

癌化学療法

癌細胞の発育戦略

- ・免疫攻撃機構 からの 逃避
- ・ MHC1分子を出さないようにする(赤血球、絨毛細胞 神経細胞)
- ・ Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞の攻撃をかわす
(免疫チェックポイントの活用)

70代 男性

7月 18日

【主訴】 臍体部腫瘍の疑い

【現病歴】 6月30日 当院消化器内科初診

1 胃不快感、消化不良6月30日初診

6月30日受診時、2週間前より上記あり。飲酒喫煙なし。

アレルギーなし。当院特定健診最終1月。

持病 他院で脊柱管狭窄症でリマプロスト定期内服中、
その他持病なし。既往歴頸椎こっかしょうで指摘、

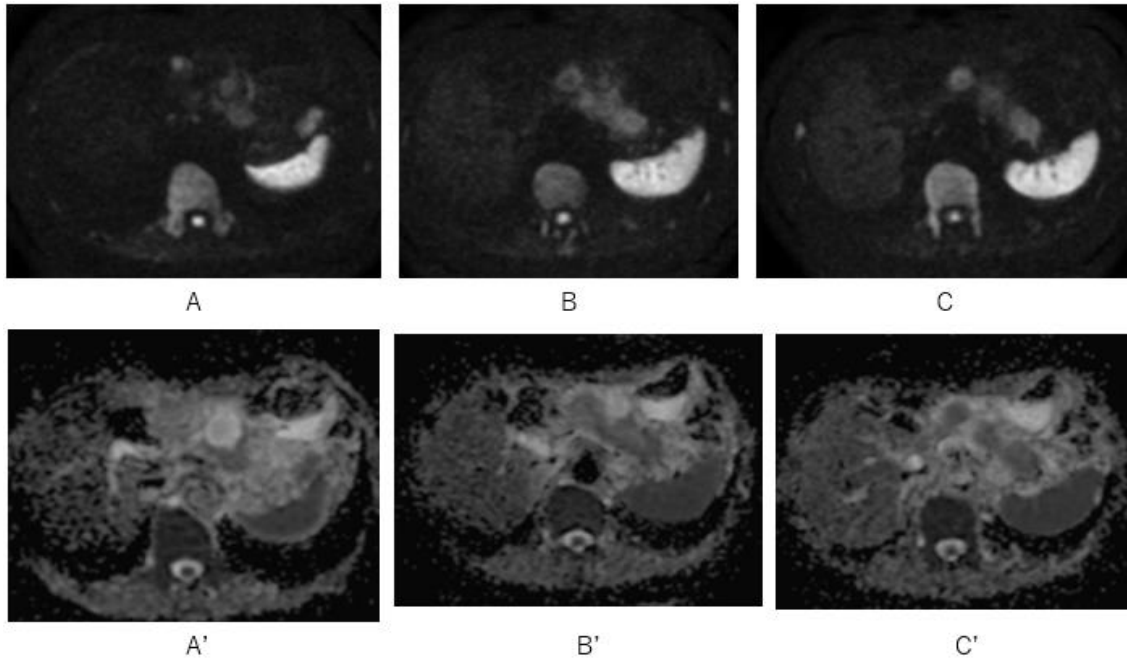
40歳で胆石手術、痔もち

65歳で大腸カメラ問題なし、

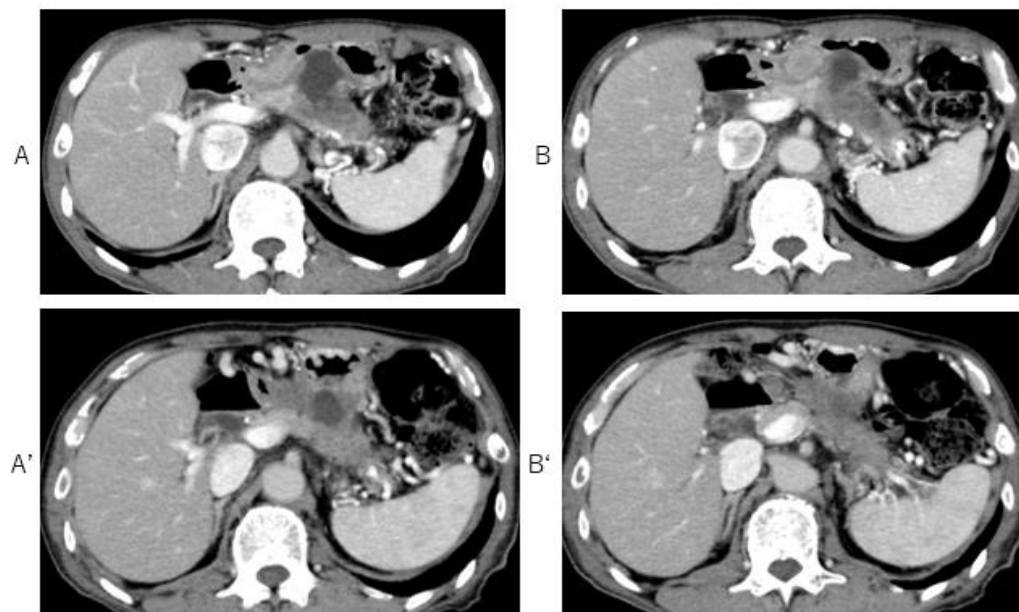
和歌山県の開業医で、しんどかったと。

7月7日CT+EGD施行し7月18日外来受診。

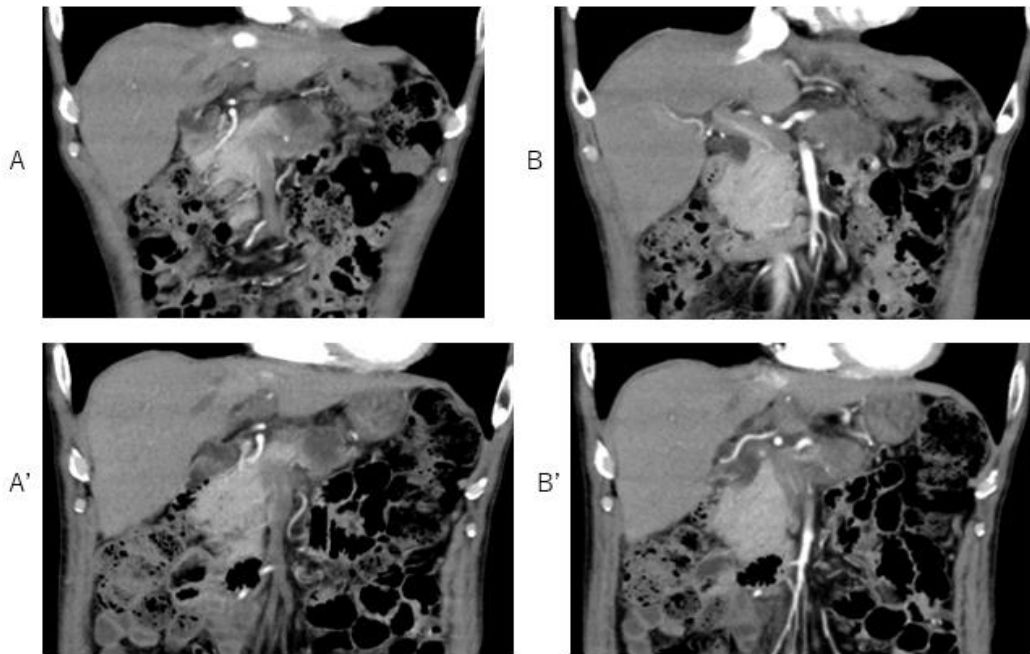
臍嚢胞と腫瘍を疑い同日造影CT



拡散強調 (A,B,C) で膵体部から尾部に軽度高吸収域を認めます。
ADC mapping (A',B',C')では同部のADC値低下を認めます。



軸位断で 膵体部から膵尾部に拡がる嚢胞を含む浸潤性腫瘍が認められる(A, B) 下段の17か月後では腫瘍の縮小が認められる(A', B')



冠状断で 膵体部から膵尾部に広がる嚢胞を含む浸潤性腫瘍が認められる (A, B)

下段の17か月後では腫瘍の縮小が認められる (A', B')

マブとニブ

- マブ：レセプター或いはリガンドに対する抗体
- ニブ：Tyrosine kinase阻害剤

Tyrosine kinase：種々のアミノ酸にATPからリン酸化を促し、タンパク合成に結び付ける

細胞分裂の際に必要
特にがん細胞の分裂の際に必要

ニボルマブ＝オプジーボの作用機序

- 免疫チェックポイント阻害剤
- 時間と共に生じるT細胞萎縮させるPD-1に対する抗体
- Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞を再活性化
- 副作用として自己免疫性心筋炎

免疫の発動・興奮と抑制

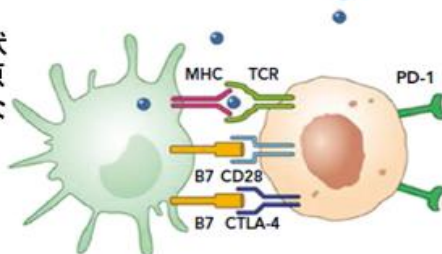
- Helper T細胞、Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞の活性化するには単なる抗原呈示だけでは不十分
- **Go-sign** が必要
抗原呈示細胞(樹状細胞) CD80/86— Helper T細胞CD28で興奮
- 興奮しすぎると自分を損傷：自己免疫疾患をきたす
- **Stop-sign**の作動
興奮の抑制機構(検問)が存在 = 免疫チェックポイント

興奮検問の抑制機構が存在 = 免疫チェックポイント

1. 抗原呈示細胞(樹状細胞) CD80/86— helper T細胞CD28で興奮 (**Go-sign**)
時間の経過とともにCTLA-4が出現しCD28ととってかわる。興奮が収まる
2. Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞
時間の経過とともにPD-1が出現 (**Stop-sign = check point**)
自己細胞や腫瘍細胞はPD-L1を出してその活動を萎えさせる

腫瘍抗原を得て樹状細胞はT cell に抗原を呈示するだけでなくCD28で**Go-sign**を出す

T細胞は正の興奮

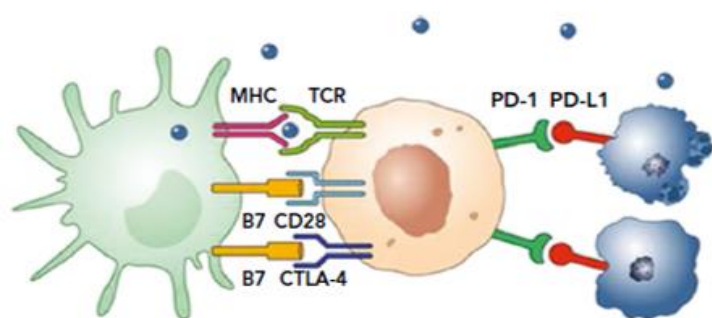


APC Inhibited T cell

時間の経過と共に**Stop-sign** T cell表面にCTLA-4やPD-1が出現

それが信号を受けると**T細胞機能は萎縮**

Effector cytotoxic (CD8, Killer) T細胞の攻撃をかわす 腫瘍側



APC Inhibited T cell

Tumour proliferation

腫瘍はPD-L1を通じてEffector cytotoxic (CD8, killer) T細胞を萎えさせるPD-1に信号を与える。

腫瘍細胞は興奮抑制機能の免疫チェックポイント(Stop-sign)利用して監視機構からの逃避を獲得

**VEGFは樹状細胞の成熟を抑制
樹状細胞の機能低下**

Effector cytotoxic (CD8, Killer)

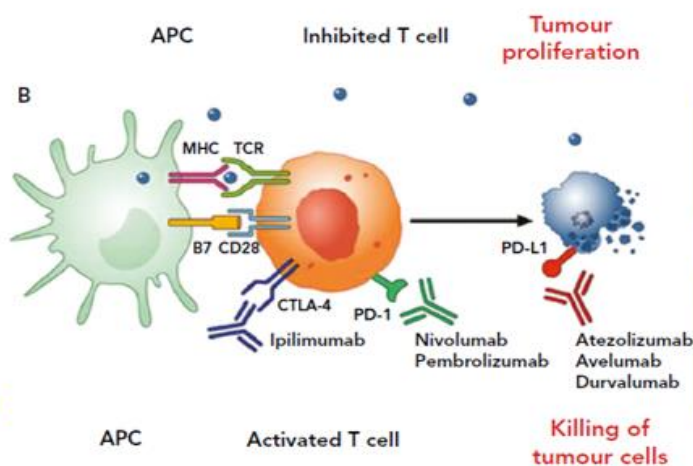
T細胞の再活性化

治療側：check point inhibitor

時間と共に
生じる
T細胞機能抑制の

CTLA-4対
する抗体(ト
レメマブ)

樹状細胞は
VEGFにより
成熟化が遅
れ機能低下
VEGF阻害
剤(ベバシズ
マブ)



時間と共に
生じる
T細胞萎縮させる

PD-1
に対する抗体
(ニボルマブ=
オプジーボ)

並びに腫瘍の
PD-L1に対する
抗体
(アテゾリズマブ
=テソントリク、
デュルバルマブ)

肝細胞癌にチェックポイント阻害剤を用いた臨床研究(ガイドライン推奨A)

- 外科切除、肝移植、局所療法、TACE非適応
- PS良好
- Child-Pugh A
- アテゾリズマブ+ベバシズマブ 或いはトレメリムマブ + デュルバルマブ
- アテゾリズマブ、デュルバルマブ：PDL1抗体
- トレメリムマブ：CTL4抗体
- ベバシズマブ：VEGF抗体

膵癌の化学療法

- MHC1を細胞表面にもっていないためcheckpoint inhibitorは奏功しない
- 治療のターゲットはDNA複製阻害剤を用いることになる

癌化学療法の種類

- DNAターゲット
DNA分離・複製阻害
DNA成分の取り込み阻害
- 免疫チェックポイント(ストップサイン)ターゲット
- 両者の組み合わせ

癌化学療法：DNAターゲット 複製・分離阻害

- DNA複製阻害
オキサリプラチン：DNA間に架橋を作成し分離障害
イリノテカン(カンプト、トポテシン)：DNA一本化阻害剤
- 細胞DNA分離阻害
ナブパクリタキセル(アブラキサン)：微小管脱重合(分裂)阻害剤
- 分離・複製阻害
エルロチニブ：チロシンキナーゼ阻害、癌細胞複製・分離に必要な
アミノ酸のATPからのリン酸化阻害

DNA(deoxynucleotide acid) RNA: Ribonucleic acid



DNA 塩基 – アデニン・グアニン・チミン・シトシン

RNA 塩基 – アデニン・グアニン・ウラシル・シトシン

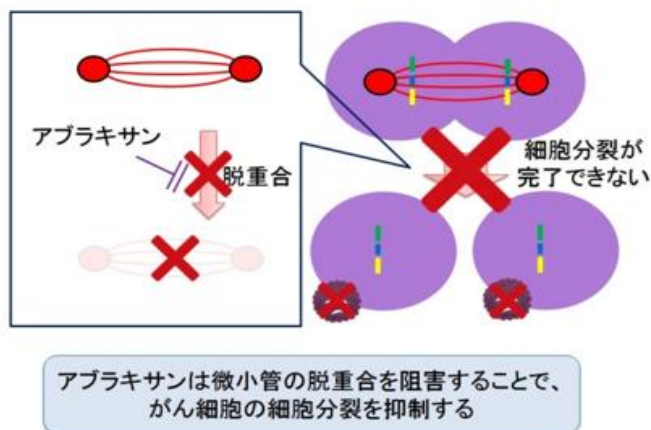
チミンは生体ではウラシルから作成

癌化学療法：DNA成分の取り込み阻害

- ・ **ゲムシタビン**：シトシン類似物質を取り込むことでDNA, RNA合成を抑制
- ・ **5FU T S 1**：ウラシル類似物質を取り込むことでDNA, RNA合成を抑制

ゲムシタビン＋ナブパクリタキセル

- ・ **ゲムシタビン**：シトシン類似物質(ゲムシタビン)を取り込むことでDNA, RNA合成を抑制 腫瘍のアポトーシスを誘導
- ・ **ナブパクリタキセル**



切除不能膵癌

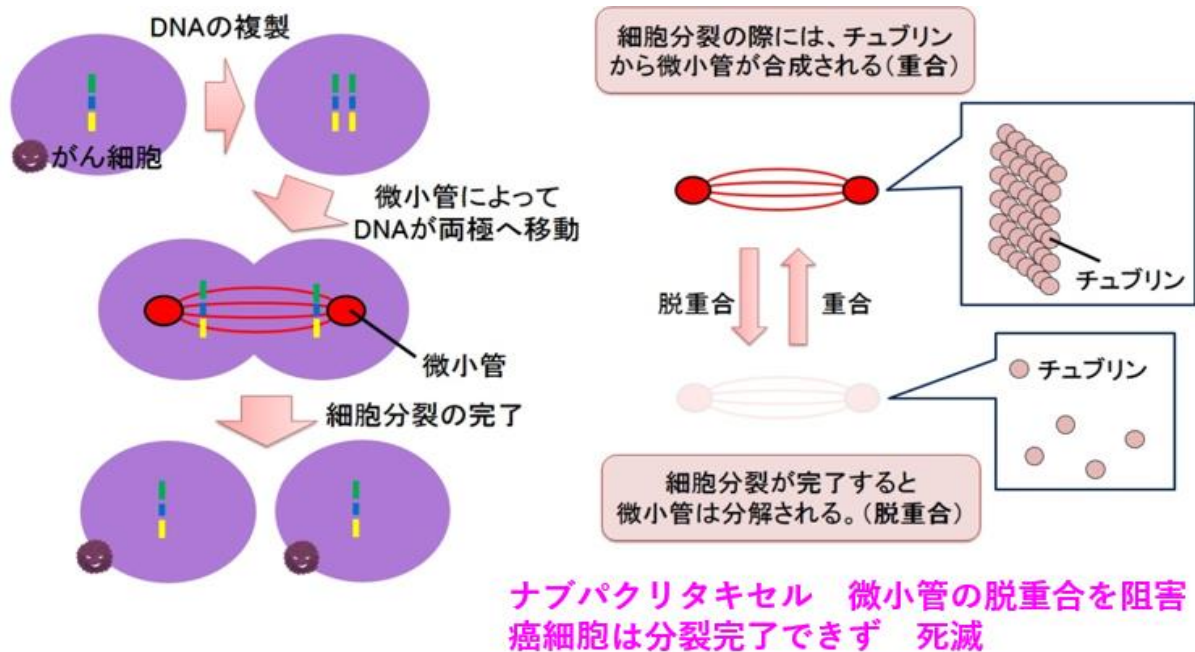
ゲムシタビン単独療法、
S1単独療法、

ゲムシタビン＋ S1療法

ゲムシタビン＋分子標的薬剤(エルロチニブ),

FOLFIRINOX(5FU＋ロイコポリン＋イリノテカン＋オキサリプラチン)

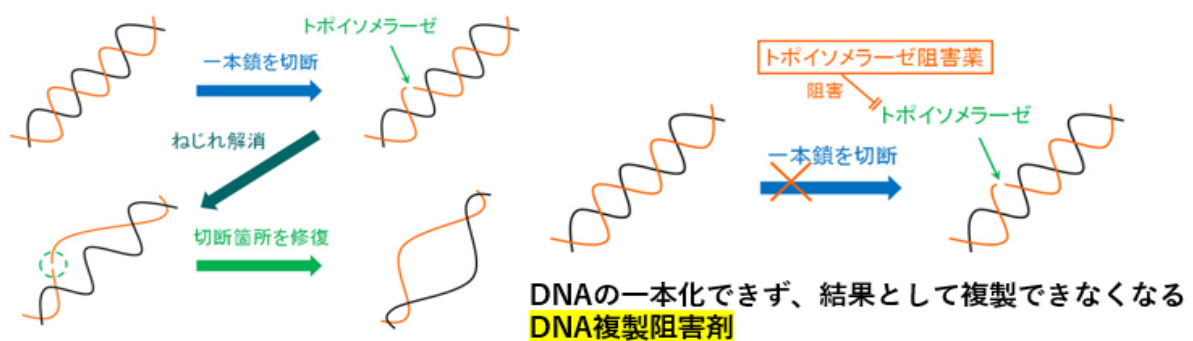
ゲムシタビン＋ ナブパクリタキセル(アブラキサン)



膀胱癌治療：オニバイト

：イリノテカンをリポソーム封入

イリノテカン（カンプト、トポテシン）
トポイソメラーゼ阻害剤



リポソーム化(リン脂質で被覆化)することで、がん細胞へ選択的に移行