Tohoku University Hospital Chemotherapy Center

東北大学病院 化学療法センター

令和５年９月１日発行

News Letter No.31

回光 えこう

Contents

P1 ごあいさつ
P2 令和４年度の化学療法センター実績報告
P3 免疫関連副作用（immune related adverse events: irAE）としての皮膚障害
P4 がんと診断された時から終末期まで切れ目ない緩和ケアの提供について
ー緩和ケアセンターでの「がん看護外来」の取り組みについてー

＊ごあいさつ

巻頭言

東北大学病院　病院長　**張替　秀郎**

４月から病院長を務めている張替です。専門は血液内科で、白血病や悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった血液がんを診療してまいりました。これらの疾患はがんでありながら、手術で治すのではなく化学療法で治すがんのため、化学療法の強度が高く、使用する抗がん剤の種類も多様です。また、発症のもととなるがん細胞のゲノム異常の解析が進んでいることから、分子標的薬が数多く開発されています。これらの分子標的薬の有害事象は従来の抗がん剤とは異なるものであり、その結果、使用する薬剤の数が増えるだけでなく、有害事象のプロフィールも広がってきました。また、新たな分子標的薬が登場するスピードもどんどん速くなってきています。このように複雑化する血液がんの化学療法を安全に実施し、かつ重篤になりがちな患者さんを適切にケアしてくださる化学療法センターはとても頼りになる存在です。

病院長という病院全体を見渡す立場となっても、化学療法センターに対する信頼とその存在感が変わることはなく、化学療法センターは先進医療を提供する大学病院において極めて重要で必須の部署と考えています。実際に化学療法センターでの治療件数、利用診療科は年ごとに増え、その存在はますます重みを増しています。本来、それに合わせて化学療法センターの受け入れ態勢も拡大していくべきではあるのですが、スペースに限りがあることから残念ながら患者さんの受け入れが難しくなってきています。このような課題を解決するために、このたび長時間の化学療法を受ける患者さんを対象に一泊二日の入院化学療法ができる病棟を開設することにいたしました。これにより、外来化学療法の予約枠に余裕を作ることができますし、患者さんに対しても食事や看護、入院ベッドなどの点においてゆとりを持った化学療法の環境を提供することが可能となります。

今後、解析技術が進歩し、そのデータをもとに患者さんごとの治療選択が行われるようになります。治療を選択する際の臨床データの解析が複雑化し、より一層化学療法の多様化が進むため、AIを活用した治療の最適化が行われるようになると思います。ただ、どのような変化があっても、治療環境、医療安全を含め患者さんにベストな化学療法を提供することが当院の責務です。今後もよりよい化学療法センターの運営に向け関連する方々と協働してまいりたいと思います。よろしくご支援のほどお願い申し上げます。

＊ 回光（えこう）：禅語の「回光返照（えこうへんしょう）」に由来します。
回光返照：自らの光を外へ向けるのではなく、内なる自分へ向けて、心の中を照らし出し、自分自身を省みること。

＊令和４年度の化学療法センター実績報告

薬剤部　水口 敦史・山田 稜

1. 処方箋枚数

化学療法センター調剤室で令和4年度に注射剤混合調製を行った処方箋枚数は15,721枚(月平均1,310枚)であり、令和3年度の15,080枚に比べてわずかに増えました。腫瘍内科の処方箋枚数が最も多く、これに総合外科、婦人科、血液内科、呼吸器内科を合わせると全体の約70%に達しました(図1)。

2. がん種ごとの患者数

令和4年度の化学療法センター利用患者数は1,681人でした。このうち1,437人ががん患者で、残りの244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(15.8%)が最も多く、次いで大腸がん(11.2%)、肺がん(9.5%)、膵がん(9.3%)、胃がん(5.7%)の順でした(図2)。

3. プロトコール別実施患者数

化学療法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。順位に変動はありますが、上位5種のプロトコールは令和3年度と同じものでした。令和4年度で最も実施患者数が多かったプロトコールは膵癌nab-PTX＋GEM療法の89人、次いで大腸癌SIRB療法の73人、クローン病レミケード療法の66人でした。膵癌nab-PTX＋GEM療法は前年からさらに増加しており、これは令和3年度のアブラキサンの出荷調整が解除され、膵癌nab-PTX＋GEM療法の実施に制限がなくなったためと考えられました。今後さらに様々な抗体医薬品の適応拡大や新規作用機序の抗がん薬等の登場も予想され、様々なエビデンスの構築によるガイドラインの改訂等により、プロトコールの使用頻度も変動するものと考えられます。

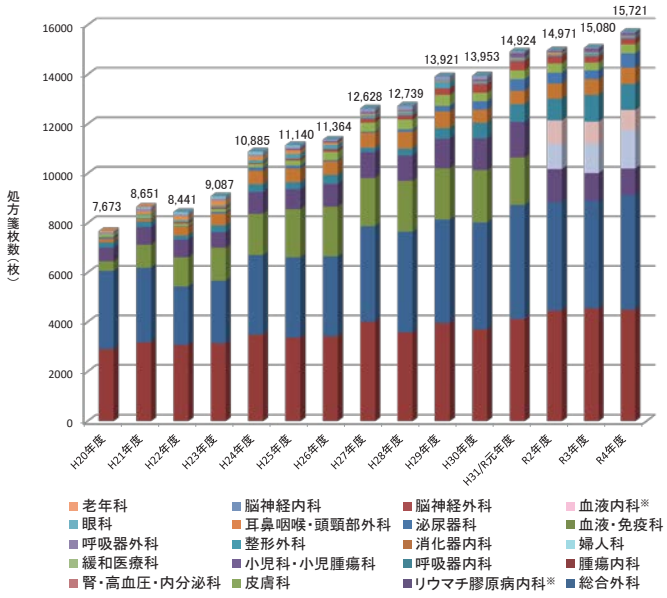

図１　処方箋枚数

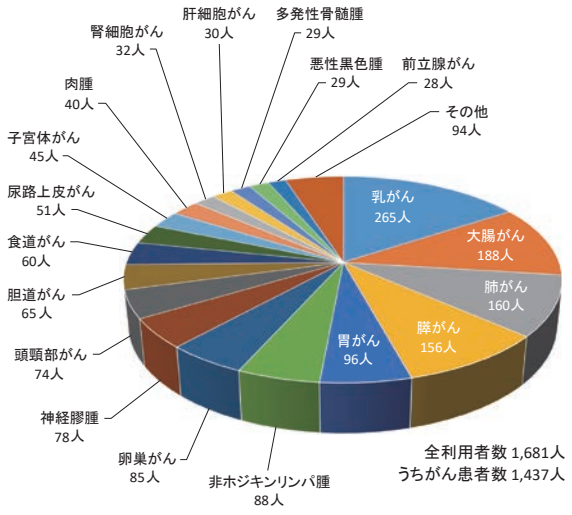

図２　がん種ごとの患者数

表1　プロトコール別実施患者数

令和3年度		
順位	プロトコール名称	患者数[人]
1	大腸癌SIRB療法	87
2	膵癌 nab-PTX＋GEM療法	78
3	クローン病　レミケード療法	67
4	乳癌ドキソルビシン・シクロホスファミド療法	45
5	大腸癌CapeOX療法	44
6	膵癌 FOLFIRINOX療法（外来）	41
7	乳癌ベバシズマブ・毎週パクリタキセル療法	40
8	進行・再発悪性神経膠腫ベバシズマブ単独療法（3週）	38
	胆道癌GCS療法	38
10	胃癌　SOX療法	37

令和4年度		
順位	プロトコール名称	患者数[人]
1	膵癌 nab-PTX＋GEM療法	89
2	大腸癌SIRB療法	73
3	クローン病　レミケード療法	66
4	大腸癌CapeOX療法	60
5	乳癌ドキソルビシン・シクロホスファミド療法	55
6	進行・再発悪性神経膠腫ベバシズマブ単独療法（3週）	53
7	卵巣癌パクリタキセル・カルボプラチン療法	35
	乳癌ベバシズマブ・毎週パクリタキセル療法	35
9	膵癌 FOLFIRINOX療法（外来）	33
10	乳癌ドセタキセル療法(75mg/㎡)	32

✻ 免疫関連副作用（immune related adverse events: irAE）としての皮膚障害

東北大学病院　皮膚科　**藤村 卓**

はじめに

根治切除不能メラノーマの治療は、近年、免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoints inhibitors: ICI）である抗PD-1抗体（ニボルマブ、ペンブロリズマブなど）が、BRAF遺伝子変異の有無に関わらず使用できる点からkey drugとなっている。また、メラノーマのみではなく、現在、本邦において抗PD-1抗体は、肺がんをはじめ、腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden: TMB）highの固形癌に対する適応も通り、癌種横断的な適応が進んでいる。さらに抗PD-L1抗体であるアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブが多くの癌種で使用可能になった他、併用薬としての抗CTLA-4抗体の適応拡大など、実臨床において多くの診療科においてICIの使用数は増加している。これらICIにおける皮膚障害を理解することは、皮膚科専門医はもちろん、腫瘍を取り扱う他科の専門医にとっても重要である。本コラムでは、ICIにより発症する多彩な皮膚障害を以下の項目で病因から分類し、解説する。

1：自己免疫性皮膚疾患の発症、増悪
2：他の薬剤アレルギー反応の増悪
3：腫瘍性疾患の発症もしくは改善

1：自己免疫疾患としてのirAEの解釈

尋常性乾癬や水疱性類天疱瘡など、皮膚科において一般的な自己免疫疾患がしばしばirAEとして発症する。これは、これらの疾患が通常皮膚内に存在する免疫細胞がPD-1/PD-L1抑制シグナルの破綻により発症することを示唆する。例えば、尋常性乾癬において、真皮に存在するCD163+マクロファージは通常、PD-1を細胞表面にもち、PD-1/PD-L1シグナルにより抑制型マクロファージとしての恒常性を保つ。抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体によりこのシグナルがブロックされることにより、CD163+マクロファージが活性化し、Th17関連ケモカインの産生やTNF-aの産生が促される。一般的に乾癬や類天疱瘡など自己免疫性皮膚疾患は真皮内にCD163マクロファージが豊富であることから、これらマクロファージがPD-1/PD-L1シグナルを遮断されることにより、irAE皮膚疾患が発症することが推測される。

一方ICI治療に伴う白斑は、予後良好因子としての報告が散見される。この現象は悪性黒色腫のみでなく、肺がんなど他の癌種においても白斑の出現を認める。ICIの腫瘍特異的免疫反応の誘導にはneoantigenに対するT cell cloneが中心的役割を果たしているが、白斑の出現に関わる免疫反応では必ずしもメラノサイトの共通抗原が関与し、ICIの治療効果と完全に一致するものとは言えない。これは、共通抗原に対するT cell cloneが、メラノサイトに反応して増殖するのではなく、所属リンパ節など増殖したT細胞が表皮に遊走された結果、偶発的を障害した結果である可能性を示唆する。

2：他の薬剤アレルギー反応の増悪

ICIは抗腫瘍免疫の増強に加えて、アレルギー反応を含む様々な免疫反応を増強する。そのためICI投薬中の患者において、しばしば薬疹の遷延や皮疹の増強が観察されるが、必ずしも症状の重症度と一致しない。興味深いことにICIによる炎症性皮膚疾患は、治療中断を要した皮疹は24.3%である反面、90.3%が治療反応性良好であったことから、ICIによる炎症性皮膚疾患は総じて治療反応性と相関する。

3：腫瘍性疾患の発症もしくは改善

有害事象としての皮膚腫瘍の発症として、抗PD-1抗体によるこれら角化性皮膚腫瘍の発症の報告が散見される。これは、ケラチノサイトの過形成にIL-17など特定のサイトカインが関与することを示唆する。この現象は一連の皮膚角化性腫瘍の発症にproinflammatory cytokineが関与していることが推測される。抗PD-1抗体で発症した有棘細胞癌やケラトアカントーマの発症機序を解析することにより、将来的には、従来の角化性腫瘍の発がん機序にも繋がるものと推測される。

おわりに

近年、抗PD-1抗体を中心とした免疫チェックポイント阻害薬の出現により、根治的切除不能な悪性黒色腫をはじめ、様々な癌種において免疫療法が適応されるケースが増えている。癌種によりirAEの出現頻度も異なるが、皮膚障害は皮疹として記載されるケースが未だ多い。免疫療法に伴う皮膚関連副作用は免疫療法の結果を予測する上で重要なメッセージである可能性がある。今後、免疫療法の改善とともに、これら皮膚障害のより詳細な報告の蓄積が、免疫療法の改善につながる可能性がある。

＊ がんと診断された時から終末期まで切れ目ない緩和ケアの提供について ー 緩和ケアセンターでの「がん看護外来」の取り組みについて ー

緩和ケアセンター　がん看護専門看護師　**杉山 育子**

皆さんは緩和ケアアセンターをご存知でしょうか。緩和ケアセンターは都道府県がん診療連携拠点病院等に設置が義務付けられており、当院では平成27年7月に設置されました。

緩和ケアセンターは、都道府県における緩和ケア提供体制の中心として、すべてのがん患者やその家族等に対して、診断時から迅速かつ適切な緩和ケアを切れ目なく提供することを目的とした「緩和ケア（サポーティブケア）チーム」、「緩和ケア外来」、「緩和ケア病棟」等を統括し緩和ケアを提供する院内組織です。緩和ケアには、全ての医療従事者が提供する基本的緩和ケアと緩和ケア医や緩和ケアチームなどが提供する専門的緩和ケアがあり、緩和ケアセンターは専門的緩和ケアを提供しています。

緩和ケアの提供についてはがん対策推進基本計画で規定されており、がん患者とその家族が、可能な限り質の高い治療・療養生活を送れるように、身体的症状の緩和や精神心理的な問題などへの援助が、終末期だけでなく、がんと診断された時からがん治療と同時に行われることが求められています。その中のひとつに、緩和ケアセンターにはがん看護に関する専門資格を有する看護師等による定期的ながん患者カウンセリングを行うことが求められており、当院では3名の認定・専門看護師がその役割を担っています。「がん看護外来」では、がんと診断された患者とその家族等に対してがんの症状や生活面での不安や悩み、がん治療に伴う副作用でのつらさへの対処を一緒に考え、その人らしく過ごせるように支援しています。昨年度の介入件数350件中、約7割が抗がん治療前か抗がん治療中となっており、介入元の診療科は総合外科、腫瘍内科で約8割を占めています。抗がん治療前の相談内容は、がんと診断されたことによる漠然とした不安、不眠、がんによる痛み、治療選択、子どもへの病気の伝え方、仕事と治療の両立について、抗がん治療開始後は抗がん治療に伴う副作用の辛さや生活への支障についての相談が多くなっています。主治医や看護師だけでなく、必要に応じて緩和ケア医、薬剤師、栄養士、地域連携の調整担当者、がん診療相談室の相談員などと連携しますが、患者の困りごとは多岐にわたるため、様々な職種との連携や調整の役割を担います。

特に抗がん治療による副作用の辛さや生活への支障は、治療継続を困難にさせるため苦痛が少しでも緩和され、患者が望む治療を続けられるよう支援しています。

緩和ケアセンターへの相談は主治医や看護師等の医療者からだけでなく、患者や家族等から直接の相談も可能です。お困りの際はお気軽に緩和ケアセンターにご連絡ください。

＊ 編集後記

腫瘍内科　**笠原 佑記**

今号では4月より新病院長にご就任された張替秀郎血液内科・リウマチ膠原病内科教授の巻頭言に続き、薬剤部より令和4年度の実績報告、そして皮膚科の藤村卓准教授より免疫チェックポイント阻害薬による皮膚障害、杉山育子がん看護専門看護師よりがん看護外来についてご寄稿いただきました。

新たな薬剤の登場により治療成績は年々向上しておりますが、一方でこれまでにはなかった有害事象も認められております。それらに適切に対応するために当院では複数の診療科や様々な職種と連携するチーム医療を推進しており、我々の取り組みを皆様にお伝えできれば幸いです。

新型コロナウイルス感染症の位置付け変更により東北大学病院でも様々な制限が緩和されてきており、化学療法センターでもベストな形を柔軟に模索していきたいと考えております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

●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　笠原 佑記（医師）、水口 敦史（薬剤師）、山田 稜（薬剤師）、及川 千代（看護師長）、土生 恵美子（看護師）、廣田 絵梨子（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。