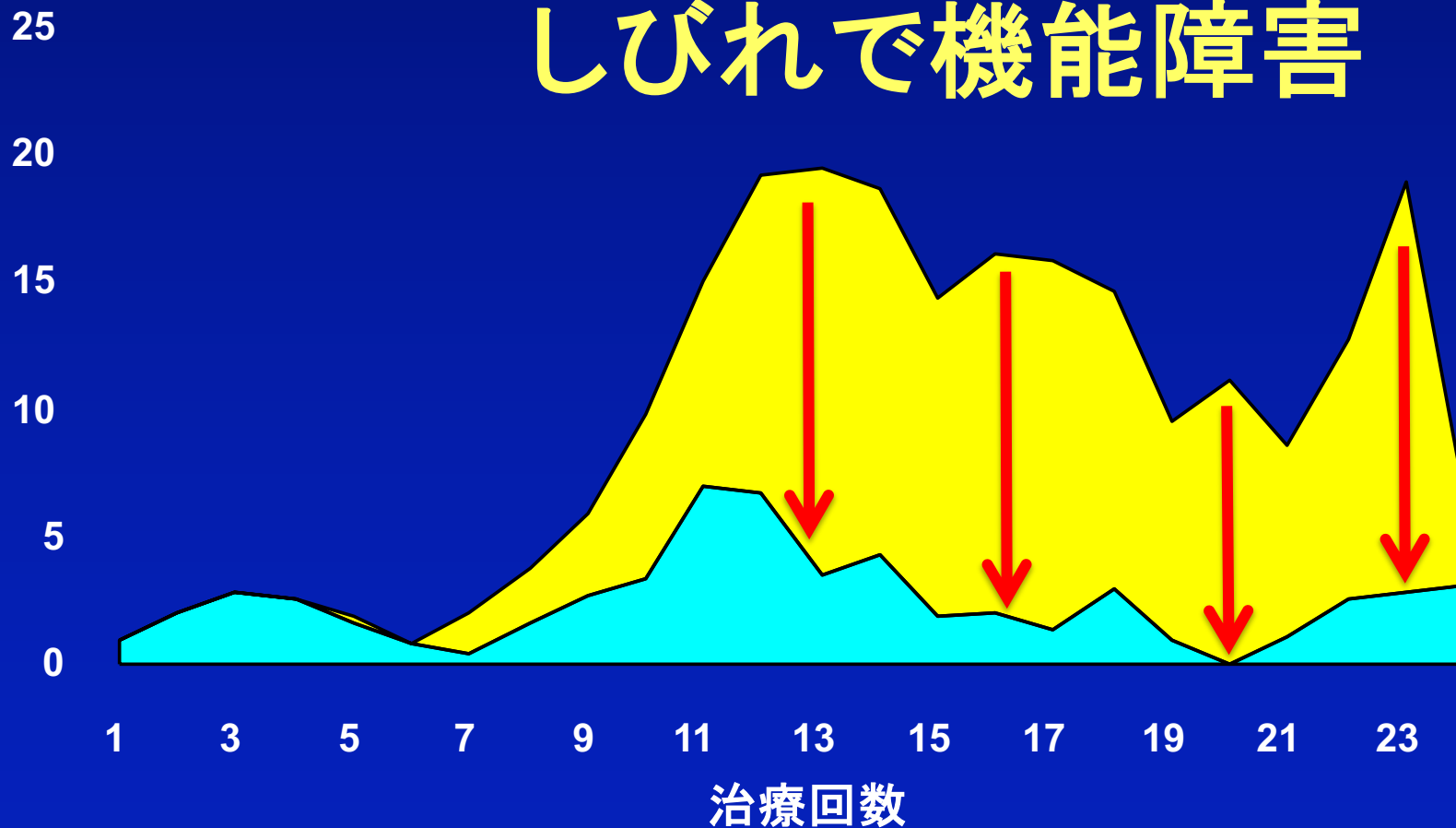
* Coates A et al. Eur J Cancer Clin Oncol, 19 : 203-208, 1983 (一部改変)
 ** de Boer-Dennert M et al. Br J Cancer, 76 : 1055-1061,1997 (一部改変)
 *** Nadege Carelle,Estell Piotto et al. Cancer 95:155-163,2002(一部改変)

しびれの軽減

患者さんの頻度%

しびれで機能障害

- 抗癌剤原法
- 変法



がん難民を救え

- 根拠に基づく医療(EBM)

- 手術
- 薬物療法
- 放射線療法

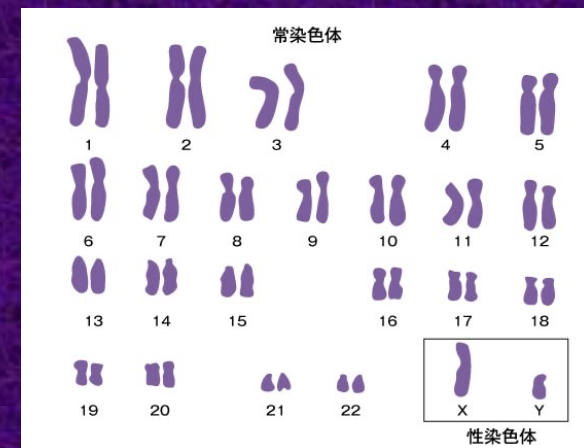
● ゲノム医療
● 免疫療法

その後は？ 打つ手なしでは無責任

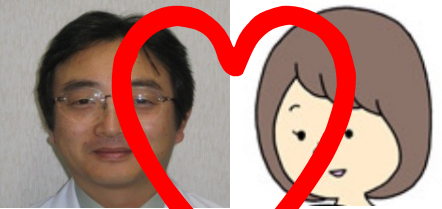
新規治療開発が必要

遺伝子とゲノム、染色体

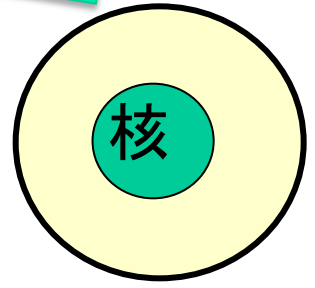
- **遺伝子=DNA=4種塩基のらせん配列**
 - タンパク質を**設計**する情報(約**2万5千**)
 - ゲノムの一部
- **ゲノム=全DNA情報**
 - 約**2万5千**の遺伝子+**その他**、30億塩基対
- **染色体**
 - 全DNAとタンパク質(ヒストン)が
濃縮した構造物
 - 細胞核の中、23対46本、両親から1対ずつ



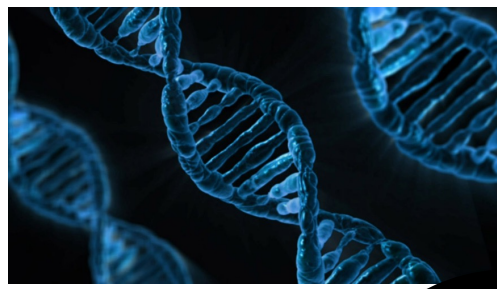
がんの発生 = ゲノム異常



細胞
(受精卵)



プログラム

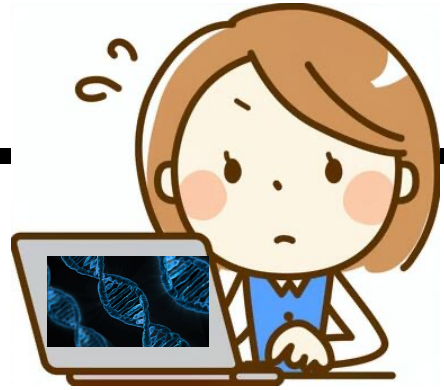


ゲノム

細胞
が
増殖

脳
心臓
肺
肝臓
胃腸

ゲノム異常

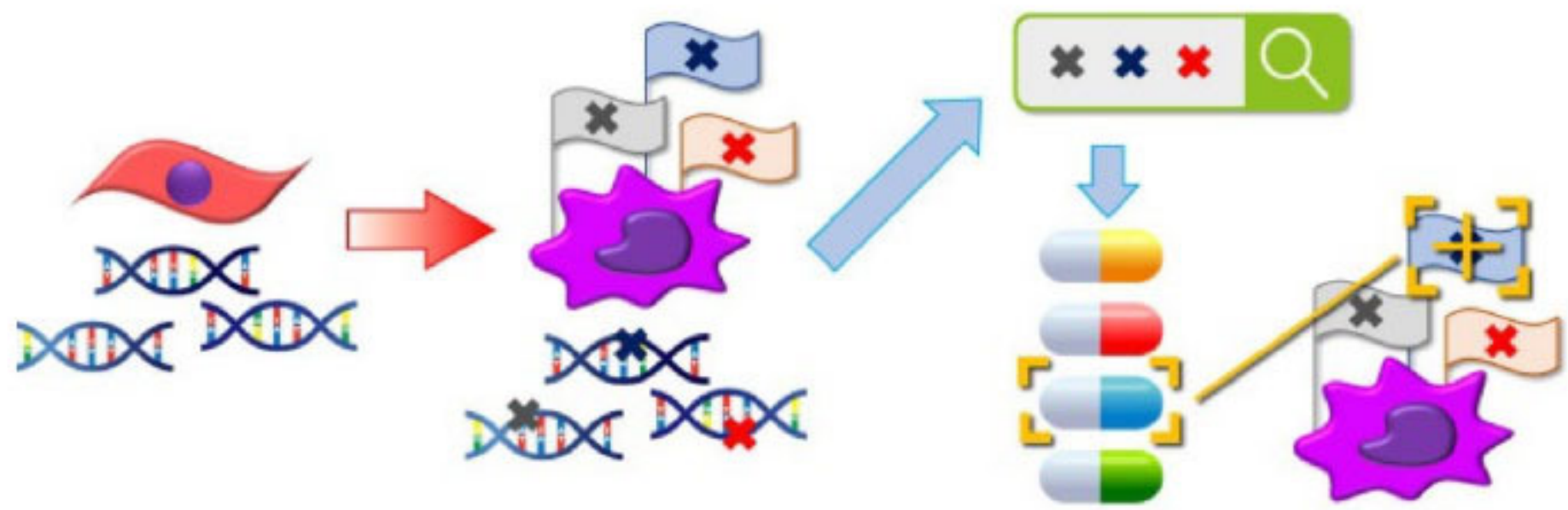


60兆個の細胞の固まり

YAMAGUCHI



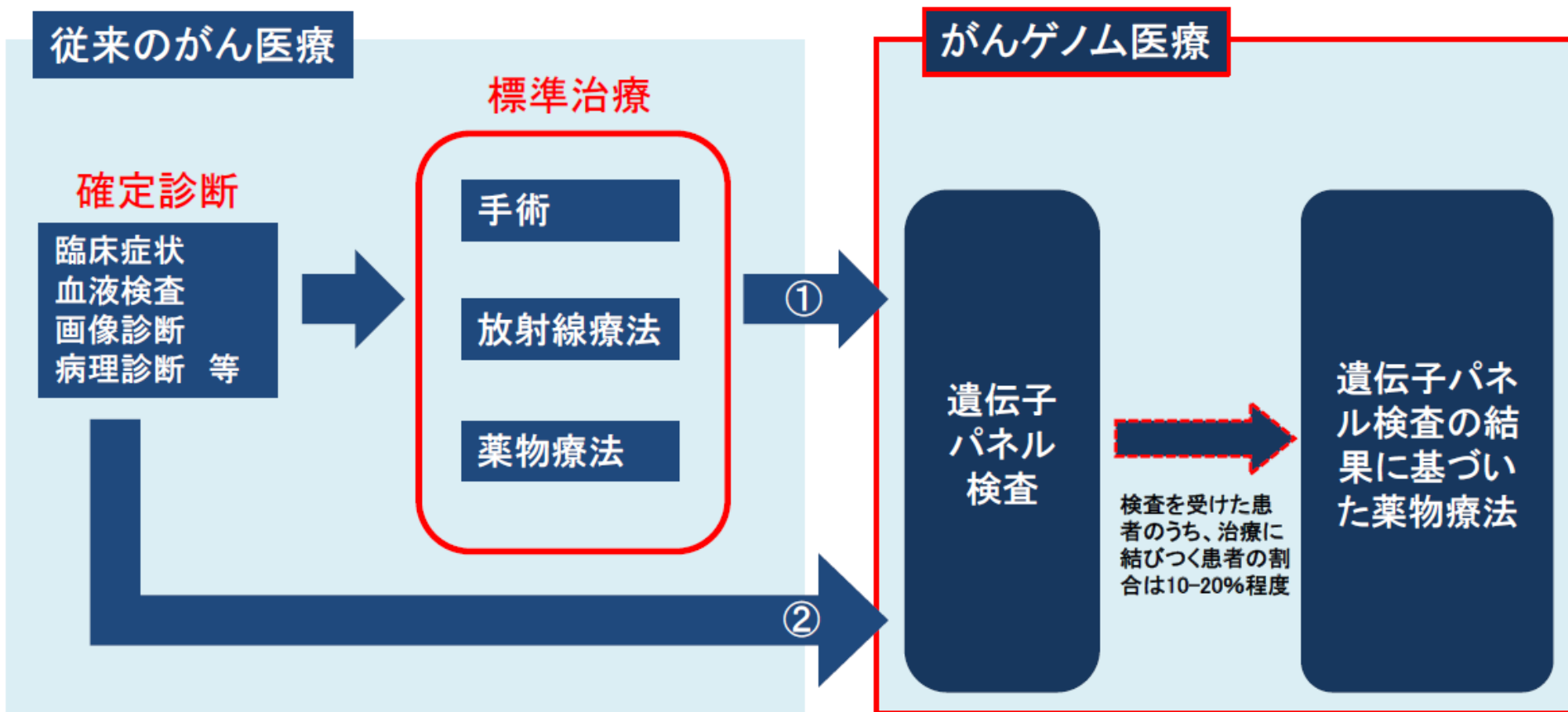
がんゲノム医療



= 遺伝子異常に応じた治療薬の選択

遺伝子パネル検査を用いたがん医療の流れ

第12回がん診療提供体制のあり方に関する検討会	資料 2-1 一部改編
令和元年6月12日	



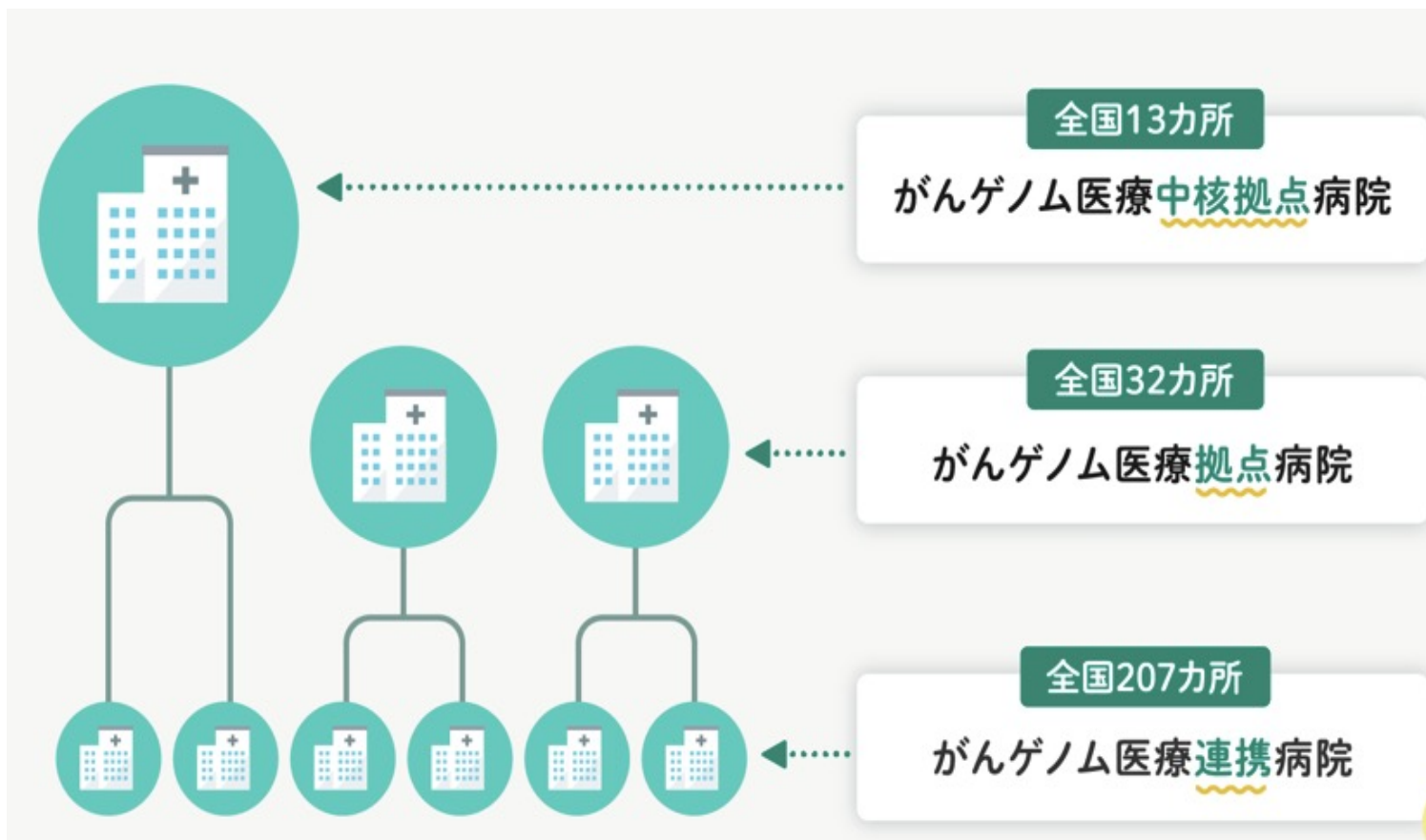
遺伝子パネル検査(※)の対象となる患者は、①又は②を満たし、全身状態及び臓器機能等から、本検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者。

①局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む。)

②標準治療がない固形がん患者

(※) 遺伝子パネル検査…遺伝子変異を一度に数十から数百解析し、抗がん剤の選択に役立てる検査。

がんゲノム医療 中核・拠点・連携病院



岡山大学病院

倉敷中央病院
川崎医科大学附属病院
岡山医療センター
岡山赤十字病院
津山中央病院
岡山済生会総合病院

厚労省掲載順

https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/hospital_list/

がんゲノム医療の費用、その他

- 検査

「OncoGuide NCCオンコパネル」

「FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル」

「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」

- 検体: がん組織あるいは患者血液

- **保険診療**: およそ**560,000**円(検査44万+結果提供12万)

自己負担額: 1割負担, 56,000円

(**高額医療対象**) 3割負担, 168,000円

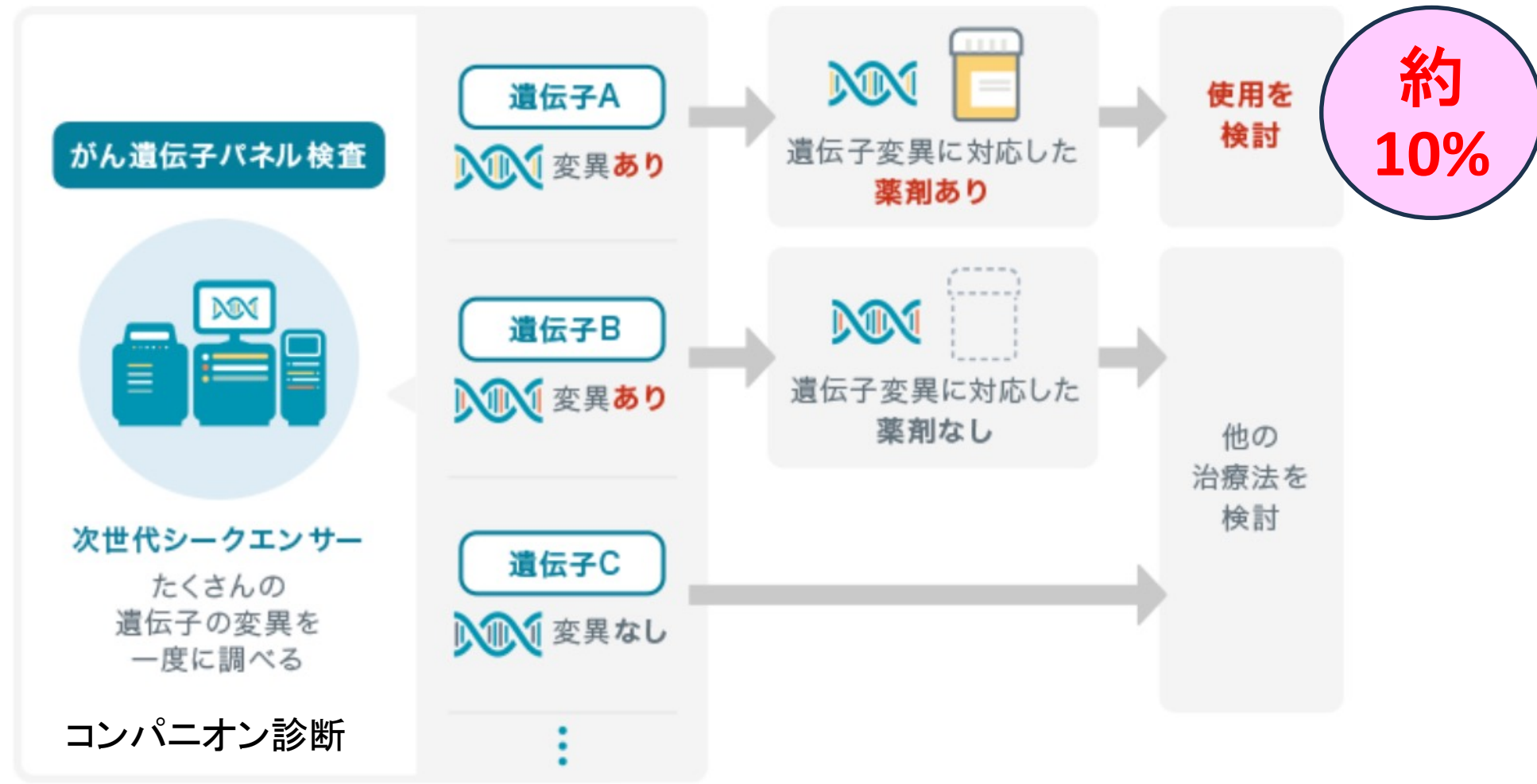
- **倫理問題**: 知るべき個人情報

子孫への遺伝情報の場合も

- 次の治療の可能性: およそ**10%あり**(みつからない場合あり)

→**理解と同意**必要

がんゲノム医療



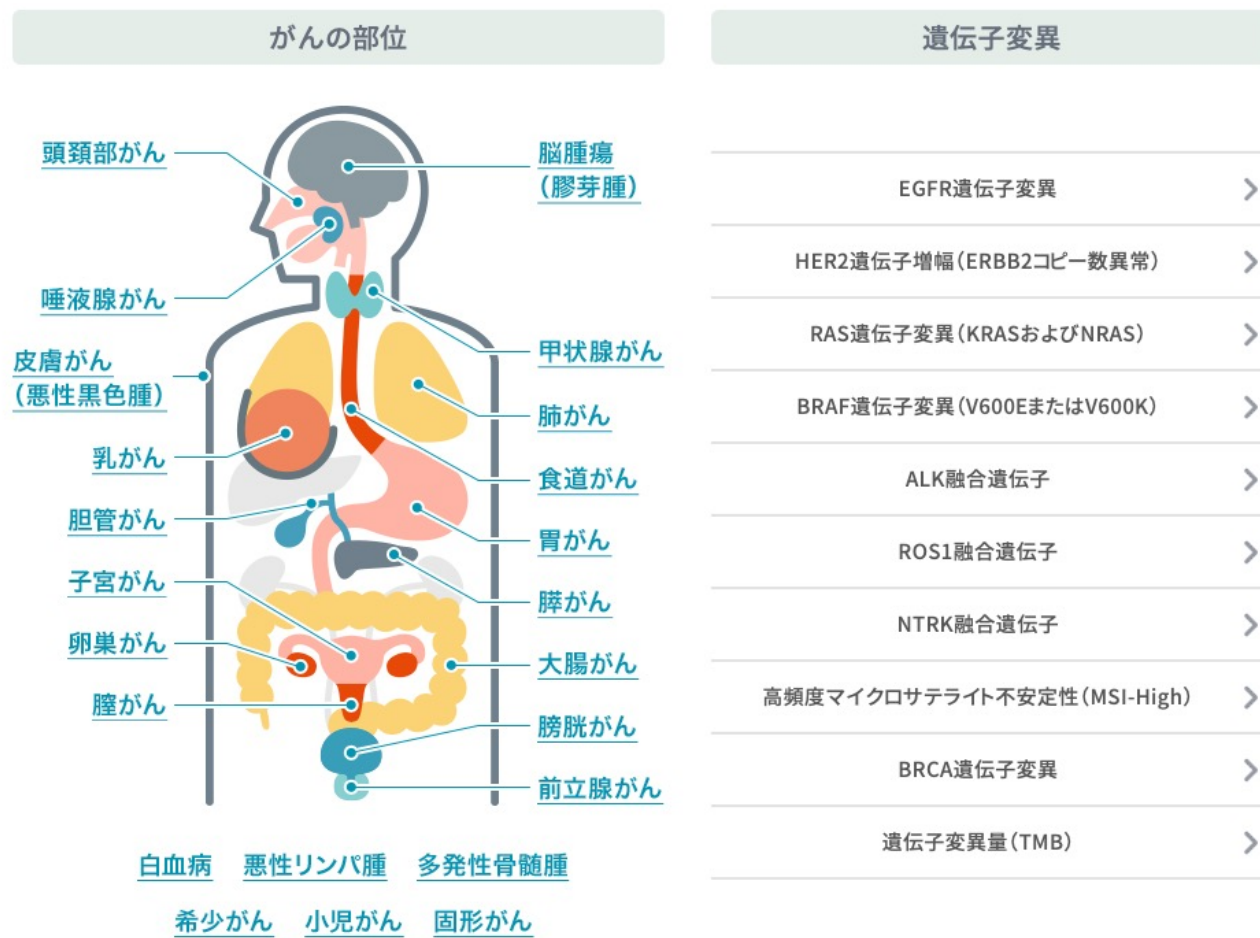
がんゲノム医療と保険診療

- 抗PD-1抗体

- MSI-H
- TMB-H

- 阻害剤

- EGFR
- Her2
- ALK
- ROS1
- BRAF
- BRCA
- NTRK



<https://gan-genome.jp>

DNAミスマッチ修復MMR不全 d= dMMR (deficient DNA mismatch repair)

→ゲノム異常が修復できない

→ゲノム異常が増える

→MSI-H

dMMR ≡ MSI-H

(microsatellite instability-high)

マイクロサテライトが不安定になる

→癌ができやすい

→異常タンパク(Neo抗原)が免疫の目印

→免疫・リンパ球が活躍する

免疫とは . . .

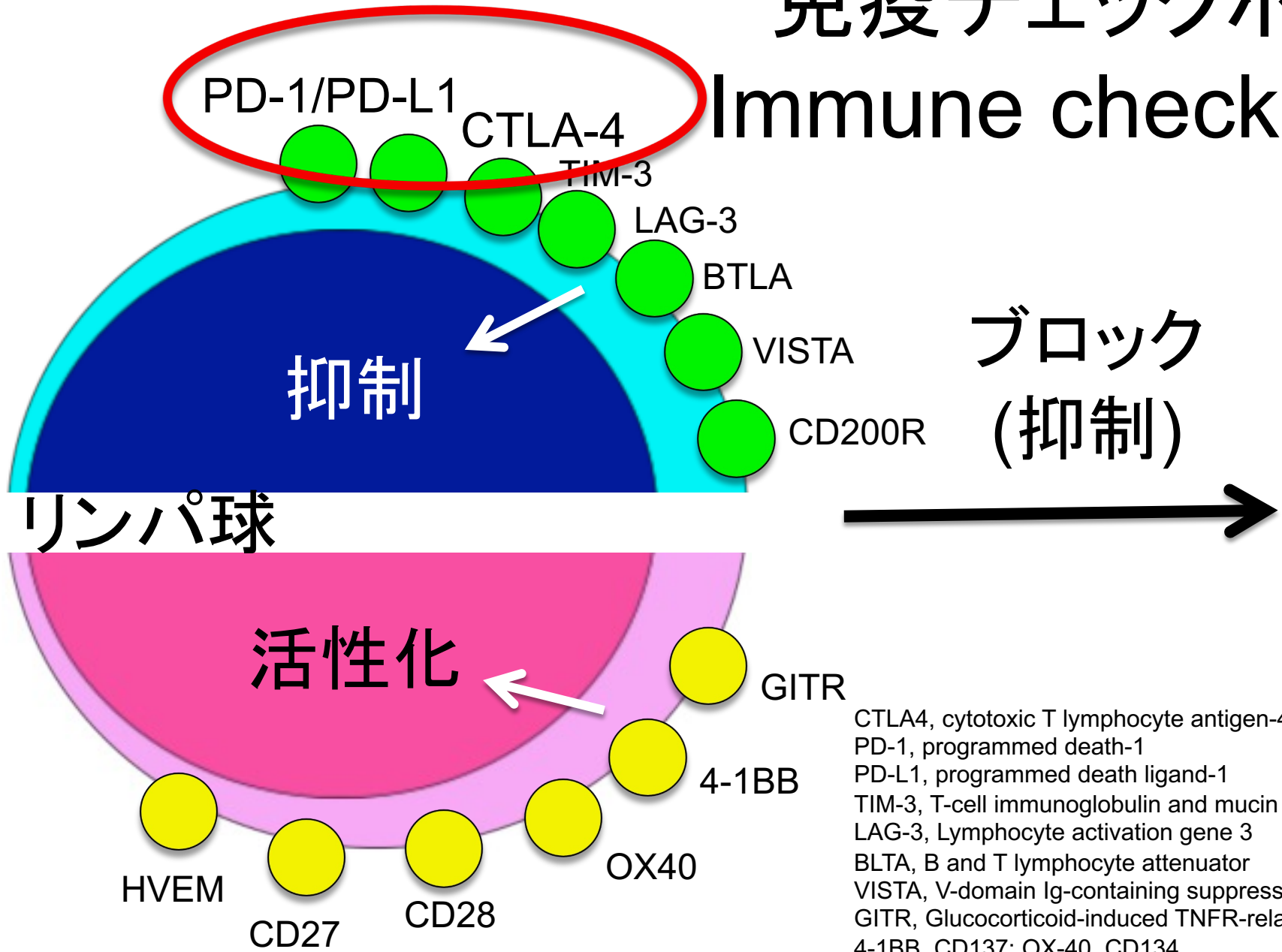
主役は リンパ球

- 「疫を免れる」
- 生命・生物現象の根幹
- 生体防御の要
- 異物の目印を認識し、排除し、
- 情報を記憶し、
- 生体の恒常性を維持する機能

はしか は一度かかると二度とかからない
→ 認識、排除、記憶、迅速対応

免疫チェックポイント

Immune checkpoints



免疫賦活

ブロック (抑制)

- CTLA4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4
- PD-1, programmed death-1
- PD-L1, programmed death ligand-1
- TIM-3, T-cell immunoglobulin and mucin domain 3
- LAG-3, Lymphocyte activation gene 3
- BLTA, B and T lymphocyte attenuator
- VISTA, V-domain Ig-containing suppressor of T cell activation
- GITR, Glucocorticoid-induced TNFR-related protein
- 4-1BB, CD137; OX-40, CD134
- HVEM, Herpes virus entry mediator (CD270)

免疫チェックポイント阻害剤の承認

—18癌腫2病態—

- メラノーマ: **Nivo** (術後補助も), **Pembro** (術後補助も), **Ipi**
- 肺癌: **Nivo** (術前も), **Ipi**, **Pembro**, **Atezo** (術後も), **Durva**, **Treme**
- 腎癌: **Nivo**, **Ipi**, **Pembro** (術後補助も), **Avel**
- ホジキン病: **Nivo**, **Pembro** ・頭頸部癌: **Nivo**, **Pembro**
- 胃癌: **Nivo** ・胸膜中皮腫: **Nivo**, **Ipi** ・胆道癌: **Durva**
- 尿路上皮癌: **Pembro**, **Nivo** (補助), **Avel** ・メルケル細胞癌: **Avel**
- 小細胞肺癌: **Atezo**, **Durva** ・肝臓癌: **Atezo**, **Durva**, **Treme**
- 食道癌: **Nivo** (術後も), **Ipi**, **Pembro** ・乳癌: **Atezo**, **Pembro** (術前後)
- 子宮体癌: **Pembro** ・子宮頸癌: **Pembro**, **Cemi** ・原発不明: **Nivo**
- MSI-Hがん: **Pembro** ・MSI-H大腸癌: **Nivo**, **Ipi**
- TMB-Hがん: **Pembro**

癌腫別のMSI-High固形癌*の割合 (海外データ)⁵⁾

dMMR/MSI-Hという特殊ながん



頻度は低い

大腸癌

非遺伝性: 遺伝性(リンチ症候群)

6-7: 1

MMR欠損癌の患者の割合を、

2017; 357: 409-413.

- 作用機序
- MSIの検査
臨床データ(ハンケージ)
- KEYNOTE-164
全体集団
- KEYNOTE-164
日本人集団
- KEYNOTE-158
全体集団
- KEYNOTE-158
日本人集団

MSI-H: すごく有効

Nivo(抗PD-1)+Ipi(抗CTLA-4): 大腸がん

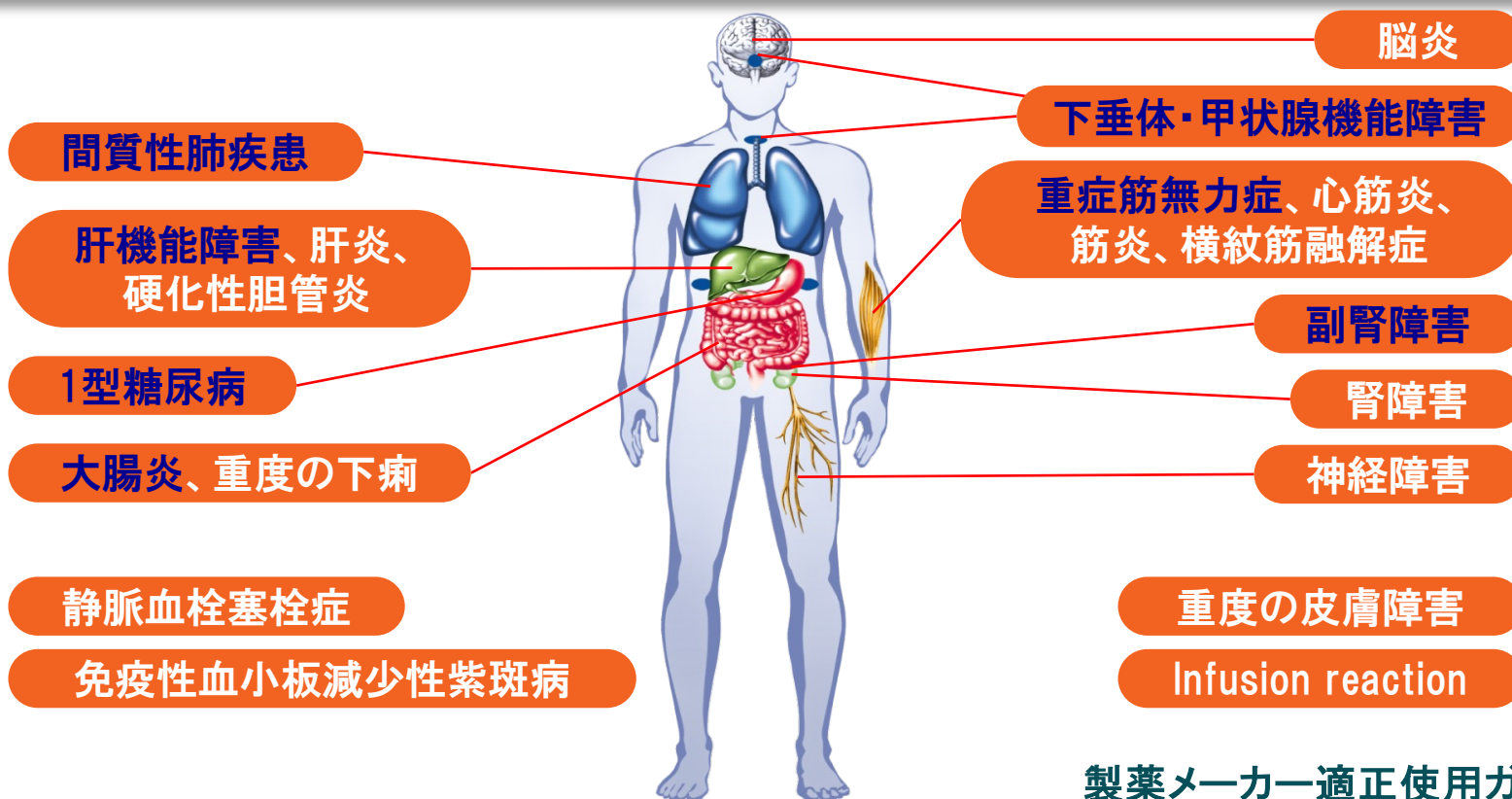
Pembro(抗PD-1): すべての固形がん

→がんゲノムを調べ

MSI-Hならまず抗PD-1抗体

ブレーキ解除=自分が自分を攻撃する 自己免疫性有害事象: 約10%

- 過度の免疫反応による副作用が疑われる場合は、他の要因を除外してください。
- 発現した過度の免疫反応への対処にあたっては、必要に応じて専門医と連携するなどし、各副作用の対処法を参考に、本剤の中止、副腎皮質ステロイドの投与、ホルモン補充療法等、必要な処置を行ってください。
- 本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、本剤投与終了後も観察を十分に行ってください。



がん治療

手術

放射線

患者
家族

抗がん剤

免疫

局所療法

全身療法

ここまで進んだ大腸がんのおくすり

～免疫、ゲノムって何?～

- がんとは 遺伝子異常→増殖・転移
- がんの予防 禁煙、節酒、食事、運動
検診、観察
- がんの治療 薬物、管理、機器の進歩
- がんのトピックス ゲノム医療と免疫療法のリンク
MSI-H→抗PD-1抗体

淳風会健康管理センター 倉敷
山口佳之