

東北大学病院 化学療法センター

令和3年8月1日発行

Contents

- P1 ごあいさつ
- P2 令和2年度の化学療法センター実績報告
- P3 免疫チェックポイント阻害剤に依る副作用
- P4 新型コロナウイルス感染症の現状と対策

News
Letter

No.27

回光

えこう

*ごあいさつ

巻頭言

東北大学地域がん医療推進センター 准教授 城田 英和



がんの化学療法、腫瘍内科分野は今ドラマチックに変化している。様々な分子標的薬剤、免疫療法の登場によって数年前には考えられないほど治療成績が向上してきた。また診断に関しても従来の病理診断に加えて網羅的分子診断、つまりがん遺伝子パネル検査も保険診療で可能になり日常診療に入ってきた。様々な分子標的薬とこの検査の登場により現在の医療の進め方、考え方にも変化をもたらしている。例えば今までは大腸癌、肺癌といったがん種別ごとにガイドライン通りの標準療法を行っていくのがベストな治療であった。しかし、これは正しくないのかもしれない。個々のがんはゲノムの変化が違い、それによって特徴も違い治療の反応性も違う。治療方針の考え方は臓器別に治療のエビデンスを重視したEBMから、遺伝子の変化から個々の癌の特徴を捉え治療を組み立てる個別化医療へ変化してきている。これによって約1~2割のがん患者へ、保険診療やガイドラインの枠組みを超えた医療が提案できる時代になってしまった。現場の医療者は難解な遺伝子変異リストをみて治療の提案をしなければいけない。また同時に遺伝性腫瘍にも深く関わらなければならなくなり、遺伝子診療として遺伝学の熟知や倫理的な配慮も考慮しなければいけなくなった。今後はさらに遺伝子変異に基づく治療、分子標的薬の選択肢が増えていくだろう。医療の専門性、高度化に伴いこの医療をどう地方に均てん化し、医療者を教育していくかも重要な課題となっている。もちろんそれと同時に患者側への最新の医療の啓発活動も行っていかなければならない。さらに研究面においてはこの分野はすごい勢いで開発が進んでおり毎年多くの薬剤が治験に加わり、新たな医療が報告されている。東北大学病院の役割として東北地方の最新のがん医療を牽引し、大学病院のみならず地域の患者へベストな医療を届ける努力をしなければいけない。私は腫瘍内科に在籍しながら個別化医療センター（がんゲノム外来、バイオバンク事業）、地域がん医療推進

センター、がん診療相談室、相談支援・情報部会などを兼務し仕事にあたっている。多くの診療科の協力のもと、がんゲノム医療外来を整備し、毎週東北地方の大学病院、がんセンター等を結んでエキスパートパネルを行っている。本院のカンファレンスで他院の患者の治療提案を保険診療で行う医療は初めての試みではないだろうか。教育面では地域がん医療推進センターでT-Coreと共に大学内のみならず東北地方の医療従事者向けに様々なセミナーや講演を開催し、DVD作成、動画の配信なども行ってきた。患者向けにはがん診療相談室、相談支援・情報部会も利用しながら最新の医療やがんゲノム医療などの情報を届けている。一方で大学として研究面は非常に重要である。研究技術の高度化に伴って今は個々の研究者がそれぞれ小規模に基礎研究を行っている時代ではない。診療情報、ゲノム他様々な膨大なデータを網羅的に解析し新たな知見を獲得していく時代である。このために大学全体の研究プラットフォームを整備する必要性があり病院内でのバイオバンク部門を設置しメガバンクスタッフの協力のもとに検体や診療データを中央に集め、皆で共有できる仕組みをつくってきた。本院のような多くの診療科が参加し、質の高い多くの検体が集まっているバイオバンクは日本のアカデミアの中でも有数である。特に東北大学では健常人コホートのメディカルメガバンク機構に併設しており、ゲノムを中心としたオミックス解析は日本で最高水準の施設になるだろう。がん化学療法分野はまだまだ発展途上な医療分野であると思うが日進月歩で急速に発展し、治療成績の向上を間近で見ながら診療が行えるという充実感が感じられる分野である。最後に当院でのこれらの医療・研究体制が今後もっと発展していくことを期待しながら私個人の希望としては最近の新型コロナ感染の状況が収束し安心して街に飲みに行けることを心待ちにしている。

* 令和2年度の化学療法センター実績報告

薬剤部 坂本 香

1. 処方箋枚数

化学療法センター調剤室で令和2年度に注射剤混合調製を行った処方箋枚数は14,971枚(月平均1,248枚)であり、令和元年度14,924枚に比べ0.3%増とほぼ横ばいとなりました。診療科別では総合外科の処方箋枚数が最も多く、腫瘍内科、婦人科、血液内科、リウマチ膠原病内科と合わせて全体の約80%を占めました。(図1)。

2. がん種ごとの患者数

令和2年度の化学療法センター利用患者数は1,825人でした。このうち1,552人ががん患者で、残りの273人がクローン病、関節リウマチなどのがん以外の患者でした。がん種別では乳がん(18.0%)が最も多く、次いで大腸がん(10.4%)、膵がん(10.3%)、肺がん(9.0%)、卵巣がん(7.1%)の順でした(図2)。

3. プロトコール別実施患者数

化療センターで実施患者数の多かったプロトコールを表

1に示しました。令和2年度で実施患者数が最も多かったプロトコールは膵がんnab-PTX+GEM療法の106人、次いで大腸がんSIRB療法77人、クローン病レミケード療法の74人でした。大腸がんSIRB療法は前年からさらに増加しました。乳がんの増加から、4件のプロトコールが上位に入っており、特にドキソルビシン・シクロホスファミド療法の増加がみられました。これは前年度上位に入っていたFEC療法(エピルビシン・シクロホスファミド・フルオロウラシル)との比較試験で有意差がみられないこと、抗がん薬を3剤から2剤へ減らしたことで副作用を軽減できることもあり、ドキソルビシン・シクロホスファミド療法の使用頻度が増加したと考えられます。また、上位に入りませんが、抗PD-1抗体のペムブロリズマブが腎細胞がん、頭頸部がんの適応追加となり、前年度上位に入っていた頭頸部がんニボルマブ療法が減少しています。今後さらに様々な抗体薬品の適応追加、新規の免疫チェックポイント阻害薬等の登場も予想され、ガイドラインの変更等、プロトコールの使用頻度にも変化がみられると考えられます(表1)。

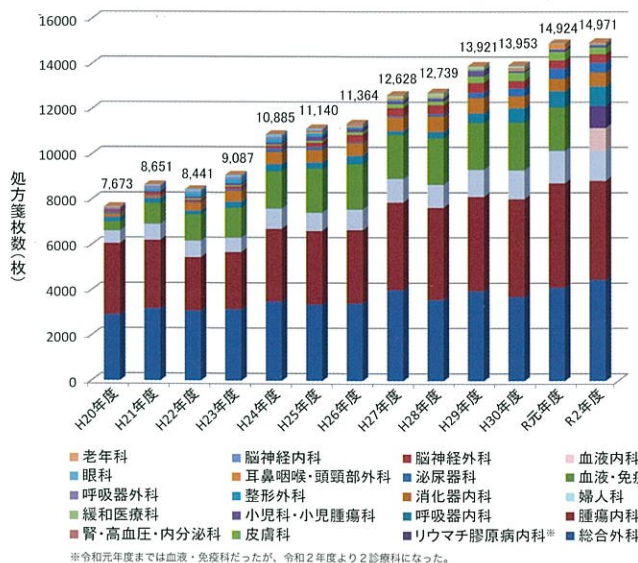


図1 処方箋枚数

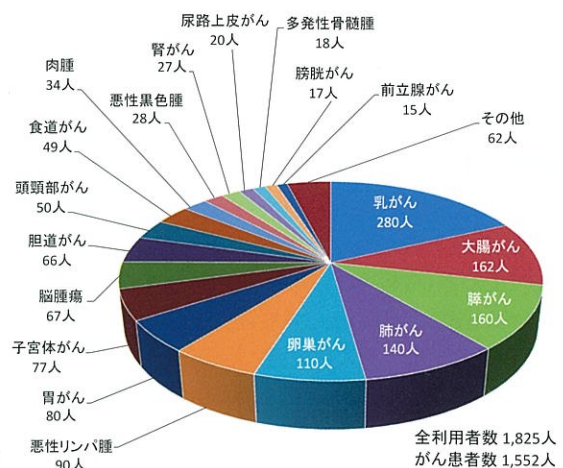


図2 がん種ごとの患者数

表1 プロトコール別実施患者数

令和元年度			令和2年度		
順位	プロトコール名称	患者数[人]	順位	プロトコール名称	患者数[人]
1	肺癌 nab-PTX+GEM療法	90	1	肺癌 nab-PTX+GEM療法	106
2	クローン病 レミケード療法	74	2	大腸癌SIRB療法	77
3	乳癌FEC100療法(アプレビタントカプセル版)	71	3	クローン病 レミケード療法	74
4	大腸癌SIRB療法	62	4	乳癌トラスツズマブ単独3週毎療法(2回目以降)	49
5	乳癌トラスツズマブ単独3週毎療法(2回目以降)	48	5	乳癌ドキソルビシン・シクロホスファミド療法	47
6	卵巣癌パクリタキセル・カルボプラチン療法	47	6	乳癌ペバシズマブ・毎週パクリタキセル療法	41
7	頭頸部癌Nivolumab療法(用量固定)	40	7	卵巣癌パクリタキセル・カルボプラチン療法	39
8	肺癌 FOLFIRINOX療法(外来)	40	8	乳癌ヘルツマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法(2回目以降)	39
9	胆道癌ゲムシタピン・シスプラチン療法	38	9	子宮体癌パクリタキセル・カルボプラチン療法	35
	乳癌ペバシズマブ・毎週パクリタキセル療法	38		進行・再発悪性神経腫瘍ペバシズマブ単独療法(3週)	35

* 免疫チェックポイント阻害剤に依る副作用.....

東北大学病院腫瘍内科 病院講師 今井 源

【免疫チェックポイント阻害剤 (ICI)】

近年、多種の進行がんに対する治療として、免疫チェックポイント阻害剤 (Immune checkpoint inhibitor: ICI) が使用されるようになってきた。悪性黒色腫、肺がんを皮切りに、尿路がん、食道がん、胃がん、頭頸部がんなどの固形がんや悪性リンパ腫などの血液がんの治療に ICI が用いられ、高い治療効果を得る症例も散見される。かつて使用されていた細胞障害性抗がん剤や分子標的薬剤と異なり、ICI は長期に奏効し、時に寛解とも見られるほどの効果を見る症例もあることから、今後もさらに多くのがん種に適応が広がっていくことが予想される。

【ICI による副作用 (irAE)】

良好な効果が見られる一方で、時に特徴的かつ重大な副作用が見られることがあり注意を要する。細胞障害性抗がん剤や他の分子標的薬とは異なる作用機序を有することから、ICI 特有の副作用 (Immune-related adverse event (irAE)) と称する特異的な副作用が生じる事がある。irAE のメカニズムは、ICI により賦活化された T リンパ球によりヒトの正常組織が破壊されることで生じる。極めて非特異的なメカニズムであることから、体内のあらゆる組織が傷害される可能性があり多様な irAE が出現しうる。下垂体不全、甲状腺機能低下、膵β細胞が破壊されることで生じる劇症糖尿病、重症の腸炎、間質性肺炎、肝炎などが代表的な irAE として挙げられる。

【irAE に関するガイドライン】

irAE の管理は、出現した副作用によって異なるが、その基本的な対応は American Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインに記載されている。

- ・治療中に新たな症状を認めた場合、irAE を疑う。
- ・Grade2 以上の irAE を認めた場合は ICI 治療を中止し

Grade1 への改善を待って治療を再開する。

(ICI の薬剤容量調整は行わない。)

- ・Grade3 以上の irAE を認めた場合、ICI 治療を中止し、副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン 1-2mg/kg/day) の投与を開始する。症状が改善後 4-6 週かけてステロイドを漸減する。
- ・Grade4 以上の irAE が出現した場合、ICI 治療は中止し以降、その患者に ICI は投与しない。
(Brahmer JR et al. J Clin Oncol. 36(17):1714-1768)

irAE が出現した場合はこのガイドラインに則り対処するのが基本である。

【東北大学病院で経験した irAE】

当科で経験した、入院を要した irAE (表) を見ると、がん種、投与時期、初発症状などに一定の傾向は認められない。

以上 (表) のように、本症例では皮膚科との連携により比較的軽度の皮疹で治まり、重症化は認めなかった症例である。しかし、全国的に見ると ICI による皮膚障害が皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS) や中毒性表皮剥離症 (Toxic epidermal necrosis: TEN) に進展する症例も認められる (Koshizuka K et al. Clin Case Rep. 2020;9(2): 848-852, Ito J et al. Lung Cancer. 2017;109: 58-61)。進展すれば死亡という最悪の転帰に至ることも懸念される。これは皮膚炎に限ったことではなく、ICI 治療に見られるすべての irAE に言えることであり、irAE を疑った場合は速やかに専門科に相談し、適切な処置のもと、重症化させない事が非常に重要である。

表 腫瘍内科で経験した irAE

	irAE	がん種	薬剤・発現時期	初期症状・所見	相談先
1	甲状腺炎	胃がん	ニボルマブ・4コース終了後	強い倦怠感	腎・高血圧・内分泌科
2	下垂体不全	頭頸部がん	ニボルマブ・10コース終了後	血清Na低下、血清K上昇	腎・高血圧・内分泌科
3	多発筋炎	胃がん	ニボルマブ・1コース終了後	上腕の脱力、眼瞼下垂	腎・高血圧・内分泌科
4	間質性肺炎	頭頸部がん	ニボルマブ・3コース終了後	呼吸苦、SpO2低下	呼吸器内科
5	腸炎	悪性黒色腫	ニボルマブ・6コース終了後	腹痛、血便	消化器内科
6	間質性肺炎	食道がん	ニボルマブ・3コース終了後	呼吸苦	呼吸器内科
7	皮膚炎	頭頸部がん	ニボルマブ・5コース終了後	皮膚の発赤・掻痒	皮膚科

筆者が経験した7の皮膚炎に関し詳細な経過を示す

症例) 85歳 男性、中咽頭がん、食道がん
経過)

2018年4月～ S-1 開始。

2018年7月～ セツキシマブ+5FU+カルボプラチン療法開始。

2018年11月～ ニボルマブ単剤療法開始。

2019年1月 (5コース終了後) 両前腕に発赤出現 (掻痒あり)。ニボルマブは継続。皮疹が前胸部、背部まで広がり掻痒も増強。

2019年3月 ICI による皮膚障害を疑い皮膚科紹介。塗布薬処方。ニボルマブは継続。

2019年3月 皮疹改善なく、皮膚生検。リンパ球浸潤著明でありニボルマブによる皮膚障害が疑われる結果。ニボルマブ政府飛燕としてステロイド プレドニゾロン (20mg/日) 内服で irAE に対する治療開始。

2019年7月 皮疹や掻痒改善。

2019年8月 皮疹はほぼ消失。

2019年9月～11月 パクリタキセル療法施行後 BSC となった。

* 新型コロナウイルス感染症の現状と対策

総合感染症科・感染管理室 室長 徳田 浩一

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が初めて報告されてから 1 年半が経ちます。これまで宮城県では 9,161 人の感染者が報告され、90 人の方々が亡くなりました（2021 年 6 月 30 日現在）。長い長い 1 年半であり、もっと長い月日が経ったようにも感じられます。私達の生活も一変しましたが、まだ終わったわけではありません。本県では、3 月末から 4 月上旬に大きな流行があり、その頃は入院が必要な感染者の病床でさえもなかなか見つからないという毎日が緊迫した状況でした。人口当たりの増加率は、全国の都道府県の中でも高く、毎日のように全国ニュースで報道されました。4 月 3 日をピークに減少傾向となりましたが、今も感染者は毎日報告されています。さらに、全国の傾向と同様に宮城県でも変異株の検出率が高くなっており、6 月の宮城県内スクリーニング検査では英国株（アルファ株）が 85.7 ～ 100% と、従来株からほぼ全て入れ替わっています。このアルファ株は従来株と比べて、感染力が強いとされていますが、さらに最近、インドで大流行を起こし、アルファ株よりも感染力がさらに強いとされるインド株（デルタ株）が全国いくつかの都府県で検出され、感染対策をゆるめると日本でも大きな流行を起こすのではないかと懸念されています。これまで宮城県では検出されていませんでしたが、6 月 27 日にデルタ株でよくみられる「L452R」変異をもつウイルスが 1 人の患者さんでみつきり、詳しく解析中です。今後、人流が増えたり、感染対策が不十分になると、アルファ株のように新たな流行株になる可能性もあり注意が必要です。

治療薬の開発等も世界中で精力的に続けられており、日本そして東北大学でもいくつかの新たな治療薬の研究（治験）が進められていますが、現時点でまだ特効薬といえるものはみつかっていません。なかなか治療薬が確立しない

なかで、重要となるのはワクチンによる予防といえます。いま日本で接種が進められているのは、メッセンジャー RNA（mRNA）ワクチンであり、ウイルスを構成するタンパク質の遺伝情報を、筋肉注射でヒトに投与し、その遺伝情報をもとに体内でウイルスのタンパク質（抗原）を作り、それに対する抗体が体内で作られることでウイルスに立ち向かう抵抗力（免疫）を持つことができます。これまで医療従事者等と高齢者への接種がまず進められ、今後は基礎疾患を有する方や一般の方に接種が進められていく予定です。このワクチンは約 95% の高い発症予防効果が確認されており、ウイルスへの感染自体も起きにくくすることが報告されています。ワクチン接種率が上がることによって、感染の広がりが一層抑えられていくことが期待されています。ただし、ワクチンを接種したからといって、いま皆さまが行っているマスクやアルコール剤による手指衛生などの感染対策をすぐに止めることはできないという点にご注意いただきたいと思います。今後、多くの方々がワクチン接種を受けて免疫が十分備わってくれば緩和できる可能性はありますが、それにはまだまだ多くの方々への接種が進められなければなりません。本ワクチンは従来株をターゲットに開発されたものですが、現在もっとも警戒されているデルタ株などの変異株に対しても 2 回の接種によって高い効果が期待できると報告されています。

COVID-19 との戦いはまだ終わりが見えません。おそらく戦って打ち勝つのではなく、効果的な治療薬をみつけ、ワクチン接種を進め、感染対策を続けながら共存していくことになると考えられます。まずはワクチン接種が円滑に進められることが望まれます。

* 編集後記

東北大学病院腫瘍内科 病院講師 今井 源

COVID-19の感染拡大により、外来業務や病棟業務に大きな影響が出ている今日この頃です。今号では感染管理室の徳田先生にCOVID-19感染に関して執筆いただきましたように、COVID-19感染の終息まではまだまだ時間がかか

りそうです。化学療法センターも、感染拡大には万全の注意を払いながら、外来化学療法が円滑に進むよう鋭意努力を重ねて参りたいと思います。どうぞよろしく御願い申し上げます。

●編集・発行 東北大学病院 化学療法センター

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 Tel : 022-717-7876

編集委員 今井 源（医師）、坂本 香（薬剤師）、及川千代（看護師長）、富樫久美子（看護師）、新宅祐子（看護師）

ご意見・ご要望がございましたら、化学療法センターまでお寄せください。