

オブジーボ

70代 女性 胃癌横行結腸浸潤

・2024年1月 オブジーボ投与前造影CT



A

B

C

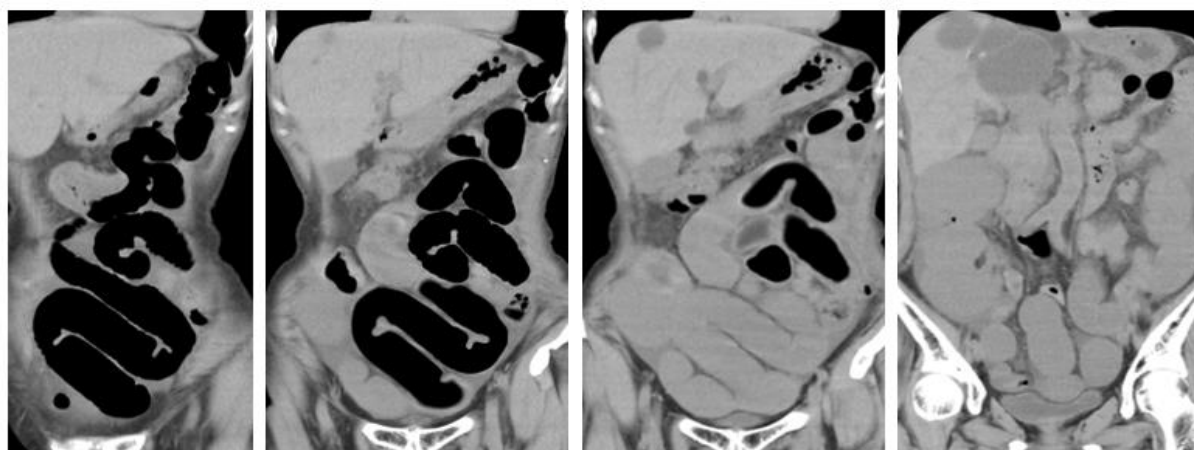


D

E

F

横行結腸は収縮し壁肥厚を伴っています。周囲にリンパ節腫大がみられます。(A-E) 不整な壁肥厚です。(E、F)



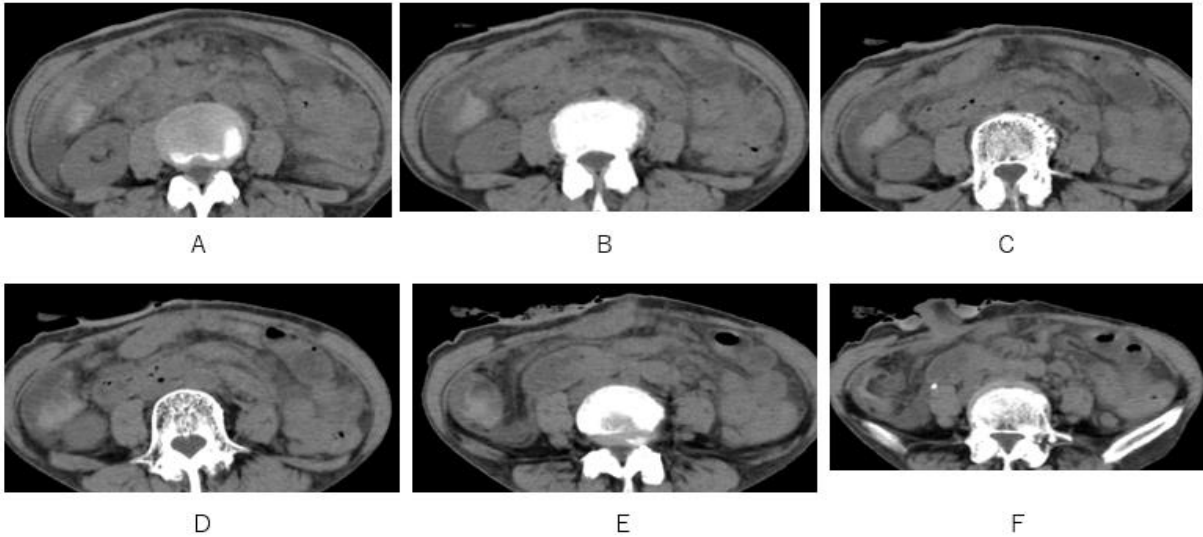
A

B

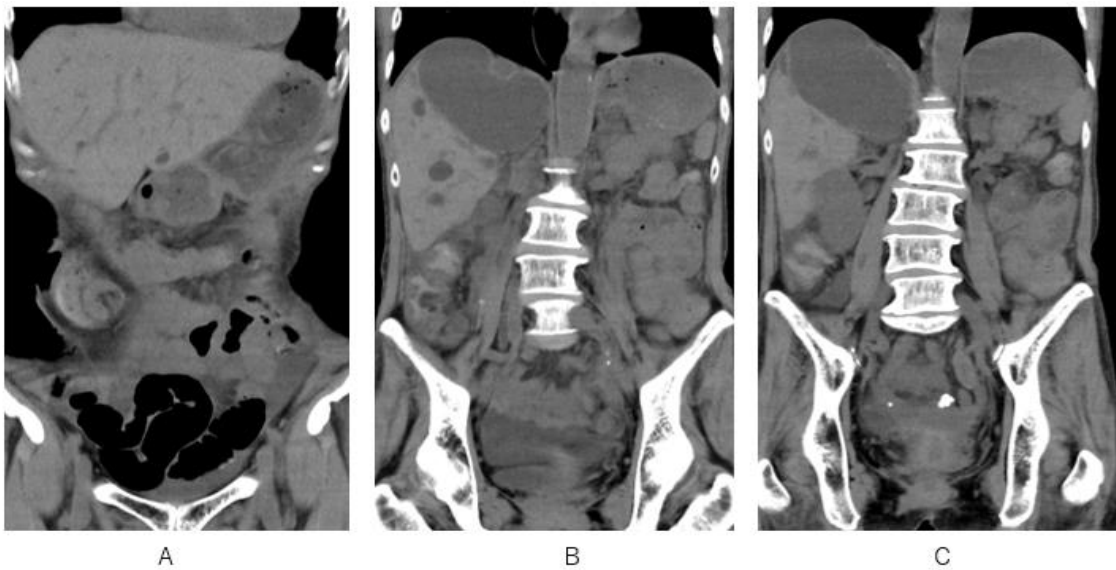
C

D

CT冠状断で胃壁の収縮肥厚、近接する横行結腸の肥厚、上行結腸の拡張がみられます。



5ヶ月後、浮腫性壁肥厚の横行結腸がみられます。人工肛門が設置されています。



5ヶ月後の冠状断で浮腫性壁肥厚を伴う横行結腸がみられます。5ヶ月前にみられた上行結腸と盲腸の拡張は軽減しています。

大腸がん

- FOLFOX(5-FU+I-LV+L-OHP) ± Bev 療法
- FOLFIRI(5-FU+I-LV+CPT-11) ± Bev 療法
- **XELOX(CapeOX) ± Bev 療法**
- セツキシマブ単剤療法
- パニツムマブ単剤療法

薬剤名	投与量	投与方法 投与期間	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	~	21
ペバシズマブ ^{※1}	7.5mg/kg	点滴静注 初回 90分 2回目 60分 3回目以降 30分	↓																
オキサリプラチン	130mg/m ²	点滴静注 2時間	↓																
カペシタビン	2.000mg/m ² /日 ^{※2}	経口 1日2回 (朝食後・夕食後)	※3 ↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

ゼローダ（カペシタビン）：ゼローダ（**消化管吸収**）→5'-DFCR（**肝臓**のカルボキシルエステラーゼにより変換）→5'-DFUR（**肝臓や腫瘍組織**に存在するシチジンデアミナーゼにより変換）→**5-FU**（**腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより変換**）**腫瘍への選択性が期待**できる。

オキサリプラチン：1970年代に日本で合成された**白金製剤**、DNA内やDNA同士に架橋を作って**DNAの複製を阻害**することでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞の自滅（アポトーシス）を誘導、**腎臓へのダメージが少ない**。

ペバシズマブ：がん細胞の**腫瘍血管**新生、増殖に必要な**VEGF (vascular endothelial growth factor)**という物質を**阻害**

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+ペ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**
- ペバシズマブ：**VEGF抗体**

オプジーボ効果例を経験

- 免疫チェックポイント阻害剤とは何か
- 免疫チェックポイントとは何か
- オプジーボの作用機序は
- Ligand とは何か：リガンド（ある受容体にとっての結合相手側の別の受容体のこと（生物学的目的を果たすために受容体に結合するペプチド））

癌発生 免疫監視機構 免疫チェックポイント

- がん発生
異形成、高分化型、中分化型、低分化型 未分化型
de novo（最初から成熟癌）
- 遺伝子レベルでどのように発生してくるのかは不詳
上記発生の違いは不詳

免疫監視機構(免疫体制)の基礎

- 顔が一人ひとり異なるように我々の細胞も人により細胞表面が異なる
- 細胞表面の顔：クラス1MHC分子(陥凹)とそれに乗るペプチド
- 細胞の表面の顔が異なると免疫細胞から攻撃される

例：細胞内にウイルスが入り込むとウイルス成分のペプチドを載せることで顔が変わり、免疫細胞(キラー細胞)により除去される。

MHC : major histocompatibility complex

体細胞共通の顔：MHC 1 (陥凹)と それに乗っているペプチド

- MHC1分子は：赤血球はMHC1分子を有さず
(輸血可能)
胎児絨毛細胞MHC1分子を有さず
(妊娠の継続)
中枢・末梢神経には発現せず

免疫(樹状)細胞にはクラス1MHC分子 (陥凹)とクラス2MHC分子(陥凹)が存在

- MHC1分子(陥凹)：癌細胞の内在抗原を載せ naïve cytotoxic T細胞へ呈示。
- MHC2分子(陥凹)：癌細胞の外在抗原(ペプチド)を載せてnaive helper T細胞に提示し、effector helper T細胞へ
- Effector helper T細胞が naïve cytotoxic T細胞に刺激を与え effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞へ
- Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞が癌細胞を消滅
- 以上が 癌攻撃の免疫システム

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)

免疫の発動・興奮と抑制

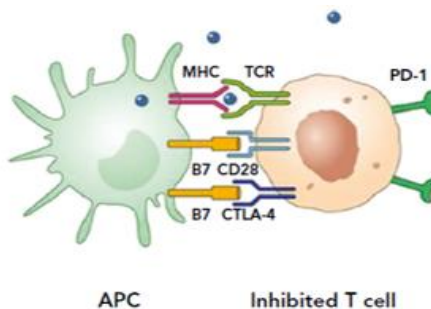
- Helper T細胞、Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞の活性化するには単なる抗原呈示だけでは不十分
- **Go-sign** が必要
抗原呈示細胞(樹状細胞) CD80/86— Helper T細胞CD28で興奮
- 興奮しすぎると自分を損傷：自己免疫疾患をきたす
- **Stop-sign**の作動
興奮の抑制機構(検問)が存在 = 免疫チェックポイント

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。

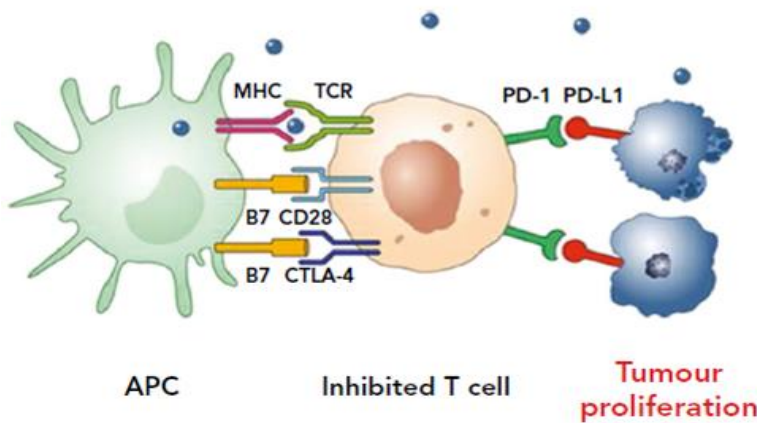
T細胞は正の興奮



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



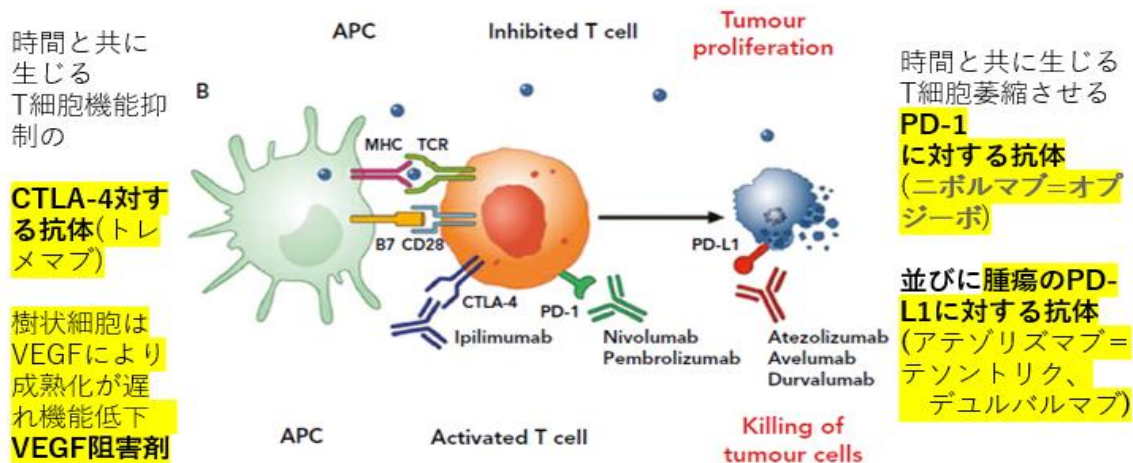
腫瘍はPD-L1を通じて
Effector cytotoxic
(CD8, killer) T細胞を
萎えさせるPD-1に信号
を与える。

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

Mechanism of Action of Checkpoint Inhibitors | Radcliffe Cardiology

Effector cytotoxic (CD8, Killer) T細胞の再活性化 治療側：check point inhibitor



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

大腸がんにはチェックポイント阻害剤は使用しないのか

English page

2024.12.6