

待ったなしのがん治療
オンコロジーエマージェンシー
～ 代謝に関連したもの ～

広島市立広島市民病院
呼吸器内科
益田 健

高カルシウム血症

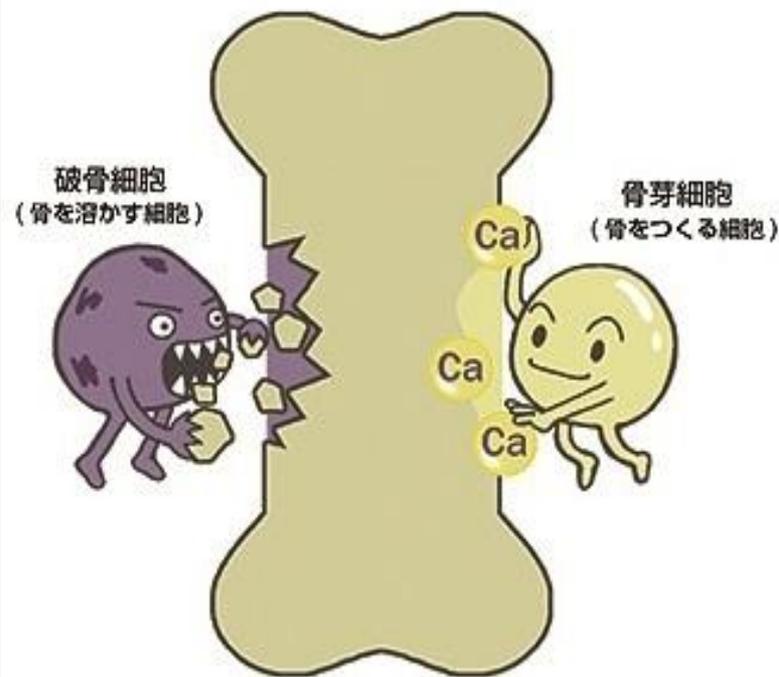
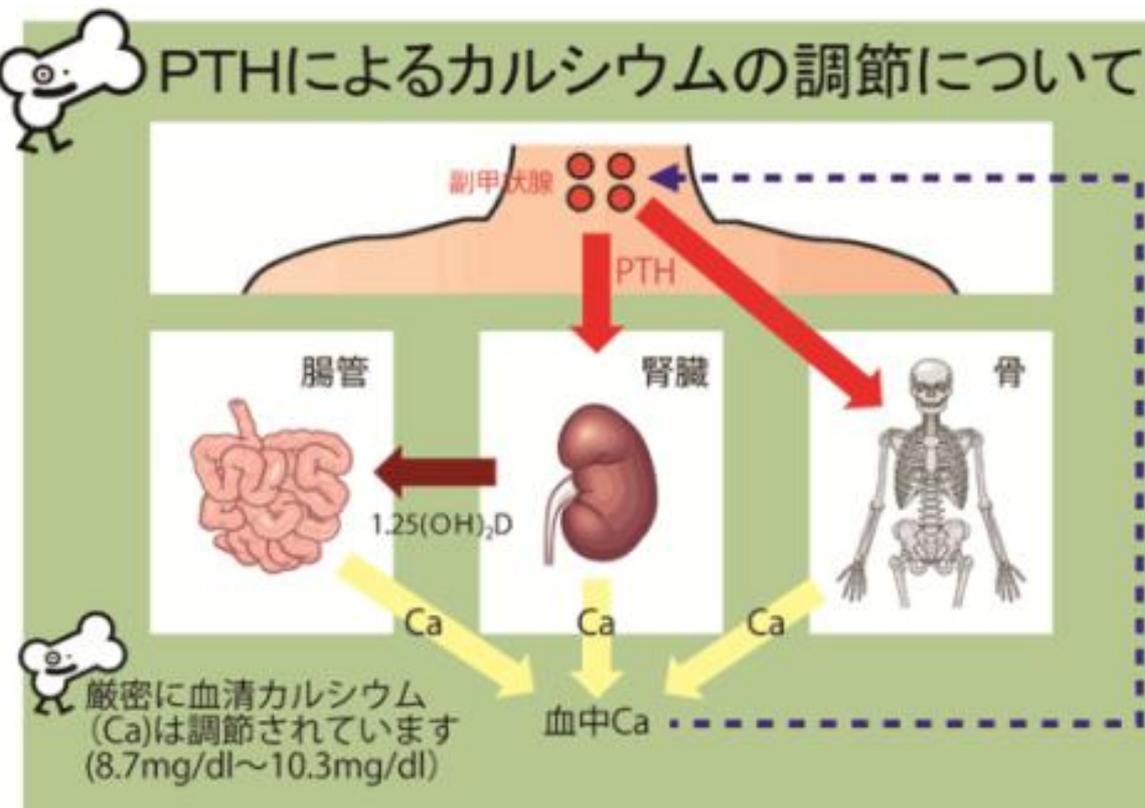
腫瘍崩壊症候群

高カルシウム血症

疫学

- 高カルシウム(Ca)血症はがん患者の約20-30%に随伴し、予後が不良であることを示唆するといわれている。
- 固形腫瘍患者にも血液腫瘍患者にも認められるが、肺がんでも比較的よく認められる。
- がんに関連した高Ca血症は骨吸収が増加し、骨からカルシウムが放出されることから起こる。これには次の4つの大きなメカニズムがある。

血清カルシウムの調整



高カルシウム血症のメカニズム

1) 局所性骨溶解性高Ca血症

(local osteolytic hypercalcemia: LOH)

- 骨融解型転移悪性腫瘍による高Ca血症であり、悪性腫瘍における高Ca血症の原因の20%を占める。
- この機序で高Ca血症を起こす固形腫瘍として最も多いのが乳がんであり、肺がんにおいてもしばしば認められる。

高カルシウム血症のメカニズム

1) 局所性骨溶解性高Ca血症

(local osteolytic hypercalcemia: LOH)

- 骨溶解性の転移で認められる骨破壊は最初は破骨細胞によって引き起こされ、腫瘍細胞の直接作用ではないが、腫瘍細胞は破骨細胞の産生や活性を促進する様々な因子を分泌する。



高カルシウム血症のメカニズム

2) 腫瘍随伴体液性高Ca血症

(humoral hypercalcemia of malignancy: HHM)

- 腫瘍性高Ca血症の原因として最も多い。
(80%程度)
- 腫瘍が産生するparathyroid hormone-related protein (PTHrP)により、骨吸収亢進と腎からのカルシウム再吸収亢進の両者がおこる。
- 肺、頭頸部などの扁平上皮癌や腎細胞がん、膀胱がん、乳がん、卵巣がんなどに多い。

高カルシウム血症のメカニズム

- 3) 腫瘍によるPTH非依存性1,25-dihydroxyvitamineD (活性型ビタミン D)の産生
- 4) 異所性PTH産生

高カルシウム血症の症状

- 軽度の血清カルシウム値の上昇 ($\text{Ca} < 12 \text{ mg/dL}$) は、特に慢性的に上昇している場合には無症状。
- 中等度の血清カルシウム値の上昇 ($\text{Ca} 12-14 \text{ mg/dL}$) の場合は、多尿、多飲、食欲不振、嘔気、便秘の症状を呈することがある。
- 血清カルシウム値が上昇するにしたがって、症状はさらに重篤になり、筋力低下、集中力低下、混乱、昏迷、昏睡などが出現する。

疲労感



食欲低下



のどが渇く



イライラする



高カルシウム血症の診断

血清カルシウムイオンは血清アルブミンの影響を受けるため、以下のPayne（ペイン）の式を用いて補正する。

Payneの式：

$$\begin{aligned} & \text{血清補正Ca値 (mg/dL)} \\ = & \text{血清総Ca値 (mg/dL)} + [4 - \text{血清Alb値 (g/dL)}] \end{aligned}$$

高カルシウム血症の診断

- 血清カルシウム値が上昇している患者を診察したら、
がんと無関係の、血清カルシウム値を上昇させる原因
の併存も鑑別すべきである

血清カルシウム値を上昇させるような薬剤原発性
副甲状腺機能亢進症サルコイドーシスなどの肉芽
腫性疾患など。

- 血清カルシウム値を上昇させるような薬剤カルシウム
配合のサプリメント、ビタミンD製剤サイアザイド系利尿
薬など

高カルシウム血症の治療

1. 無症状または軽度の高Ca血症 ($\text{Ca} < 12 \text{ mg/dL}$)

緊急治療は必要なし。水分摂取励行し、カルシウム値を上昇させないようにこころがける。

2. 中等度の高Ca血症 ($\text{Ca} 12-14 \text{ mg/dL}$)

慢性に経過していれば緊急治療は必要なく、対応は軽度の高Ca血症の時に準じる。嚴重に経過観察し、急激にカルシウム値が上昇するようなことがあれば、高度の高Ca血症時に準じて介入をする。

高カルシウム血症の治療

3. 高度の高Ca血症 ($\text{Ca} > 14 \text{ mg/dL}$)

- 生理食塩水点滴

- まず最初に行うべき治療。
- 単独治療だけでは血清カルシウム値を低下させることは難しく、他の治療と併用する。
- 心不全の出現に注意する。

- 200–300 mL/時間から生理食塩水の点滴を開始
- その後、尿量100–150 mL/時間が確保できるように点滴量を調節

高カルシウム血症の治療

● カルシトニン製剤

- 腎でのカルシウムの排泄を促進し、破骨細胞の成熟抑制により骨吸収を低下させる。
- 使用による有害事象も少なく、安全に使用できる。
- 速効性あり。
- 48時間以上の連続使用により効果減弱。

- elcatonin(エルシトニン®)40単位12時間毎 筋注
- または生理食塩水などに溶解したうえで点滴静注(1-2時間かけて)

高カルシウム血症の治療

- ビスホスフォネート製剤
 - 破骨細胞の介する骨吸収を抑制し、骨からのカルシウムの放出を抑える。
 - 血清カルシウム値降下作用は強いが、最大効果発現には2-4日必要。
 - 顎骨壊死
- zoledronic acid (ゾメタ®) 4mgを100 mL生理食塩水に希釈し、15分点滴静注
- 再投与する場合には、初回投与による反応を確認するために、少なくとも1週間の間隔をおくようにする。

高カルシウム血症の治療

● ステロイド

- 1,25-dihydroxyvitamine Dの産生を抑制する。
- 2-5日で血清カルシウム値は低下する。

● 血液透析

- 非常に高度の高Ca血症 (Ca 18-20 mg/dL) で、腎不全や心不全のために生理食塩水の大量点滴が安全に行えない症例には、カルシウムを含まない透析液を用いた血液透析を考慮すべき場合もある。

高カルシウム血症

腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS)



腫瘍崩壊症候群

(tumor lysis syndrome: TLS)

- 腫瘍崩壊症候群は急速に増殖し、化学療法に感受性が高く、腫瘍量の多い腫瘍の治療に伴って起こりやすい。
- 腫瘍崩壊に伴って、大量のカリウムやリン、核酸が血液中に放出されることが原因となり、腎尿細管に尿酸やリン酸カルシウムが沈着することによって急性腎不全を引き起こす。

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS)

- バーキットリンパ腫や急性リンパ球性白血病の化学療法開始後に起こりやすいことが知られているが、固形癌では肺癌特に小細胞肺癌で報告。

腫瘍崩壊症候群のリスク分類

Cairo MS, et al. Br J Haematol 2010; 149(4): 578-86.

腫瘍の種類	低リスク群 (TLS発症の可能性 <1%)	中リスク群 (TLS発症の可能性 1% -5%)	高リスク群 (TLS発症の可能性 >5%)
固形腫瘍	○	巨大腫瘍を形成した神経芽細胞腫や胚細胞性腫瘍、小細胞肺癌など、化学療法感受性が高い腫瘍のみ	—
多発性骨髄腫	○	—	—
慢性骨髄性白血病	○	—	—
低悪性度非ホジキンリンパ腫	○	—	—
ホジキンリンパ腫	○	—	—
慢性リンパ球性白血病	WBC < 50,000/ μ L でアルキル化剤のみで治療	フルダラビンとリツキシマブで治療されるか、または WBC \geq 50,000/ μ L	—

腫瘍の種類	低リスク群 (TLS発症の可能性 <1%)	中リスク群 (TLS発症の可能性 1% -5%)	高リスク群 (TLS発症の可能性 >5%)
急性骨髄性白血病	WBC < 25,000/ μ L かつ LDH < 2 \times ULN	WBC 25,000-100,000/ μ L、または WBC < 25,000/ μ L だが LDH \geq 2 \times ULN	WBC \geq 100,000/ μ L
成人中悪性度リンパ腫	LDH \leq ULN	LDH > ULN かつ 巨大病変なし	LDH > ULN で 巨大病変あり
成人未分化大細胞リンパ腫	○	—	—
小児未分化大細胞リンパ腫	Stage I/II	Stage III/IV	—
小児中悪性度リンパ腫	Stage I/II	Stage III/IV かつ LDH < 2 \times ULN	Stage III/IV かつ LDH \geq 2 \times ULN
急性リンパ球性白血病	—	WBC < 100,000/ μ L かつ	FAB 分類 L3、他の病型で WBC \geq

腫瘍崩壊症候群の定義

I. 検査学的 TLS (Laboratory TLS)

Cairo-Bishop Definition

1～4 の検査値異常を 2 つ以上認める

1. 血清尿酸値 $\geq 8\text{mg/dL}$ 以上または基準値の 25% 増加
2. 血清カリウム値 $\geq 6.0\text{mEq/L}$ または基準値の 25% の増加
3. 血清リン酸値 $\geq 4.5\text{mg/dL}$ (Adult)、 6.5mg/dL (Child) または基準値の 25% 増加
4. 血清カルシウム値 $\leq 7\text{mg/dL}$ または基準値の 25% 増加

治療の前 3 日から治療後 7 日に起こる異常値で判断

II. 臨床的 TLS (Clinical TLS)

検査学的 TLS + a～c の症状を 1 つ以上認める

- a. 血清クレアチニン値: 基準値の 1.5 倍以上の上昇
- b. 心血管障害: 致死的不整脈の出現
- c. 痙攣

腫瘍崩壊症候群の予防

- 低リスク群：補液±アロプリノール
- 中リスク群：補液＋アロプリノール

ただし、化学療法前の尿酸値が7.5 mg/dL以上であれば、アロプリノールよりもラスブリカーゼがすすめられる。

- 高リスク群：補液＋ラスブリカーゼ（ラスリテック®）
ラスブリカーゼ：ヒト以外の多くのほ乳類が持っている尿酸酸化酵素

予防法施行後のTLSモニタリング

- TLSに関連する検査項目

尿酸値、血清リン、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDHなど
水分のin-outバランス

高リスク群 4-6時間毎

中リスク群 24時間毎

- 多剤併用化学療法開始後、72時間以内にTLSが発症しなければ、その後にTLSが発症するリスクは非常に少ない。

発症したTLSに対する治療

- 各種電解質異常、急性腎不全に対する治療
- 使用していなければラスブリカーゼの使用
- ループ利尿薬や補液で尿酸結晶の排泄促進



乏尿

持続する高リン血症

持続する高尿酸血症

持続する低カルシウム血症



血液透析

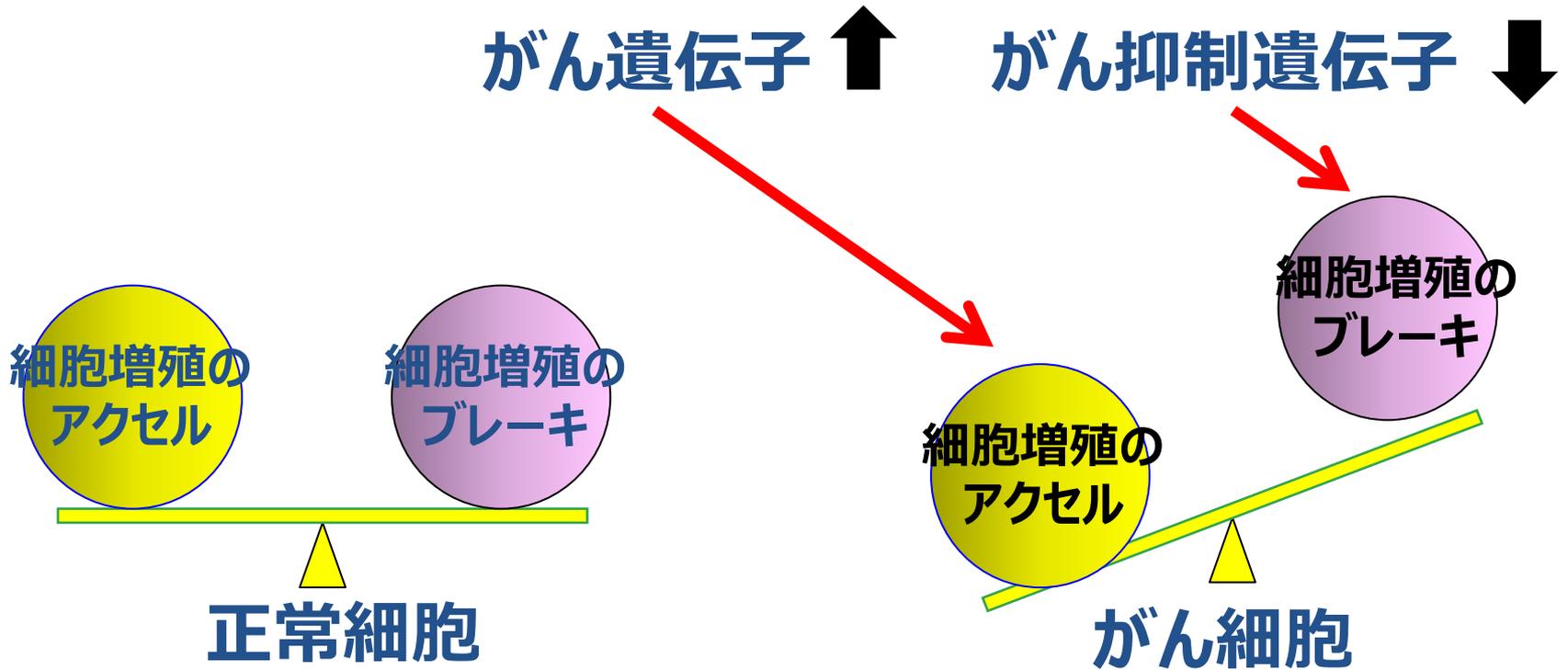
待ったなしのがん治療

肺癌の新しい治療

～分子標的治療薬～免疫療法～

～肺癌の分子標的治療薬～

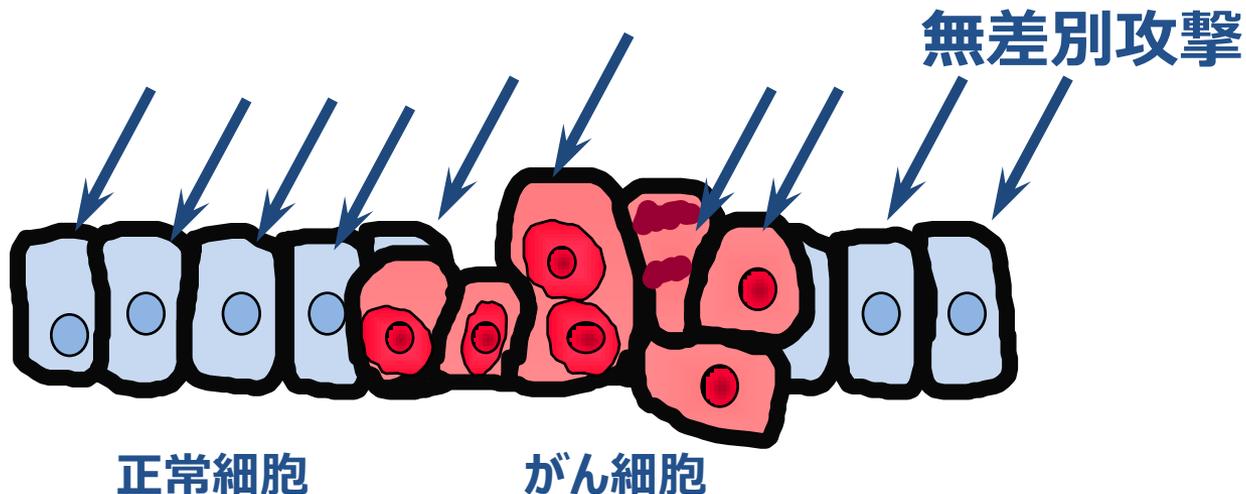
分子標的薬剤



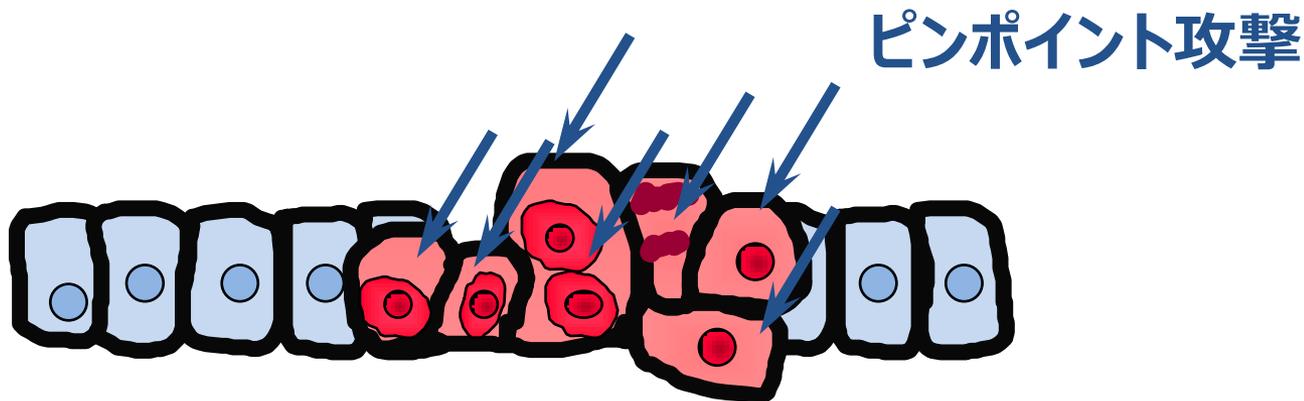
正常細胞と比較して、がん細胞で
特異的に変化している遺伝子・遺伝子産物
にはたらく薬剤

分子標的薬剤と抗がん剤

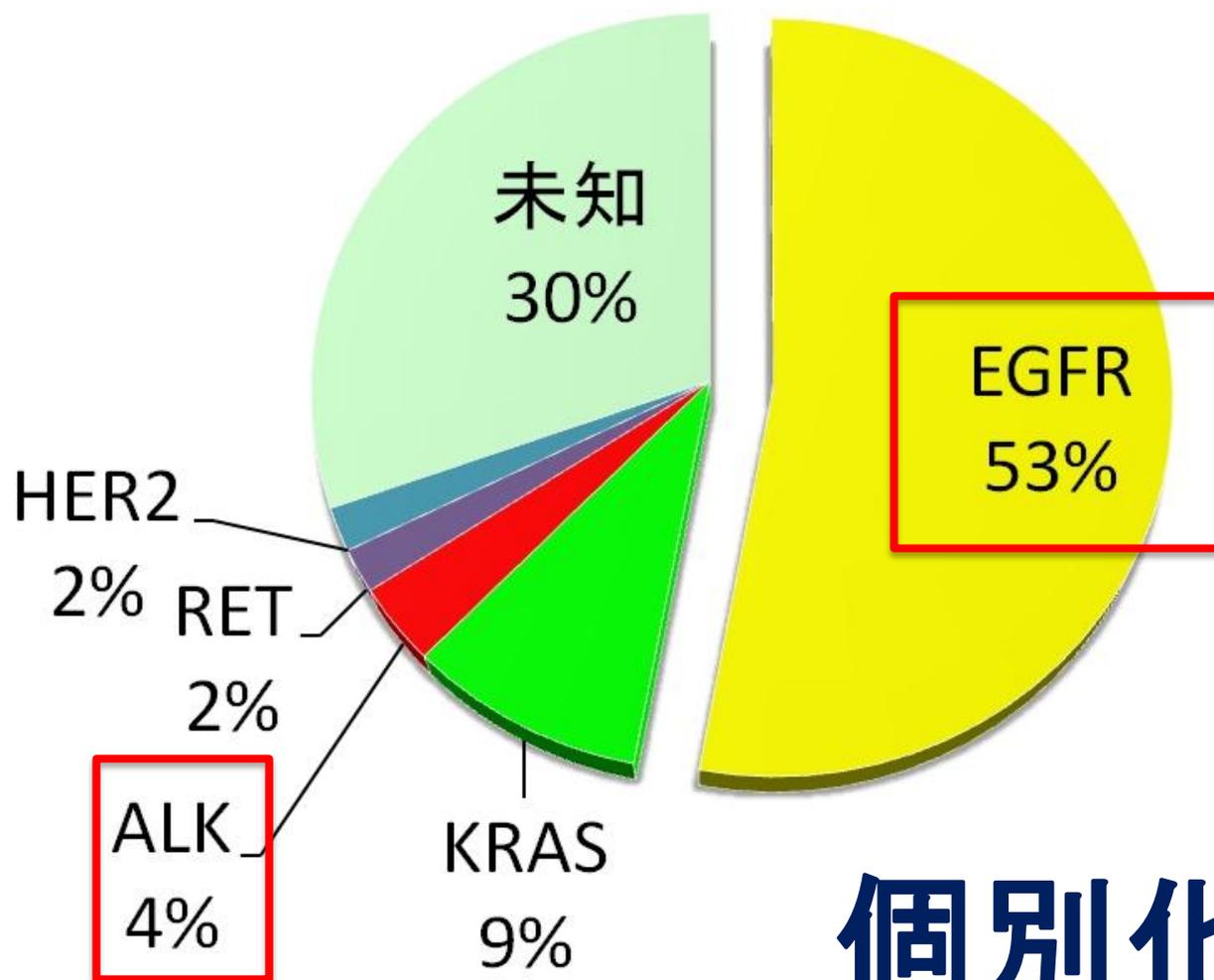
従来の
抗がん剤



分子標的薬



日本人の肺腺癌における遺伝子異常



個別化医療

本邦で肺癌に投与できる分子標的治療薬

● EGFR阻害剤



イレッサ
2002/8



タルセバ
2007/12



ジオトリフ
2014/5

● ALK阻害剤

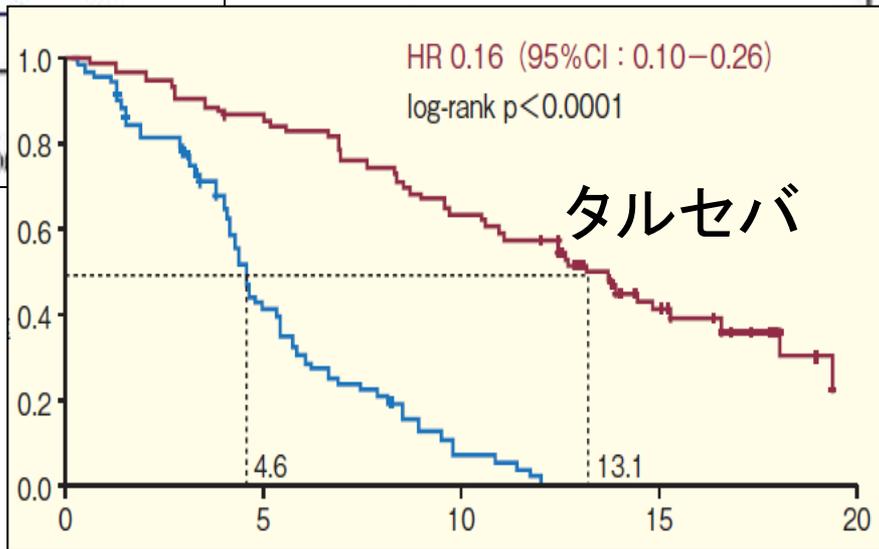
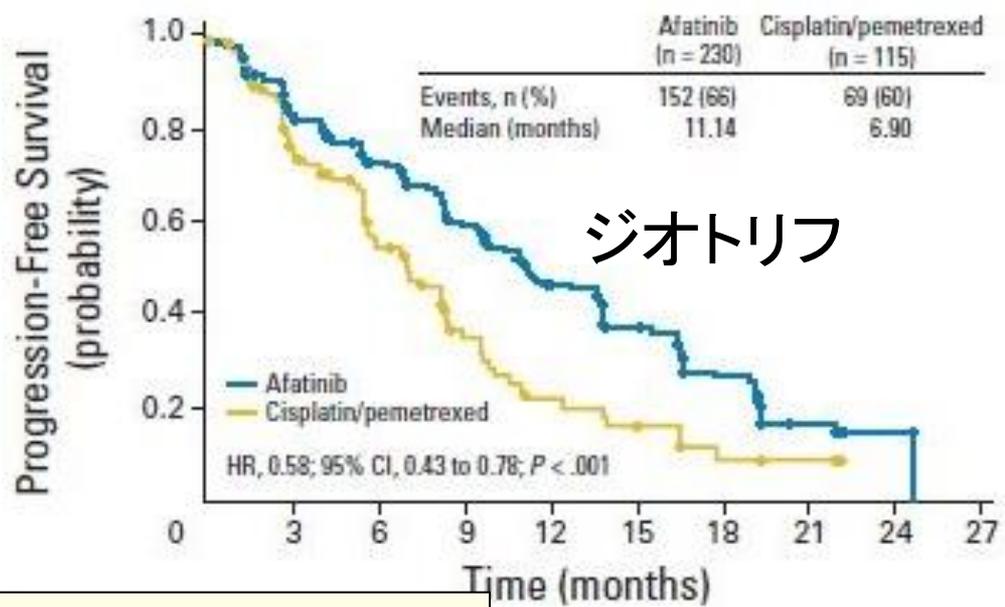
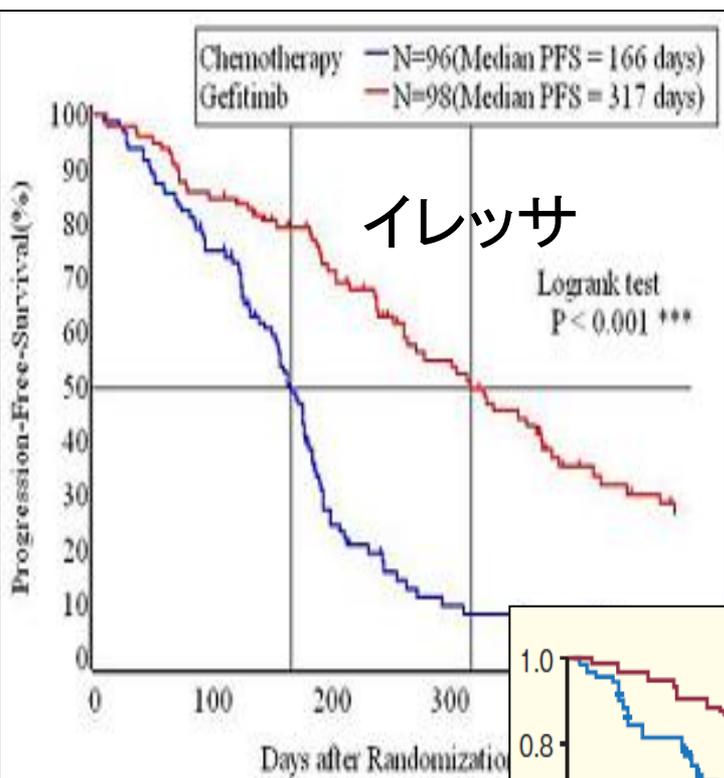


ザーコリ
2012/5



アレセンサ
2014/9

EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対して著効

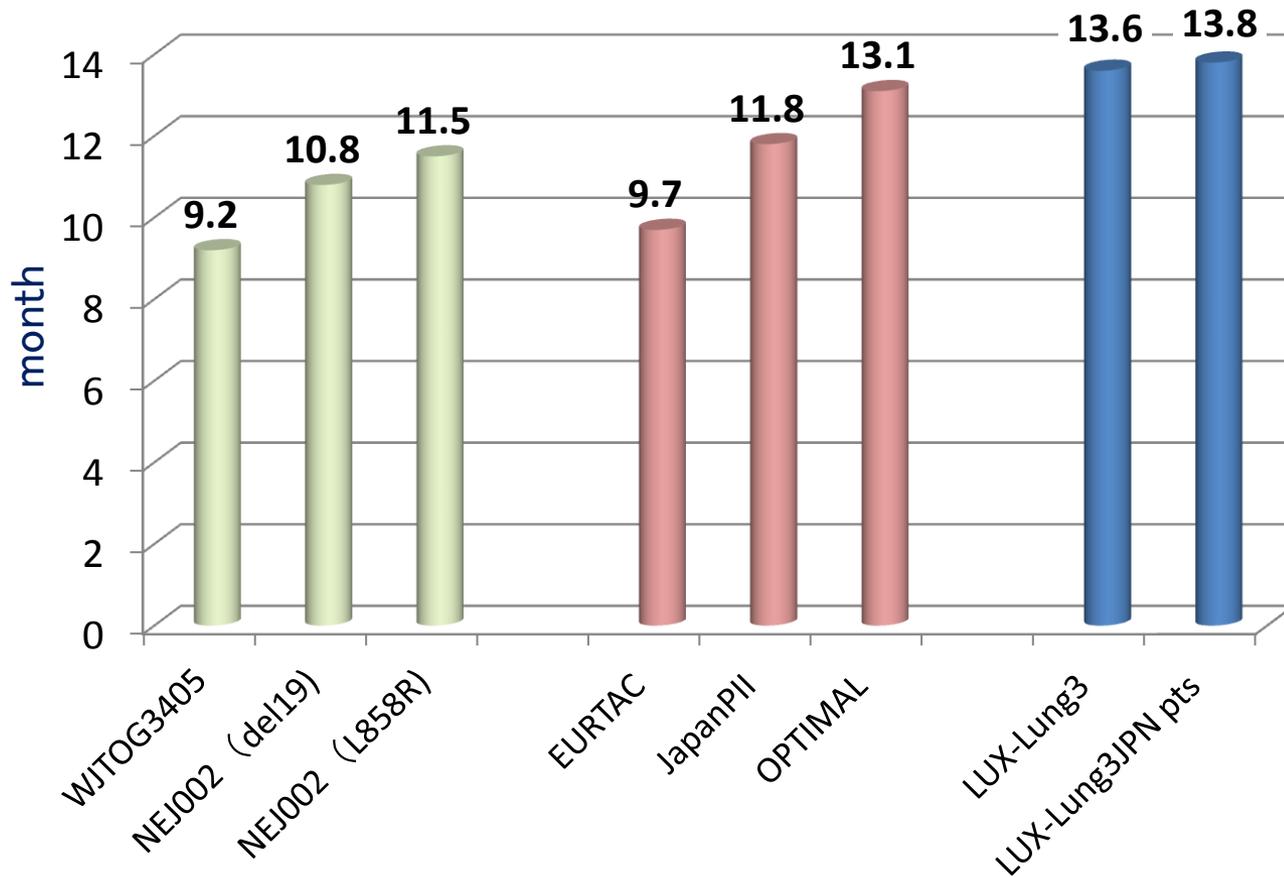


無増悪生存期間 (PFS) (癌が増悪するまでの期間)

イレッサ

タルセバ

ジオトリフ



日本人EGFR遺伝子変異陽性例における 初回治療でのEGFR-TKIの有害事象

-NEJ002 (n=114) 、JO22903試験 (n=103) 、LUX-Lung3試験 (n=54) -



皮疹

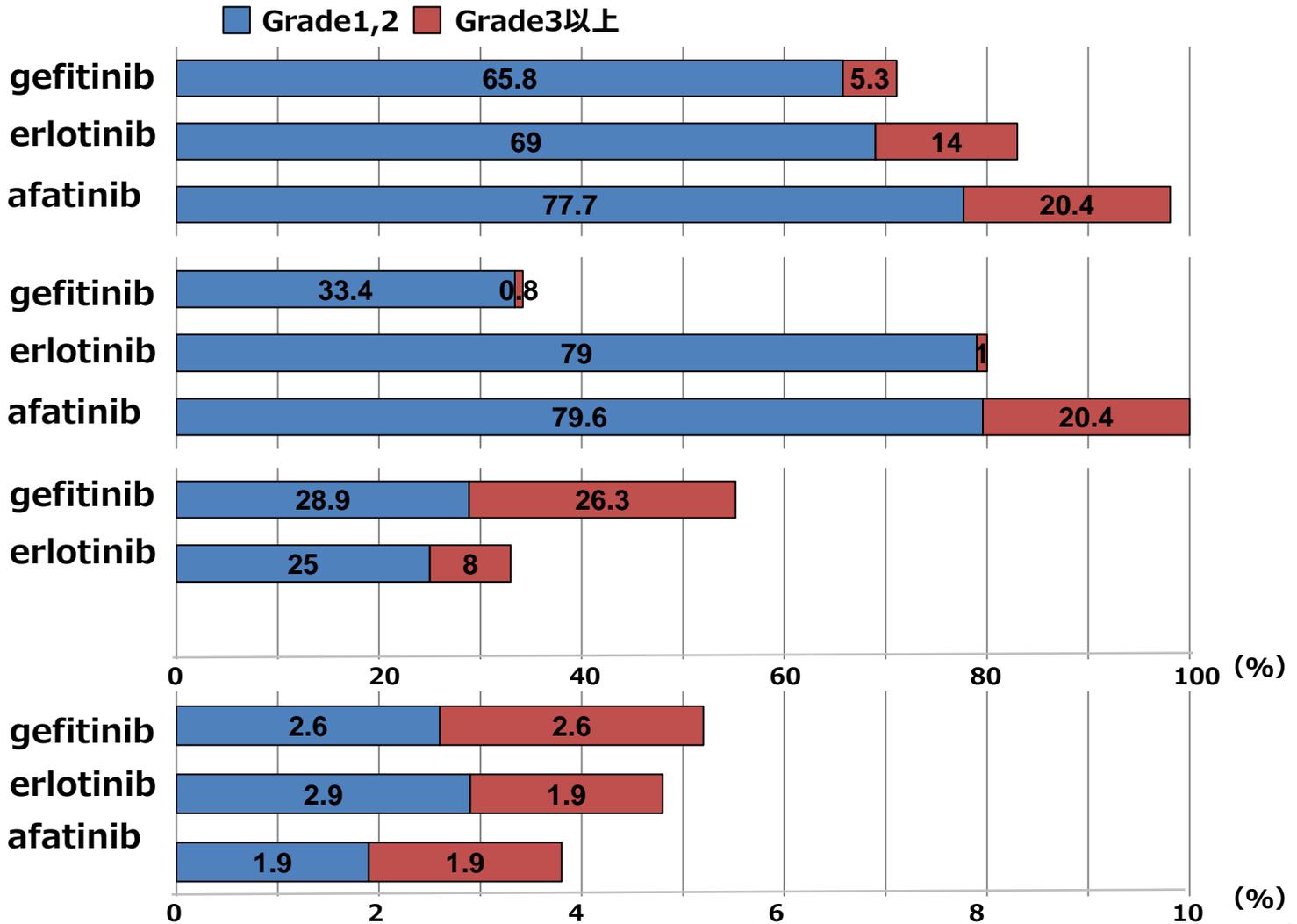


下痢

肝障害*



ILD

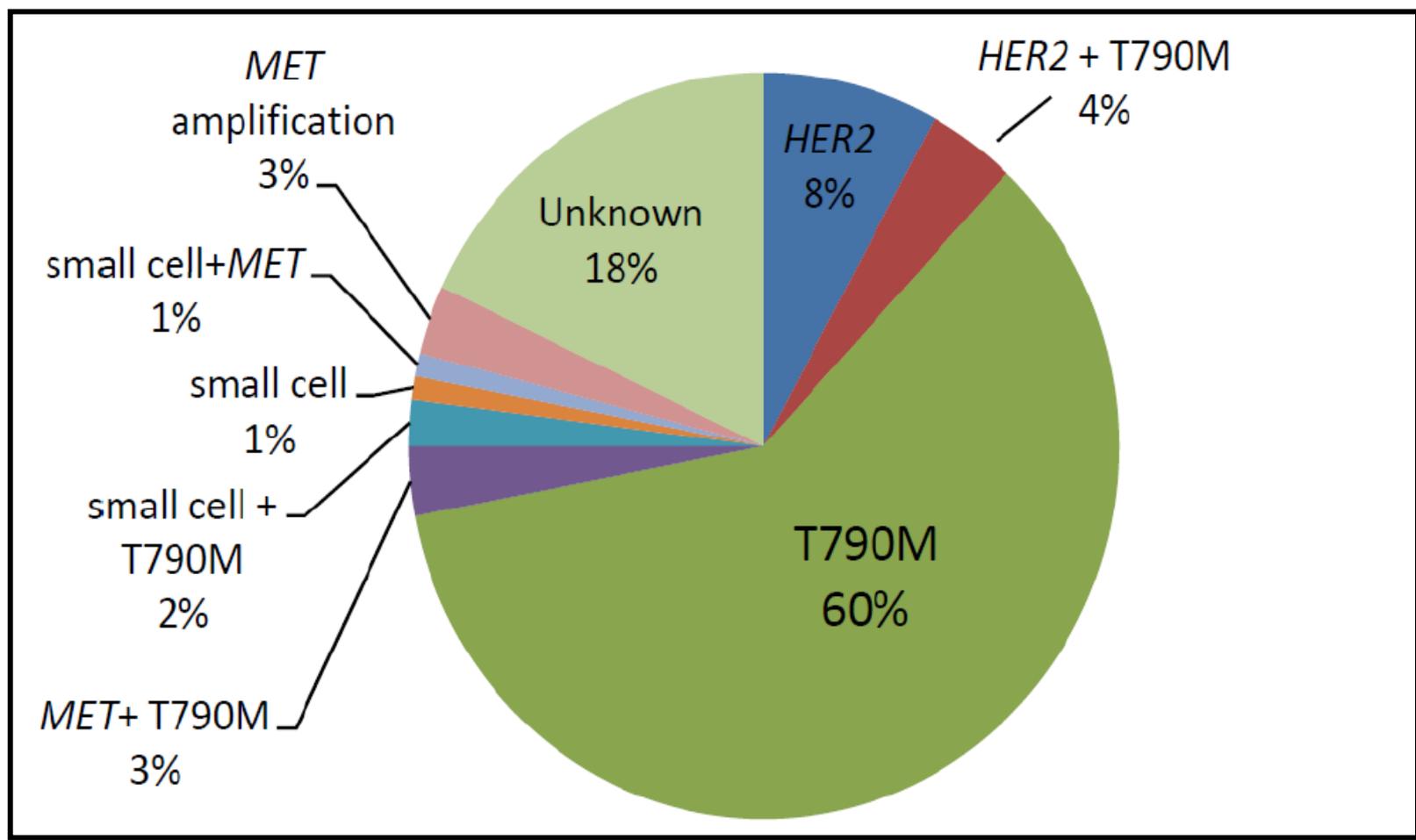


Maemondo M et al; N Engl J Med:362(25),2380-88 (2010)

Horiike et al;ESMO2012,#1260P

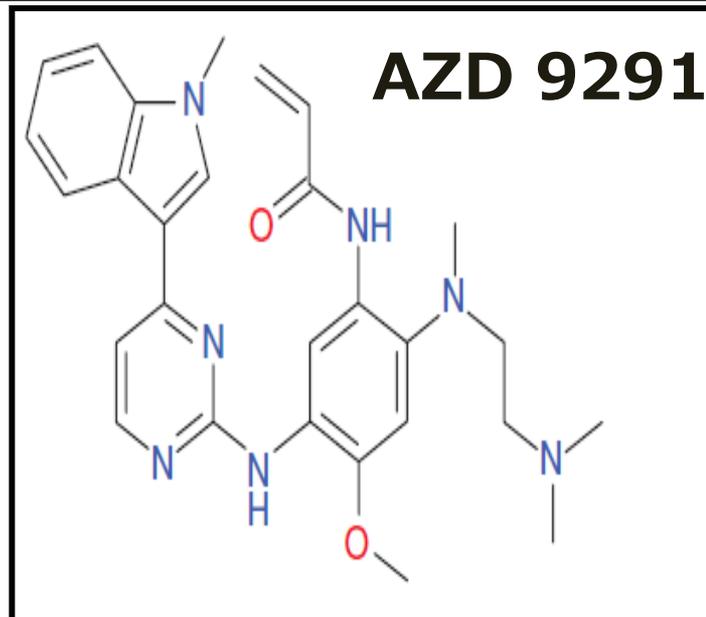
Yamamoto;JSMO2012, PLS-6

EGFR阻害剤の耐性のメカニズム



第3世代EGFR阻害剤 オシメルチニブ（タグリッソ®）

- 不可逆性のEGFR TKI
- EGFR遺伝子変異のある症例のみに効果あり
（L858R, del19, and T790M）
- EGFR遺伝子の野生型には作用せず
- 皮疹や下痢は少ない

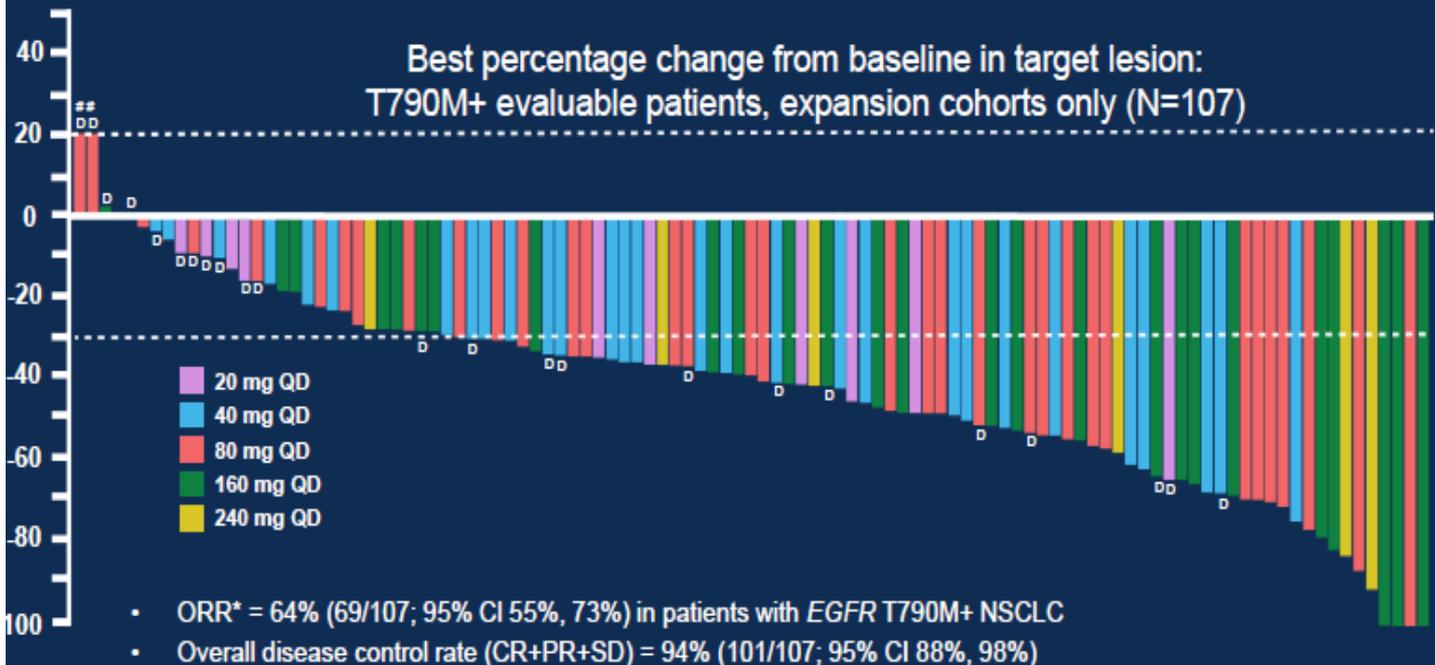


第3世代EGFR TKIの台頭

T790Mに対し、有望

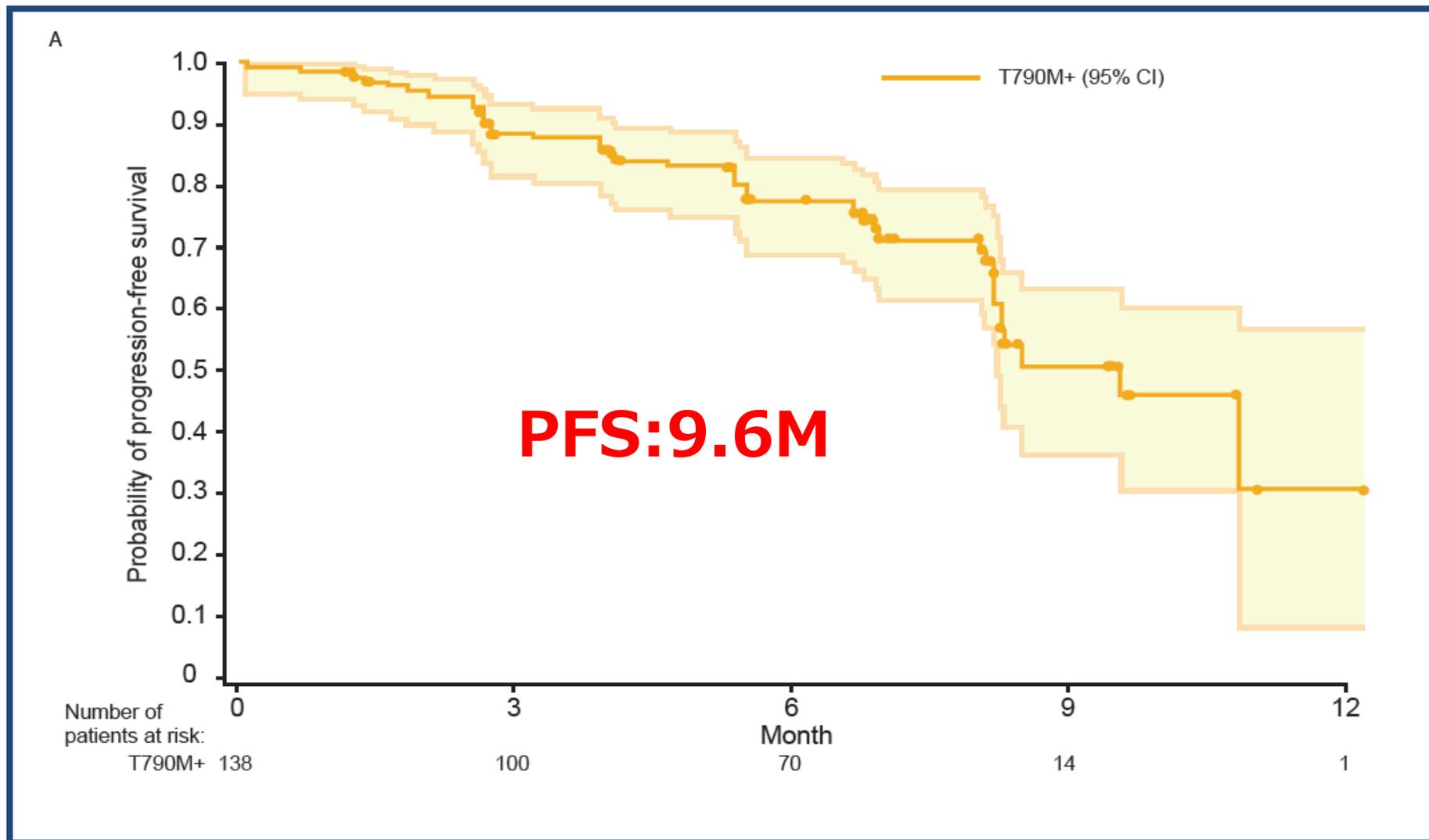
AZD9291; RR 64%

Response rate* in T790M+ (central test)



	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg
N (107)	10	29	34	28	6
ORR	50%	62%	68%	64%	83%

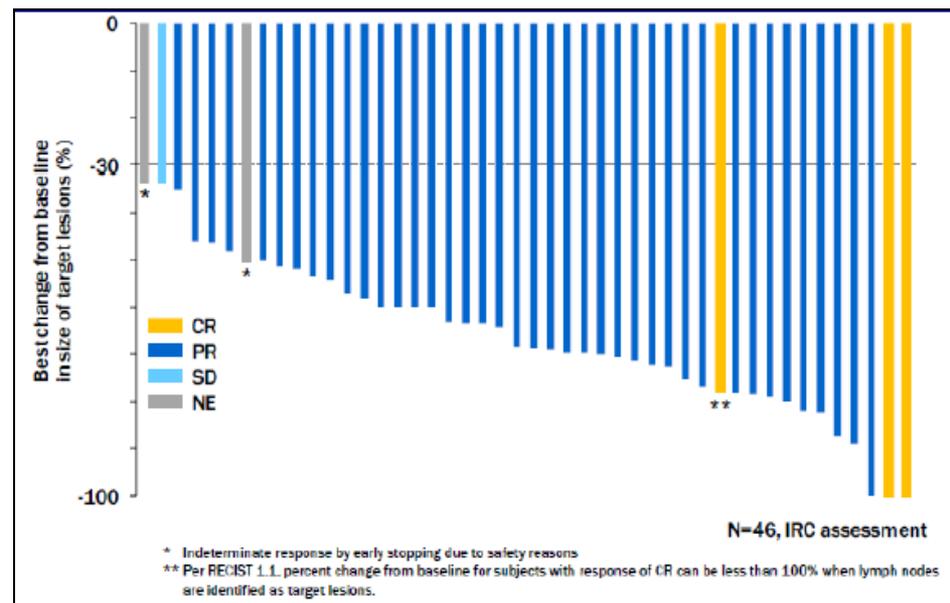
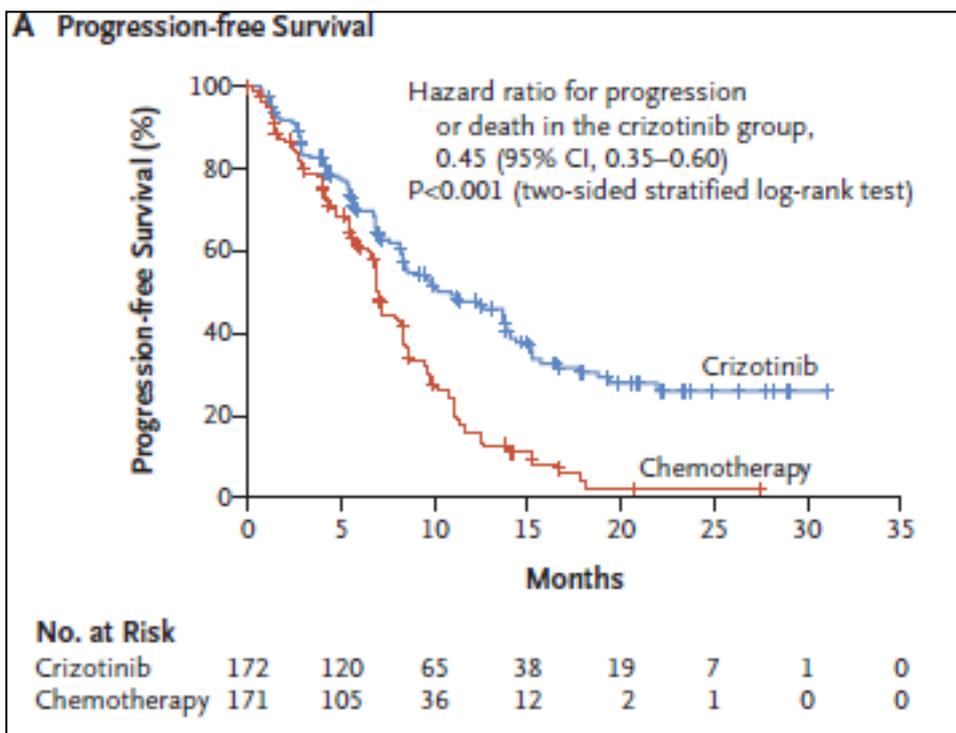
これまでのEGFR阻害剤のPFS+PFS 9.6M



ALK融合遺伝子陽性肺癌に対して著効

ザーコリ

アレセンサ



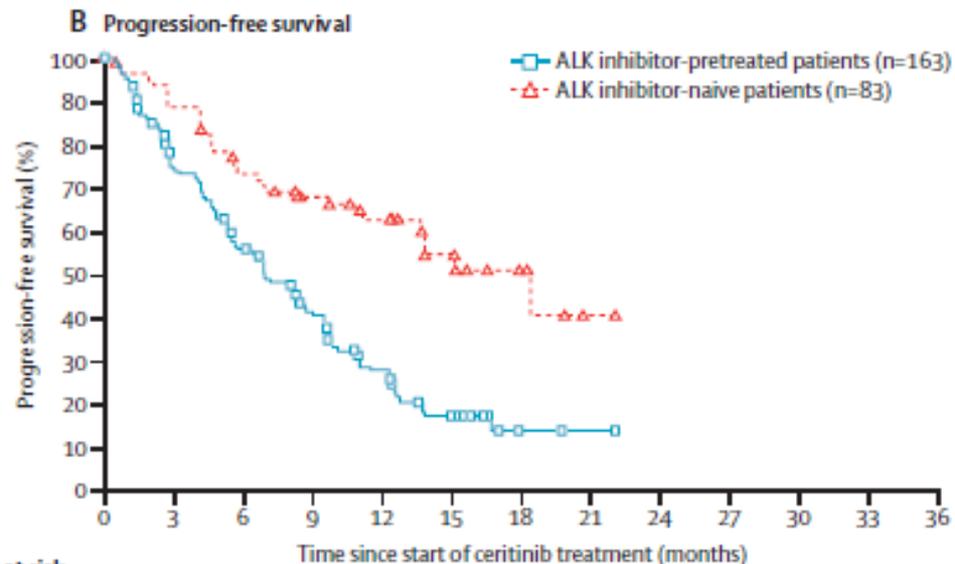
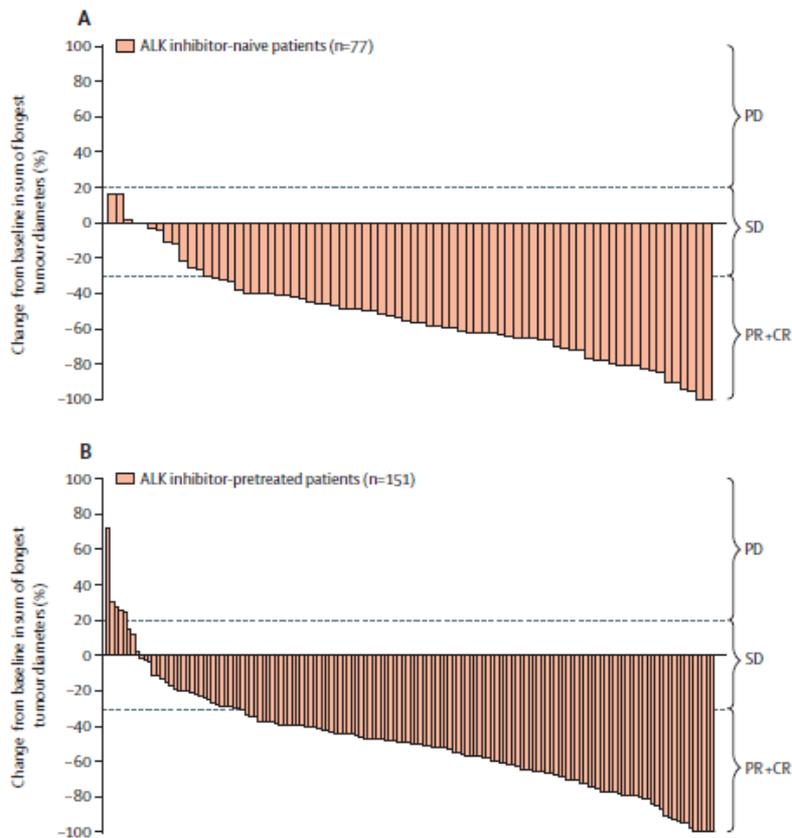
無増悪生存期間
奏効率

ザーコリ群 化学療法群
10.9か月 7.0か月
74% 45%

無増悪生存期間
奏効率

アレセンサ
27ヶ月
93.5%

次世代ALK阻害剤 セリチニブ (ジカディア®)

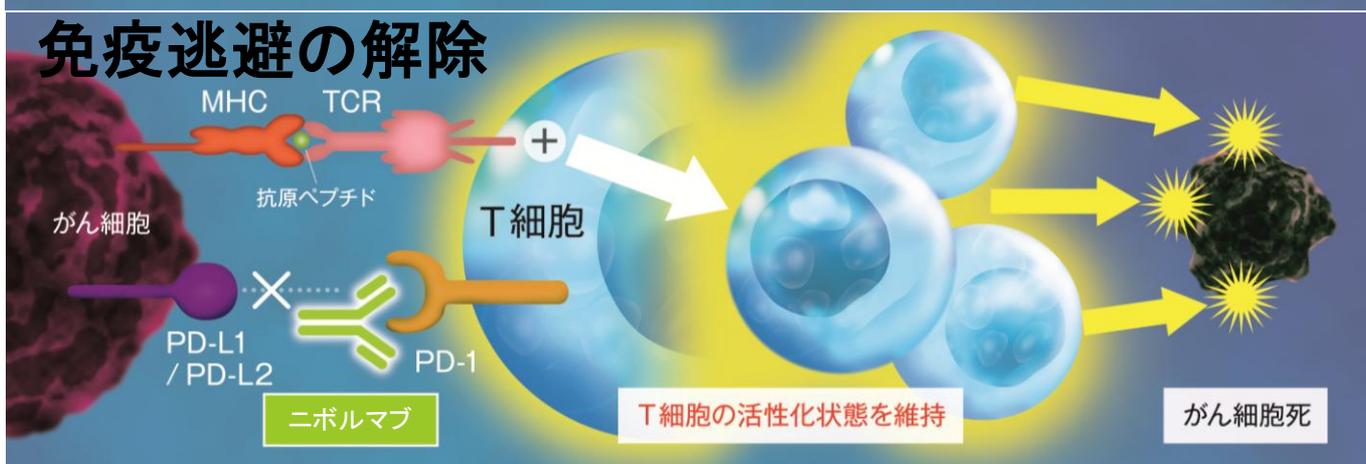
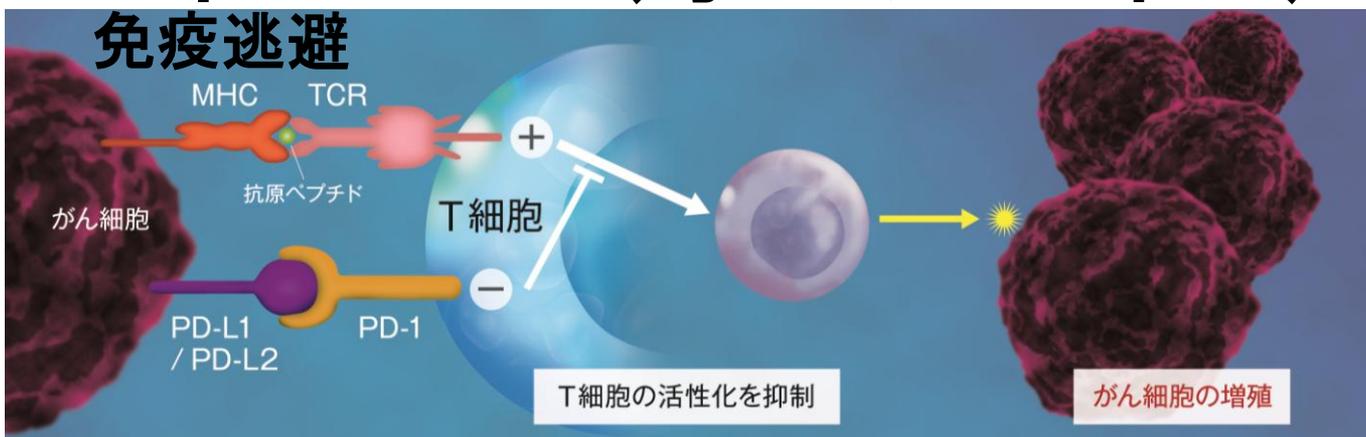


	Number at risk												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
ALK inhibitor-pretreated	163	108	79	52	29	13	2	1	0	0	0	0	0
ALK inhibitor-naïve	83	69	55	43	32	17	6	2	0	0	0	0	0

	ALK治療歴あり	なし
無増悪生存期間	18.4か月	6.9か月
奏効率	72%	56%

新しい免疫療法

免疫チェックポイント阻害剤 ニボルマブ (オプジーボ®)

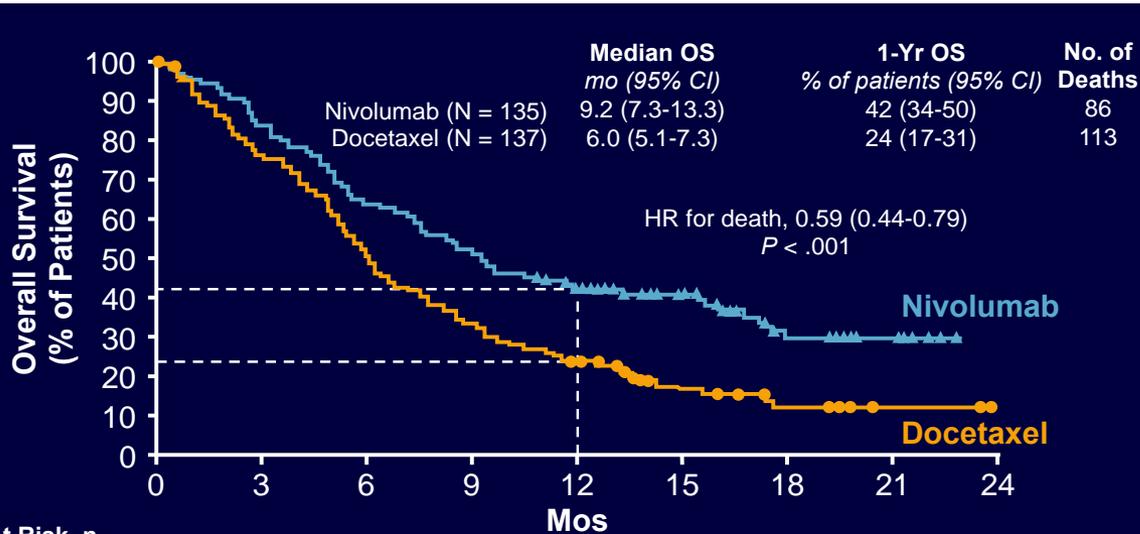


MHC: 主要組織適合遺伝子複合体
PD-L1: Programmed death-ligand 1

TCR: T細胞受容体
PD-L2: Programmed death-ligand 2

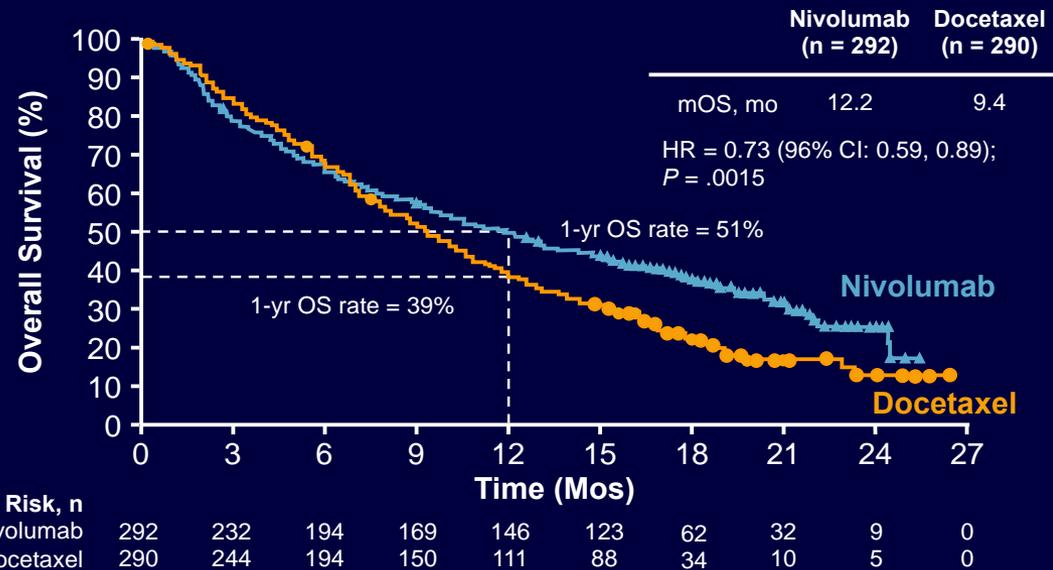
PD-1: Programmed cell death-1

ニボルマブは標準的2次治療と比較して生存率を優位に改善した。



非扁平上皮癌

扁平上皮癌



オプジーボは夢の薬？

- 免疫療法は副作用が少なく体に優しい
- 高齢やがんの進行で体力が低下していても安全に投与できる。

・
・
・

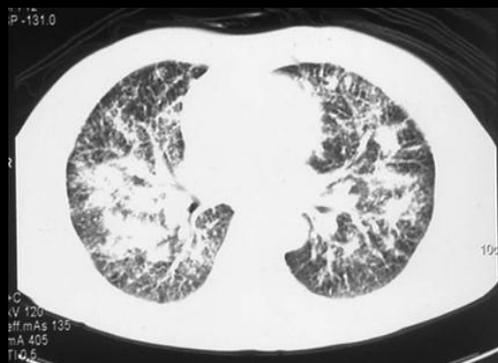
患者、家族、治療医の期待は大きい



ゲフィチニブ(イレッサ)の経験

イレッサ、世界で初めて承認

Before treatment



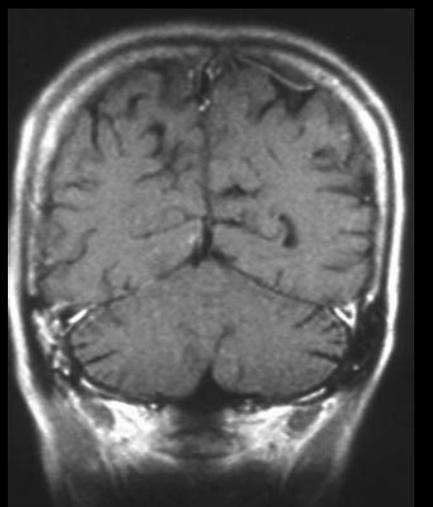
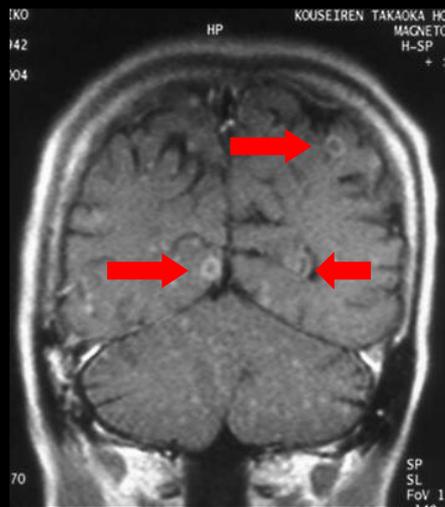
Iressa 8 week



日本	2002年7月
オーストラリア	2003年4月
米国	2003年5月

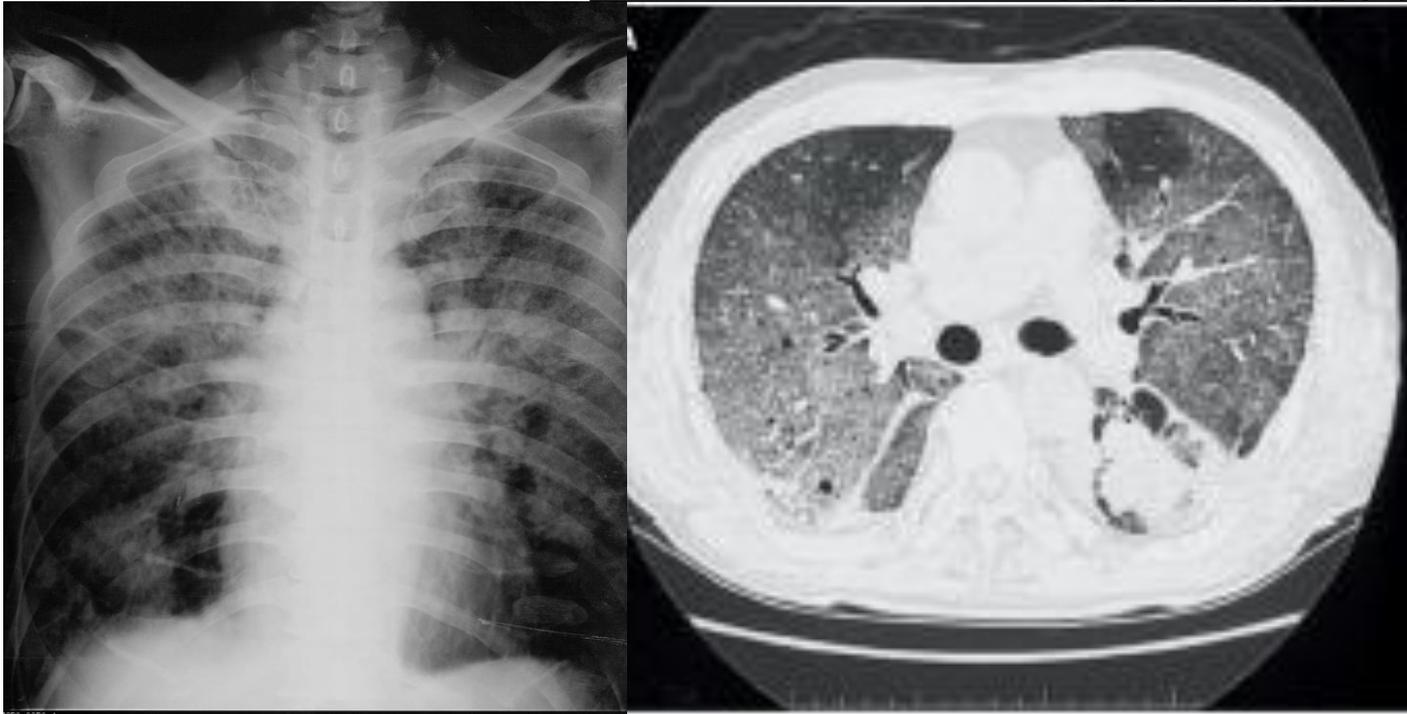
をはじめ多くの国で承認された。

有効な人は劇的に効く！
副作用も湿疹、下痢、
肝機能障害と軽微
→夢の新薬ともてはやされた



間質性肺炎問題

ILD



02.10.15 毎日

肺がん薬で13人死亡

7月承認「イレッサ錠」

7月に世界で初めて日本承認された肺がん治療薬「イレッサ錠」(製薬会社: 武田薬品工業)の副作用で計13人が死亡していることが分かった。厚生労働省は10月、暫定的に承認された同薬の副作用について調査を開始し、全国の医療機関に「イレッサ錠」の使用状況を調査している。厚生労働省によると、7月に承認された同薬の副作用で死亡した患者が計28人(うち13人が死亡)と報告された。

7月に世界で初めて日本承認された肺がん治療薬「イレッサ錠」(製薬会社: 武田薬品工業)の副作用で計13人が死亡していることが分かった。厚生労働省は10月、暫定的に承認された同薬の副作用について調査を開始し、全国の医療機関に「イレッサ錠」の使用状況を調査している。厚生労働省によると、7月に承認された同薬の副作用で死亡した患者が計28人(うち13人が死亡)と報告された。

7月に世界で初めて日本承認された肺がん治療薬「イレッサ錠」(製薬会社: 武田薬品工業)の副作用で計13人が死亡していることが分かった。厚生労働省は10月、暫定的に承認された同薬の副作用について調査を開始し、全国の医療機関に「イレッサ錠」の使用状況を調査している。厚生労働省によると、7月に承認された同薬の副作用で死亡した患者が計28人(うち13人が死亡)と報告された。

合計で約800名以上もの患者が亡くなった。



特定非営利活動法人 日本肺癌学会

〒103-0027 東京都中央区日本橋3-8-16 ぶよおビル4階 TEL 03-6225-2776 FAX 03-3272-8655
http://www.haigan.gr.jp E-mail: office@haigan.gr.jp

The Japan Lung Cancer Society

Buyoo Bil. 4F. 3-8-16, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-0027, Japan

平成 27 年 12 月 18 日

肺がんの患者さん・ご家族・関係者 各位

特定非営利活動法人日本肺癌学会

理事長 光富 徹哉

肺がん医療向上委員会委員長 中西 洋一



抗 PD-1 抗体ニボルマブ (商品名: オプジーボ®) についてのお願い

このたび肺がんの新しい治療薬であるニボルマブが、昨日 (平成 27 年 12 月 17 日) 付けにて「切除不能な進行・再発の非小細胞肺がん」に対する効能・効果が承認となり、同対象疾患の患者さんへの保険診療での使用が可能となりました。ご承知のように肺がんは日本人のがん死亡原因の第一位であり毎年 7 万名以上の方が亡くなっています。このためより有効な新たな治療法が切に待ち望まれていました。

今回承認されるニボルマブは免疫チェックポイント阻害剤といわれる薬品で、リンパ球のがん細胞への攻撃力を高める作用があります。いわば、からだに本来備わっている防御力を高めるわけで、初回治療後に再発した際に行われる二次治療において従来のがん剤より優れた効果を発揮することがチェックメイト 017 および 057 という二つの臨床試験で証明されております。通常のがん剤でみられるような嘔吐や脱毛などはみられず一般に副作用は軽いことが示されています。

このように大きな期待をもたれているニボルマブですが、私たちは2002年に“夢の新薬”とマスコミに称されて登場した肺がんの新薬ゲフィチニブ(商品名イレッサ)の発売直後に副作用として間質性肺炎が多発し合計で800名以上もの患者さんが亡くなられた過去の教訓を思い出さずにはられません。現在では、肺がん治療には欠かすことができないゲフィチニブですが、その安全で効果的な使用が根付くまでに多くの犠牲がはらわれたことを肝に銘じておく必要があると思います。

このような背景から、日本肺癌学会は今回のニボルマブの承認に際し、患者さん、ご家族および関係の皆様以下に以下の点についてお伝えし、薬には効果がある反面、副作用もあることをよく理解頂いた上での冷静な対応をお願いしたいと思います。

1. ニボルマブはすべての患者さんに有効な「夢の新薬」ではありません。

肺扁平上皮がんの二次治療を対象としたチェックメイト017試験においてニボルマブの奏効率(腫瘍の直径が30%以上縮小する割合)は20%(対照のドセタキセルは9%)、同様に肺腺がんを対照としたチェックメイト057試験では19%(対照のドセタキセルは12%)でした。

2. ニボルマブにも副作用があり重篤になる場合もあります。

チェックメイト017と057試験においてなんらかの副作用があった患者さんはそれぞれ58%、69%でした。免疫関連副作用として甲状腺機能低下が4%、7%、下痢8%、8%、肺臓炎5%、3%、皮疹9%、9%に見られました。この二つの試験では死亡例はありませんでしたが、他の試験では死亡例もでています。ニボルマブは新しい作用機序を有する薬で、われわれの使用経験も少ないだけに尚更の注意が必要です。

3. ニボルマブが使えない患者さんがいます。

この薬の性質から、膠原病、リウマチ、間質性肺炎の患者さんには使用できません。これらの患者さんでは重篤な副作用が起きる可能性があります。また、他の薬剤との併用についても安全性が確認されていません。併用療法については、安全管理体制が整った医療機関において臨床試験として実施されるもの以外は受けるべきではないと考えています。

ニボルマブが肺がん治療のためにわが国で使用できるようになったことは患者さんにとって大きな福音であることは間違いありません。しかし、薬は諸刃の剣であるということを忘れず、肺がん治療に精通した医療機関において冷静に得られる利益と危険性のバランスについて検討した後に初めて使用されるべきものであることをご承知おき頂きたいと思います。

オプジーボの問題点

- 治療効果を予測するバイオマーカーが確立していない。
- 薬剤費が非常に高額である。



待ったなしのがん治療

がんの遺伝子の変化を調べる時代へ

～オーダーメイド医療～

～個別化医療～