

病態治療論 4 癌の最新治療・癌と栄養

平成 22 年 小林正伸

1. がんの最新治療

1. 最新の治療開発の状況

1) 遺伝子治療

(現在も phase study が行われているが、今年の癌学会のシンポジウムの遺伝子治療のセッションはなく、シンポジウム、一般演題含めて 21 演題 (全演題数 2258 題) のみと演題そのものが減少している。)

2) 分子標的治療薬

(1) 抗体

(2) 低分子阻害剤

3) 免疫療法

(現在、樹状細胞療法、ワクチン療法などの phase study が行われており、今年の癌学会でもシンポジウムに 2 つのセッションが設けられている。しかしながら学会での報告では SD 程度の効果しか認められてはいない。)

2. 現在日本で使われている分子標的治療薬

分子標的治療薬の開発状況

(現在日本で使われている分子標的薬剤)

薬剤	剤型	標的分子	がん種
イレッサ(一般名ゲフィチニブ)	小分子	EGFR	非小細胞肺癌
タルセバ(一般名エルロチニブ)	小分子	EGFR	非小細胞肺癌
ハーセプチン(一般名トラスズマブ)	抗体	HER2	乳がん
グリベック(一般名イマチニブ)	小分子	Bcr-Abl, KIT	慢性骨髄性白血病 消化管間質腫瘍 フィラデルフィア染色体陽 急性リンパ性白血病
ネクサバル(一般名ソラフェニブ)	小分子	Raf, VEGFR-2, FLT3	腎細胞がん
アバスチン(一般名ベシズマブ)	抗体	VEGF	大腸がん
リツキシマン(一般名リツキシマブ)	抗体	CD20	B細胞リンパ腫
ゼヴァリン(一般名イブリツモマブ)	抗体	CD20	B細胞リンパ腫
マイロターグ(一般名ゲムツズマブオゾガマイシン)	抗体	CD33	急性骨髄性白血病
ボルケイド(一般名ボルテゾミブ)	小分子	Proteasome	多発性骨髄腫

3. 分子標的薬と抗がん剤の相違は？

分子標的薬

- ・ 有望な標的分子の選択
- ・ in vitro アッセイ系でスクリーニング
- ・ in silico スクリーニング併用
- ・ 腫瘍細胞特異的—少ない副作用を期待
- ・ 化学療法薬には見られない新たな副作用

化学療法薬

- ・ 開発段階で標的分子不明
- ・ 培養細胞系で殺細胞効果スクリーニング
- ・ 作用機序は後から解明
- ・ 天然化合物やその誘導體 (半合成) が多い
- ・ 正常細胞にも毒性—副作用 (有害事象) は前提

4. 分子標的薬の命名法

[名前の最後につく文字]

- マブ (mab) =モノクローナル抗体

例：トラスツズマブ, ベバシズマブ

- イブ (ib) =インヒビター (阻害薬), 小分子薬

例：ゲフィチニブ

[マブ (mab) の前につく文字]

- mo=マウスの抗体の意

- xi=異なった遺伝子型が混在するキメラ抗体の意

例：リツキシマブ, セツキシマブ

- zu=ヒト化抗体の意

例：トラスツズマブ, ベバシズマブ

- nu=完全ヒト型抗体

例：パニツムマブ

- tu (m) =腫瘍を標的にしている薬に付く

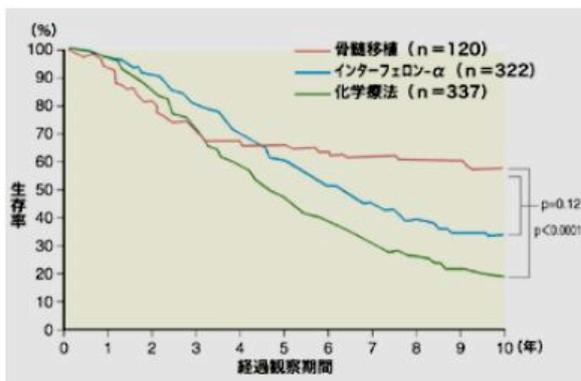
例：トラスツズマブ

5. 慢性骨髄性白血病

1) 旧来の治療法とグリベックの比較

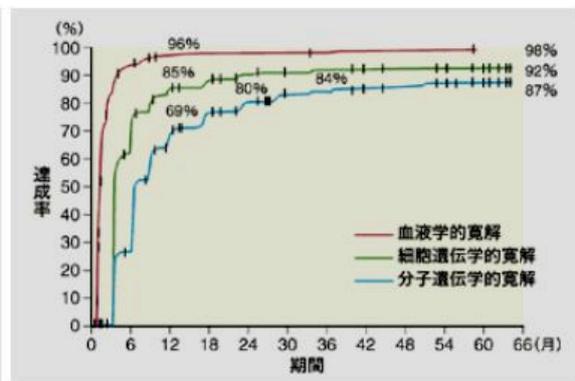
慢性骨髄性白血病の治療成績

旧来のCML治療



インターフェロンは、慢性期なら20パーセントほどの確率でフィラデルフィア染色体を消滅させることができる。血縁者間(兄弟姉妹間)の造血幹細胞移植の5年生存率は約70パーセント、骨髄バンクから提供された非血縁者間の移植の場合には約50パーセント。

グリベックによるCML治療

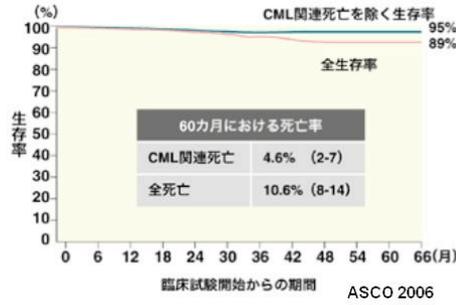
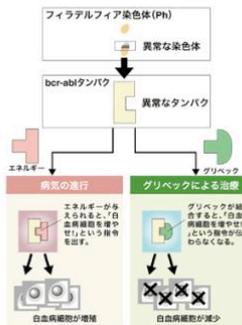


血液学的寛解の割合は98パーセント、細胞遺伝学的寛解は92パーセント、分子遺伝学的寛解(分子レベルの検査を行い、異常が見られない状態)は87パーセントと非常によい治療成績だった

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.htm>)

2) グリベックの驚異的成績

慢性骨髄性白血病の治療を一変させたグリベック

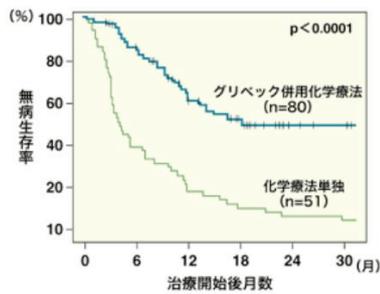


ほかの病気が原因で死亡した患者を除けば、実に95パーセントの人が5年後も健在。これは急性期への移行がなくなったことを意味する。治療費に関してもグリベックは、ひと月25万～28万円ほどで、患者はそのうちの3割を負担するから、個人負担はひと月7万～8万数千円と骨髄移植に比べれば安価である。

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.htm>)

3) Ph1 陽性急性リンパ性白血病に対するグリベック

PH1陽性急性リンパ性白血病に対するグリベックの効果

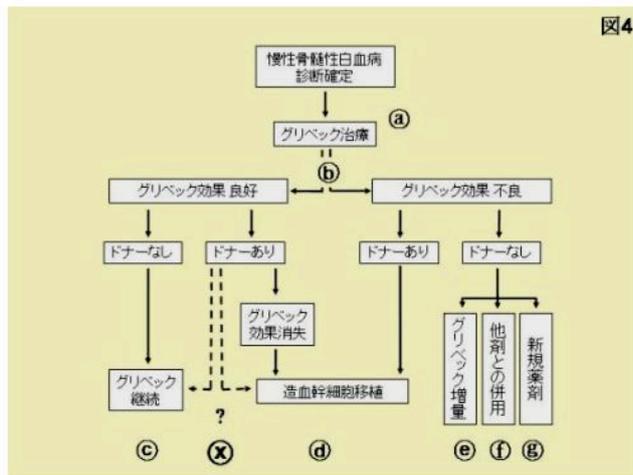


フィラデルフィア染色体が陽性のALLでは、多剤併用療法でもほとんど治癒は見込めなかった。しかし、グリベックの登場によってPh1+ALLの予後は劇的に変わった。

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.htm>)

4) CML に対する治療戦略

CMLの治療法選択



グリベックに対して反応しない場合や反応が低下する場合に、骨髄移植のドナーがいなければ、TKIを選択する。

24%が18ヶ月のグリベック投与によっても細胞遺伝学的寛解には達しない。

5) グリベック耐性の機序

グリベック耐性の機序

1. BCR-ABL 依存的機序



BCR-ABL 遺伝子に1塩基変異
BCR-ABL 遺伝子の増幅

2. BCR-ABL 非依存的機序

- 1) BCR-ABL の下流で働く Src family 蛋白の恒常的活性化
- 2) Lyn kinase や Hck kinase の過剰発現

アポトーシスの抑制

6) 第2世代 BCR-ABL 阻害剤

第2世代 BCR-ABL 阻害剤

1. Dasatinib (商品名スプリセル)

BCR-ABL/Src チロシンキナーゼの両方に効く阻害薬

Table 3. Summary of data from the START trials

Trial	Stage of disease	n of patients	Hematologic response (%)		Cytogenetic response (%)	
			Complete	Major	Complete	Major
START-C	Chronic CML	387	91	NA	49	59
START-A	Accelerated CML	174	43	63	28	37
START-B	Myeloid and/or lymphoid blast crisis	157	27	34	31	38
START-L	Ph+ ALL	46	NA	41	54	57
START-R	Chronic					
Dasatinib		101	93	NA	40	52
HD imatinib		49	82	NA	16	33

Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; HD, high-dose; NA, not applicable; Ph+ ALL, Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; START, Src/Abl Tyrosine kinase inhibition Activity: Research Trials of dasatinib.

The Oncologist 2008;13:424

7) 新しい CML 治療薬

新しい CML の分子標的薬

Table 4. Molecular targets of available chronic myelogenous leukemia treatments and those currently being evaluated

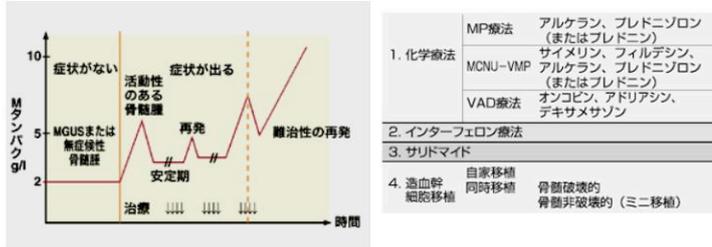
Agent	Targets	Status
FDA approved		
Imatinib	Bcr-Abl, Kit, PDGFR-A, PDGFR-B	
Dasatinib	Bcr-Abl, Src family kinases, Kit, PDGFR-A, PDGFR-B	
Nilotinib	Bcr-Abl, PDGFR, c-Kit, EPHB4	
Investigational		
SKI-606 [100]	Bcr-Abl, Src	Phase I, II
INNO-406 [100]	Bcr-Abl, PDGFR, c-Kit, Lyn kinases	Phase I
MK-0457 [100]	Aurora kinase, Jak-2, Bcr-Abl	Phase I, II
LBH589 [100]	Histone deacetylase	Phase I, II, III
XL-228 [100]	Aurora kinase	Phase I
PHA-739358 [100]	Aurora kinase	Phase II
Preclinical		
SGX70393 [96]	Bcr-Abl	In vivo (mice)
WP1130 [98]	Jak kinases	In vivo (mice)

Abbreviations: Bcr-Abl, breakpoint cluster region/Abelson; Jak, Janus kinase; PDGFR; platelet-derived growth factor-receptor.

6. 多発性骨髄腫

1) 多発性骨髄腫の経過と治療

多発性骨髄腫の経過と治療



難治性の再発をきたすまでは、化学療法やインターフェロン療法、骨髄移植などが行われるが、難治性再発をきたすとサリドマイドや新しい薬剤くらいしか効くものはなくなってしまう。

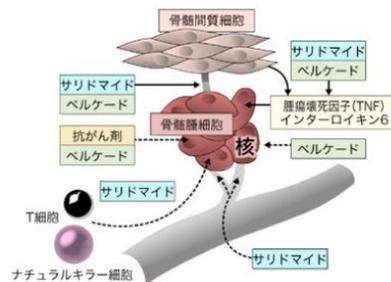
2) 骨髄腫治療におけるサリドマイド

難治再発多発性骨髄腫に対するサリドマイドの効果

発表誌	1日投与量 (mg/日)	症例数	反応率 (MR+PR)	部分寛解率	グレード3以上の有害事象
自治医大	100~200	26	38%	12%	-
慶応義塾大学	100~400	37	43%	31%	好中球減少症 末梢神経障害 間質性肺炎、 肺高血圧症 眠気、肝機能障害
日本医大	100~400	11	36%	-	-
自治医大	100	15	60%	33%	-
大宮医療センター	100	15	60%	33%	-
虎の門病院	100~300	24	58%	-	頻脈、好中球減少症、 皮疹、 末梢神経障害、 眩暈
福岡大	≧200	12	80%	-	水分貯留
東京女子医大	100~300	20	50%	25%	眠気、好中球減少症、 便秘 皮疹

3) ベルケイドの機序

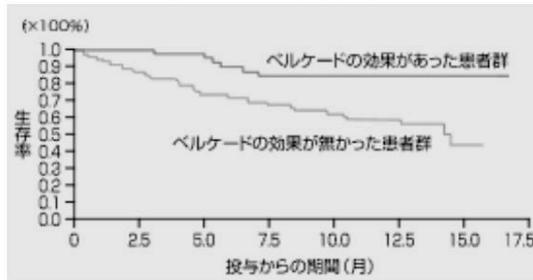
ボルテゾミブ (ベルケード) の作用機序



ベルケードはプロテアソーム阻害剤で、細胞増殖に必要な転写因子NFkappaBの増加が阻害されるために、増殖できないばかりか不要なたんぱく質の蓄積のために細胞死をもたらす。

4) ベルケイドの効果

ベルケイドの効果



既に数種類の抗がん剤が使われ、効果のなかった人たち(再発・難治性多発性骨髄腫)に対して、ベルケイドのみを投与する単独療法が検討された。結果として、投与を受けた約1割の人にがん細胞の消失(完全寛解)、ないしはそれに近い状態が得られた(完全+部分寛解率10パーセント)。また、何かしらの効果があった3割以上の人では、生存期間が長くなった。

7. イレッサ

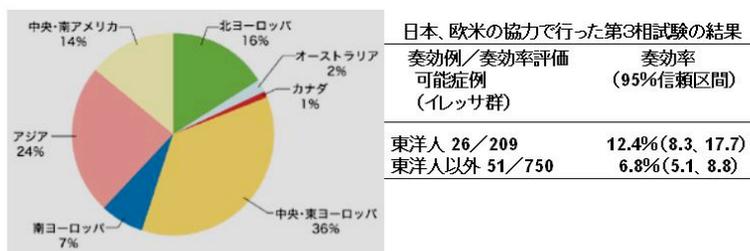
1) イレッサ年表

イレッサの光と影 (イレッサ年表)

2002年1月	世界のどの国よりも先に、日本でイレッサの承認申請
2002年7月	日本で世界初のイレッサ承認。
2002年10月	イレッサの副作用による間質性肺炎で死亡13人と新聞記事。
2002年12月	1998年2001年11月までの間のイレッサによる重篤な副作用事例が82例(内・死亡27人)あることを報告していた(厚労省へ)
2003年5月	アメリカFDAがイレッサ承認。
2004年12月	米・FDA・食品医薬品局が「イレッサは延命効果がない」と声明文を発表。
2005年1月	アストラゼネカ社イレッサ・ヨーロッパでの承認申請取り下げ。
2005年2月	薬害イレッサ・東京訴訟の第一回裁判が開かれた。
2005年5月	イレッサの臨床試験で、又も延命効果なしの報告(アメリカ)。
2006年4月	中外製薬が非小細胞肺癌治療薬タルセバを承認申請。 タルセバはヒト上皮増殖因子受容体1型(EGFR/HER1)を標的として開発された低分子の分子標的治療薬。
2006年9月	副作用件数・1708件、うち死者数・676名に。
2007年2月	イレッサに延命効果なし・国内の試験においても延命効果なし。

2) イレッサの光と影

イレッサの光と影

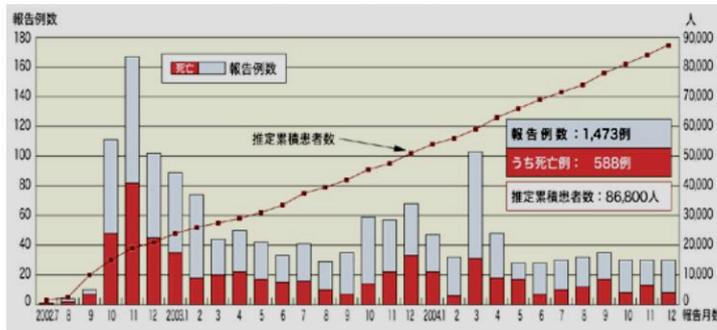


東洋人以外の患者では効果がなく、2004年末、英国のアストラゼネカ株式会社が「イレッサに延命効果はなかった」と発表した。ただし、東洋人に対しては延命効果が期待されるとしている。

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.htm>)

3) 年度別間質性肺炎の発症

イレッサの副作用



厚生労働省、医薬品医療機器総合機構に報告されているイレッサ服用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用の発現状況(報告日による集計)

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.html>)

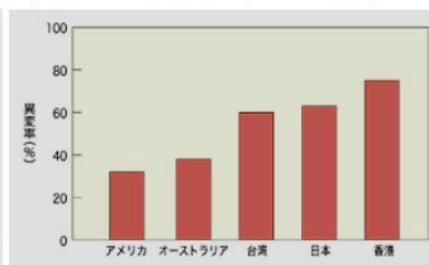
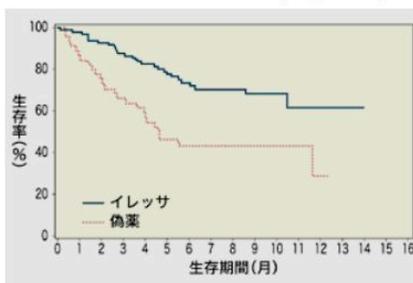
4) 各種抗がん剤の間質性肺炎発症頻度

非小細胞肺癌に効果を示す抗がん剤の間質性肺炎などの頻度

一般名	調査名	間質性肺炎	肝障害	重篤な下痢	白血球減少
ゲフィチニブ	添付文書	1-10%	10%以上	1%未満	(-)
	プロスペクティブスタディ	5.8%			
	ケースコントロールスタディ	3.98%			
ドキシタキセル	添付文書	0.2%	頻度不明	(-)	65.3%
パクリタキセル	添付文書	0.5%	4.4%	(-)	59.7%
塩酸ゲムシタジン	添付文書	1.4%	頻度不明	(-)	13.0%
カルボプラチン	添付文書	0.1%	頻度不明	(-)	56.4%
シスプラチン	添付文書	0.1%	頻度不明	(-)	36.5%
塩酸イリテカン	添付文書	0.9%	1.1%	44.3%	73.4%

5) 人種とイレッサ

イレッサはEGFR変異の多い東洋人の非喫煙者には効果的



東洋人の非喫煙者に限ってはイレッサ服用群の生存率に明らかな有意差が認められた。

イレッサの薬価:約6800円/日

2004年9月、ポルトガルで開催された世界肺癌学会における発表。アメリカ、オーストラリアの変異率が20~30%台なのに対し、台湾、日本、香港ではいずれも60%以上の高率を示している。

癌サポート情報センター(<http://www.gsic.jp/index.html>)

6) タルセバの効果

Erlotinib (Tarceba)の効果

End point	Erlotinib	Placebo	p Value
PFS (Mo)	2.2	1.8	<0.001
OS (Mo)	6.7	4.7	<0.001
1-yr Survival	31%	22%	NA

PFS:Progression-free survival

OS:Overall survival

NA:

Not applicable

1-2回の化学療法を受けた患者さんをTarceba群とPlacebo群に分けて検討した。

7) EGFR Inhibitor 治療の患者選択

EGFR阻害低分子の対象患者選択

1. First line治療(CDDPを中心とした治療)やSecond line治療(doxetaxelを中心とした治療)に抵抗性の進行期・転移性非小細胞肺癌患者
2. 標準治療に耐えられそうにないPSの低い非小細胞肺癌患者
3. 女性、非喫煙者で体調がよく肺に線維症の異常が見られない患者

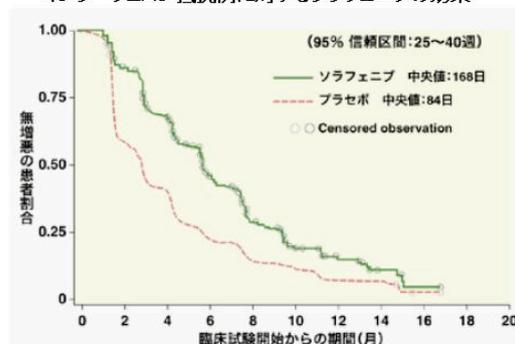
当初は1. 2. などの患者を対象に適応が考えられてきたが、現在では3のように対象を絞って投与することが勧められている。その理由は、こうした患者においてはEGFRの遺伝子変異が存在している可能性が高く効果が期待できるからである。また、間質性肺炎の発症をきたした患者においては軽度の肺変化があることが多いと報告されている。

8. 腎癌

1) 腎癌に対するソラフェニブの効果

腎がんに対する分子標的薬

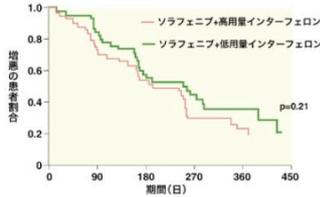
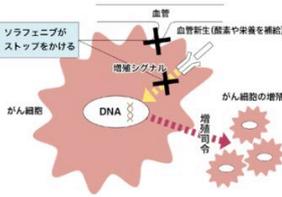
インターフェロン抵抗例に対するソラフェニブの効果



期待されて登場してきたのは、分子標的薬のネクサバル(一般名ソラフェニブ)である。腎がんの治療薬としては、日本で承認された最初の分子標的薬。インターフェロンが効かなくなった患者さんにもソラフェニブは効果を示した。薬価:2万1700円/日

2) ソラフェニブのメカニズム

ソラフェニブの効果



ソラフェニブの作用メカニズム
ソラフェニブ(商品名ネクサバル)は、Rafキナーゼ、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR-B、KIT、FLT-3 及びRETなどの種々のキナーゼを阻害する経口分子標的治療薬

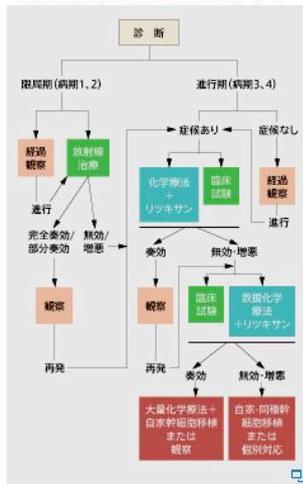
インターフェロンとソラフェニブを併用したら、奏効率が20~30%と高く、奏効期間も11カ月と長かった。

9. 悪性リンパ腫

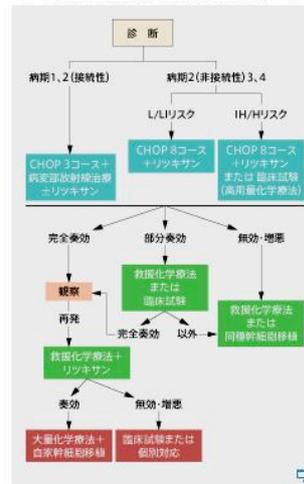
1) 悪性リンパ腫と分子標的薬

悪性リンパ腫と分子標的薬

低悪性度リンパ腫の治療フローチャート



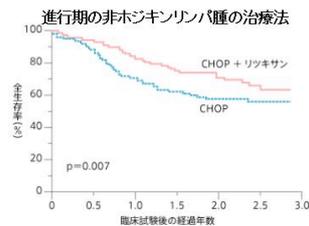
中・高悪性度リンパ腫の治療フローチャート



モノクローナル抗体薬であるリツキサンは、悪性化したBリンパ球と成熟段階にある特定の正常Bリンパ球に存在しているCD20というタンパクに結合する。

2) リツキサン

悪性リンパ腫とリツキサン



進行期になると、これまではCHOP療法を8コース繰り返すのが標準的だったが、現在はB細胞性のものであれば、CHOP療法にリツキサンを加えたR-CHOP療法を行うのが標準治療になっている。リツキサンを追加することで、3年生存率が60%から75%に増加するとされている。
リツキサンの副作用: B型肝炎の悪化(時に劇症化)
薬価: 1回あたり約30万円

10. 大腸がんと分子標的薬アバスチン

1) 特徴

- (1) 血管新生阻害剤
- (2) モノクローナル抗体
- (3) 投与量は 5mg/kg、10mg/kg
- (4) 単剤では無効で、化学療法に上乗せ
- (5) 奏効率は 10%、奏効期間は 6 カ月延長
- (6) 副作用は高血圧が多い
- (7) 重篤な血栓症、消化管穿孔（1%）に注意
- (8) 第 1、第 2 次治療で用いる

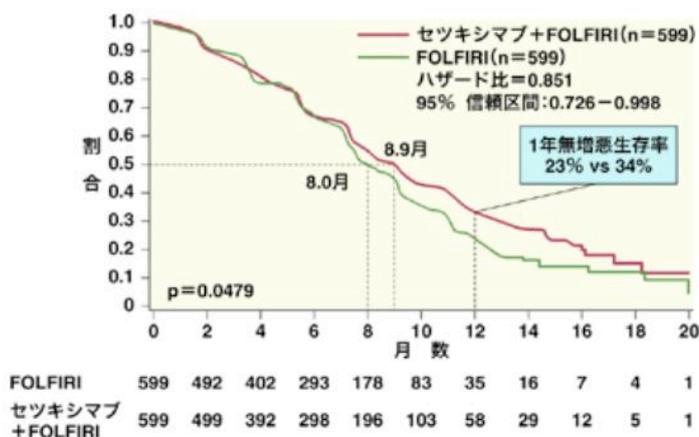
2) 大腸がんに対するアバスチンの効果

大腸癌に対するアバスチンの効果

	FOLFIRI	FOLFIRI+アバスチン	mFOLFOX+アバスチン
奏効率(RR)%	47	58	54
無増悪生存期間(月)	7.8	11.2	8.3
全生存期間(月)	23.1	未到達	19.2

Fuchs C et al. ASCO 2007 Abstr 4027

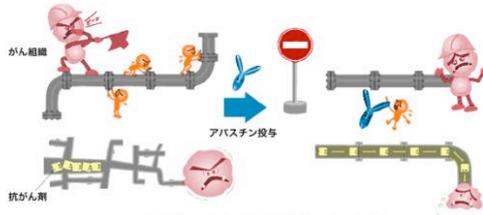
大腸癌と分子標的薬



3) アバスチンのメカニズム

アバスチンの作用機序

アバスチンは、がん組織へ栄養や酸素を補給する血管が作られないようにして、がんの成長を妨げます

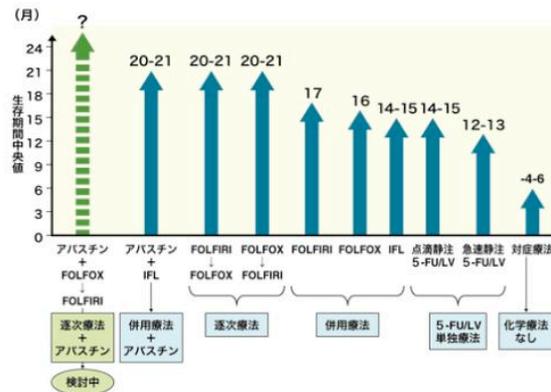


アバスチンはがん組織にできた血管を整備するはたらきもあるので、抗がん剤ががん組織まで届きやすくなるも考えられています。

アバスチンは抗がん剤と一緒に使われます

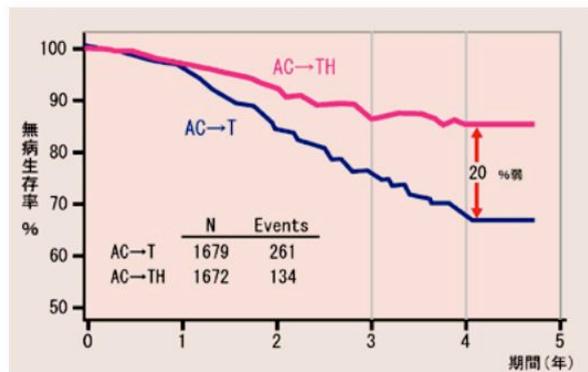
4) 大腸がんにおける化学療法の進歩

化学療法の進歩と大腸がん



1.1. 乳がん

乳がんと分子標的薬



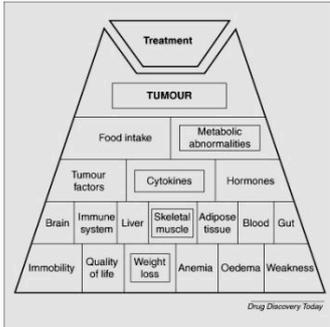
手術後に補助療法として、アドリアシン(一般名ドキシルビシン)とエンドキサン(一般名シクロホスファミド)による抗がん剤(AC療法)に続いて、タキソール(一般名パクリタキセル、T)を投与するという、AC→T療法と呼ばれる治療にさらにハーセプチンを加えるとどうなるかを確かめる臨床試験の中間報告が発表された。(2005年ASCO)

10/22/08

I 1. Cachexia

1. カヘキシア

Cachexia



左の図はカヘキシアの成立モデルとしてのピラミッド構造を示す。主な原因は栄養摂取の低下と代謝の異常である。カヘキシアは、さまざまな臓器の代謝異常によって特徴づけられる複雑な病的状態である。この病態はホルモンバランスの変動、腫瘍組織からの活性因子の放出やサイトカインの産生によって特徴付けられる炎症などによって引き起こされると考えられている。

2. 癌の進展に伴うエネルギー消費量の低下

癌の進展とエネルギー消費

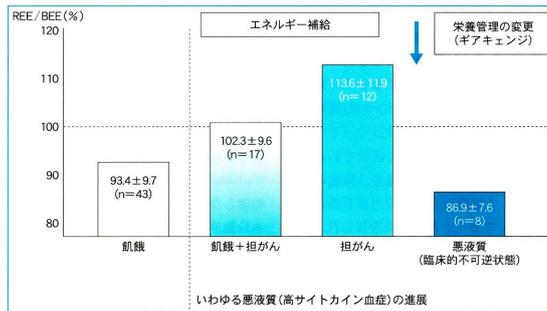


図3 エネルギー消費量とがんの進展

終末期癌患者の代謝動態を検討すると、臨床的な悪液質を呈する時期に一致してエネルギー消費量が一気に減少することがわかってきた。この時期には、エネルギー消費量を向上させる治療がうまく行かなければ、栄養管理においても与える栄養量のギアチェンジが必要となるだろう。

3. 悪液質に対する栄養管理

悪液質に対する栄養管理

表2 末期がん患者の輸液・栄養管理 悪液質をともなう症例

- A. 経口摂取可能症例
- 自由摂食：好きな食事・食べられる食品（緩和ケア食など）
 - 本人の理解・承認が得られる場合：
 - ①ビタミン・微量元素栄養剤
 - ②高脂肪高たんぱく栄養剤（肺転移・呼吸障害合併例）
 - ③GFO（摂食不良症例、免疫能低下例、麻薬投与例）
 - ④分岐鎖アミノ酸製剤（筋萎縮・四肢だるさ発症例）
 GFO：グルタミン・水溶性ファイバー・オリゴ糖
- B. 経口摂取不能例
- 本人・家族の希望：
 - ①強制的な輸液・栄養補給実施せず
 - ②間歇的輸液（末梢静脈栄養：ヘパリン/生食水ロック）
 - ③持続的輸液（末梢静脈栄養/中心静脈栄養：長期ルート保持困難例）
 - 水分投与量：15~25 ml/kg 体重/日（およそ kg 体重あたり 20 ml/日；500~1,000 ml/日）
注：口渇対策；輸液に頼らず口腔ケアをかねてお茶スプレー（カテキン効果）を実施
 - 必要エネルギー(kcal/日)：5~15 kcal/kg 体重/日（およそ 200~600 kcal/日）
 - 投与栄養素：
 - ①糖質が中心
 - ②必要に応じてアミノ酸(分岐鎖アミノ酸)・必須脂肪酸を少量投与
 - ビタミン・微量栄養素：一日必要量投与（口内炎、褥瘡発生予防のため）
- 悪液質：高度がん進展による全身衰弱、コントロール不能な胸水・腹水、全身の浮腫合併例

矢印で示したように水分投与量やエネルギー量などが通常と比較して少ないことに注意。

4. カヘキシアに用いられる薬剤

1) プロゲステロン製剤

複数の研究が食欲刺激活性および体重増加活性を報告している。体重増加の身体組成では、体脂肪貯蔵量の増加が示されている。800mg/日を超える用量での血栓塞栓のリスク増加が明らかな傾向である。

2) グルココルチコイド

食欲刺激の機序は不明であるが、抗炎症性および多幸性の活性が関係している可能性が示唆されている。

3) カンナビノイド

有効性は明確ではない。

4) 抗ヒスタミン薬

比較試験では効果が実証されていない。

5) 抗鬱薬

ルーチンの使用を支持する根拠はない。

6) 蛋白同化薬

5. カヘキシアに対するグレリン

食不振の原因としてのグレリンの低下



グレリン (ghrelin) は、胃から分泌される成長ホルモン分泌促進ペプチドで、1999年12月に国立循環器病センターの児島・寒川らによって発見された。グレリンは、アミノ酸28個からなるペプチドで、成長ホルモンの分泌促進作用以外にも、①摂食促進作用、②消化管運動促進作用、③胃酸分泌促進作用、④心機能の改善作用など様々な生理作用を有することが明らかとなっている。がんでは血中のグレリン濃度が低下していることが報告されている。現在リコンビナントペプチドのカヘキシアに対する効果が検討されている。

6. 経口摂取低下に対する緩和ケア

経口摂取低下に対する緩和ケア

表1 終末期がん患者の経口摂取低下に対して検討するべき主な緩和治療

病態	治療
状況要因 におい、味、量の不都合 緩和されていない苦痛(疼痛など)	環境整備, 栄養士による食事の工夫 苦痛緩和
医学的要因 口内炎 感染症 高カルシウム血症 高血糖 便秘 消化管閉塞 胃・十二指腸潰瘍, 胃炎 薬物 がん性悪液質 胃拡張不全症候群 頭蓋内圧亢進	口腔衛生, 抗真菌剤(口腔カンジダ症), 歯科衛生士・歯科医による治療 抗生物質 ビスフォスフォネート, 輸液 血糖補整 下剤 外科的治療, スtent治療, ソマトスタチン, ステロイド プロトンポンプ阻害薬, H ₂ 遮断薬 薬剤の変更, 制吐剤 酢酸メドロキシプロゲステロン, ステロイド メトクロプラミド 放射線治療, ステロイド, 浸透圧系利尿剤
精神的要因 抑うつ・不安	精神的ケア, 向精神薬