

2017.10 No.24

産業医大通信

U O E H

産業医科大学通信

University of Occupational and
Environmental Health, Japan

学校法人 産業医科大学 広報企画室
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

TEL 093-603-1611 (代表)

<http://www.uoeh-u.ac.jp/>

2017年10月20日発行 (隔月20日発行)

- ◆大腸がんの治療
この5年における進歩
- ◆神経変性の治療への扉



Contents

- ◆大腸がんの治療
この5年における進歩

- ◆神経変性の治療への扉

新聞掲載記事のご紹介

(8/21 西日本新聞)

(9/26 毎日新聞)

報道機関で紹介された
産業医科大学 (7/25~9/30)



産業医科大学
モバイルサイト
こちらから!

<http://www.uoeh-u.ac.jp/>



大学内の風景 (上空から見た産業医科大学)

大腸がんの治療 この5年における進歩

若松病院 消化器・一般外科 診療科長 中山 善文

以前、2012年12月の「健康の広場」に「大腸がんの治療」を掲載しました。それから5年近く経過しましたので、今回、大腸がんの治療における最近の進歩の中で、重要だと思われるいくつかのポイントについてお示ししたいと思います。

まず最初に手術についてですが、大腸がんに対する手術における腹腔鏡手術の割合は毎年増加しており、2016年12月に発表された日本内視鏡外科学会のアンケート調査では、大腸がん手術全体の72.0%に腹腔鏡手術が行われていました。欧米で行われた無作為割付臨床試験（RCT）で、大腸がんに対する腹腔鏡手術が短期成績、長期成績ともに許容できる結果であることが反映されているものと思われます。また、我が国のRCTでは、日本臨床腫瘍グループ（JCOG）の「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」（JCOG0404試験）が行われました。主要評価項目の全生存期間（OS）では、開腹手術に対する腹腔鏡手術の非劣勢は証明されませんでした（ $p=0.0732$ ）が、3年OSは開腹群が95.8%、腹腔鏡手術群が96.0%で、5年OSは開腹群が90.4%、腹腔鏡手術群が91.8%でした。成績が良好すぎたことによるイベント不足のため非劣勢を証明できなかった可能性が指摘されています。いずれにしても、大腸がんに対する腹腔鏡手術は一般的に行われるようになっていきます。現在では、NCD（National Clinical Database）によれば、日本における大腸がん手術症例のおよそ6割で腹腔鏡手術が行われています。安全に腹腔鏡手術を行うために使用するデバイスが進歩していることも、手術の普及の一因になっているものと思われます。

次に、化学療法の進歩についてですが、大腸がん治療ガイドラインが更新されるたびに、新規抗がん剤の使用が追加されています。切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法のアルゴリズムでは、大腸癌治療ガイドライン2014年版からは、強力な治療が適応となる患者さんとならない患者さんに分けて記載されています。これは欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインに近い分け方で



す。この分類によって、患者さんの状況を考慮した最適な化学療法を選択することができるようになります。2014年版からは新たにFOLFOXIRIが一次治療に追加され、レゴラフェニブが三次治療以降で追加されています。FOLFOXIRIは大腸がんの化学療法の主役であるFOLFOXとFOLFIRIを融合させた非常に強力なレジメです。レゴラフェニブは腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移に関わる酵素であるチロシンキナーゼの阻害剤で、血管新生、腫瘍形成、腫瘍微小環境に関わるいくつかのチロシンキナーゼを阻害する作用があります。更に2016年版からは新たにTAS-102が三次治療以降で追加されています。TAS-102は経口抗がん剤で、トリフルリジンとチピラシル塩酸塩の合剤です。トリフルリジンはDNA内に取り込まれ、がん細胞のDNA阻害作用をおこし、がん細胞を細胞死に導きます。チピラシル塩酸塩はこの作用を強めるはたらきがあります。その後、まだガイドラインには掲載されていませんが、ラムシルマブとアフリベルセプト ベータが進行再発大腸がんの治療に使用できるようになっています。ラムシルマブは血管内皮増殖因子（VEGF）の受容体であるVEGFR-2を標的とした血管新生阻薬で、VEGFR-2に特異的に結合する完全ヒト型抗VEGFR-2モノクローナル抗体です。ラムシルマブがVEGFR-2に結合すると



活性型リガンド（VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D）との相互作用が阻害されます。その結果、ラムシルマブはVEGFR-2のリガンド刺激による活性化を阻害し、リガンド誘導性の細胞内シグナル伝達分子の活性化、細胞増殖およびヒト内皮細胞の遊走を阻害することができます。一方、アフリベルセプトベータはVEGF阻害剤です。VEGF-Aに高親和性で結合する可溶性デコイ受容体で、他のVEGFファミリーであるPlGFおよびVEGF-Bにも結合し、VEGF受容体シグナルによる腫瘍血管の内皮細胞増殖、血管新生、血管透過性亢進を阻害する作用があります。切除不能進行再発大腸がんの生存期間中央値（MST：median survival time）は2010年では約24ヵ月程度でありましたが、その後、いくつかの薬剤が使用できるようになったことにより、最近のMSTは約30ヵ月を超えるまで延長してきています。化学療法の進歩により、MST延長以外にも、conversion therapyを行うことで治癒に至るケースが増えることが期待されます。

最後に、再発リスクの予測についてですが、複

数の遺伝子発現プロファイルを用いることにより、再発リスクの予測を行うmulti-gene assayが作製されています。multi-gene assayの代表的なものとしては、Oncotype DX[®] Colon Cancer AssayとColoPrint[®]が製品化されています。Oncotype DX[®] Colon Cancer Assayは12個の遺伝子の発現量を用いて再発スコア（RS；recurrence score）を計算し、RSの値によって予後予測を行う方法です。RSは0-100で、RS \leq 29が低リスク、30 \leq RS \leq 40が中リスク、41 \leq RSが高リスクと定義されます。また、ColoPrint[®]は18個の遺伝子の発現量を用いて再発リスクを低リスクと高リスクに分類することができます。リスクを予測することで、フォローや治療法の個別化、最適化が期待できると思います。

最近の大腸がんの治療について解説いたしましたが、今後もさらに、内視鏡治療や腹腔鏡手術の技術革新、新規薬剤による化学療法の進歩などが大いに期待されると思います。



神経変性の治療への扉

神経内科学 教授 足立 弘明

1 はじめに

神経が変性する病気というと、神経学領域以外の先生方や一般の方には難しくわかりにくい病気という印象があるかと思います。よく知られている病気には、筋力が落ちる筋萎縮性側索硬化症、動作が遅く鈍くなるパーキンソン病、運動がうまくできずにふらついてしまう脊髄小脳変性症や認知症を起こすアルツハイマー型認知症などがあります。このような病気では、神経組織の機能に破綻が起こって、次第にそれぞれの病気のターゲットとなる神経細胞が死んで消えていきます。神経変性疾患にはまだその進行を止める病態抑止治療が認められている病気はありませんでした（図1）。神経学領域では、自己免疫性神経筋疾患に対する免疫抑制療法、てんかん、パーキンソン病、頭痛などに対する症状を軽くする対症療法など、有効な治療法が次々と開発され発展してきておりますが、神経変性疾患を何とかしないとけないという思いが神経内科医の頭には常にあります。

最近、このような神経変性疾患の中の遺伝性の病気の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する病態抑止治療が静かに承認され、臨床で用いられるようになりました。これは、特に目立って報道され

ることはなく、いくつかの新薬と同様に淡々と承認が報道されたのですが、神経変性疾患の病態抑止治療としては世界で初めてのものであり、重要な出来事でありました。この稿では、この病気の特徴や治療法の開発の経緯、今後の展望について説明させていただきたいと思います。

2 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）について

SBMAは、よく知られている筋萎縮性側索硬化症と同様な、運動ニューロン疾患と呼ばれる筋肉が痩せて筋力が落ちていく一群の病気に属しています。この病気は男性のみが発症し、女性は通常無症状で、頻度は人口10万人あたり1～2人と推定されています。主な症状は全身の筋力低下・筋萎縮と独特な鼻声、嚥下障害で、筋力低下は30～60才頃から始まります。病理学的には脊髄前角細胞や顔面神経核、舌下神経核などの運動神経が選択的に死滅していきます。運動機能の低下はゆっくり進行し、嚥下障害に起因する呼吸器感染がしばしば死因となります。

SBMAの原因となる遺伝子の異常は、アンドロゲン受容体遺伝子内のCAGという3つの繰り返し配列が異常に伸長していることです。SBMAと同様にCAGの異常伸長を原因とする病気として、ハンチントン病やいくつかの脊髄小脳変性症が知られており、これらの病気は遺伝子配列のCAGがアミノ酸であるグルタミンに翻訳されることから、ポリグルタミン病とも呼ばれています。ポリグルタミン病では各疾患で特定の神経組織が変性しますが、原因遺伝子のCAGリピートが蛋白質に翻訳され、異常伸長したポリグルタミン鎖になることで、この変異蛋白質が新たな毒性を獲得して病気を起こすとされています。

3 動物モデルでの治療法の開発

私が所属していた研究グループで、病的なアンドロゲン受容体遺伝子を染色体に挿入したSBMAのモデルマウスを作成しました。すると、SBMA患者さんと同様に雄に顕著な筋力低下などの表現

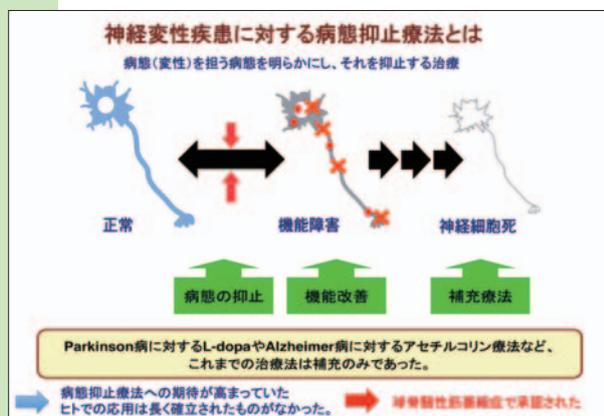


図1 病態抑止療法の概念図

神経変性疾患の治療法は、病態に基づいた方法により病気の進行を抑える病態抑止療法と神経症状を改善させる補充療法に大きく分けることができる。病態抑止療法では、治療によって病気の進行を抑制したり、遅延させたりすることができる。一方、補充療法はパーキンソン病に対するlevodopaのように神経症状を一時的に改善させるが、これのみでは進行を食い止めることはできず、症状は次第に進行する。



型を認めたため、雄のモデルマウスに去勢術を施行したり、抗アンドロゲン療法剤であるLHRHアナログ（リュープロレリン酢酸塩）を投与すると、血中アンドロゲン濃度は測定感度以下に下がり、治療されたモデルマウスは運動機能障害が軽微なままに留まりました。逆に、雌のモデルマウスに男性ホルモンを投与すると、運動機能障害は雄のように著しく重症化しました。これらの実験によって、アンドロゲン分泌量を減少させることで、異常なアンドロゲン受容体の毒性が軽減され、治療できる可能性が示されました。

4 臨床応用への展開

次に、実際のSBMA患者さんに対するリュープロレリン酢酸塩のプラセボ対照比較試験を実施しました。ここから承認までが長い道のりになったのですが、リュープロレリン酢酸塩投与の第Ⅱ相試験と多施設共同医師主導治験が行われました。二重盲検試験の結果、主要評価項目である咽頭部バリウム残留率については有意な変化を認めませんでしたが、罹病期間の短い被験者群では有意な嚥下機能の改善を認め、罹病期間が比較的短い患者さんでは、本治療法が疾病の発症メカニズムを抑えている可能性が示唆されました。この結果では、まだ承認は得られず、罹病期間の短い被験者

群で再度の多施設共同医師主導治験が行われ、長期の審議の結果、本年8月の承認に至りました（図2）。

5 今後の課題

SBMAに対するリュープロレリン酢酸塩が神経変性の進行を止める病態抑止療法のさきがけとなりましたが、1998年にモデル動物の実験を始めて本年の承認まで、約20年の経過を要しました。これは、SBMAの症状の進行が緩徐である特殊性が影響しています。新しい治療法をヒトへ応用するには、臨床神経学的、生物統計学的、分子生物学的に、多方面からの検討を加えてデザインされた臨床試験を成功させることが必要です。現在は、認知症やパーキンソン病などの他の神経変性疾患でも病気の進行を止める治療の開発にチャレンジする時代になっています（図3）。筋萎縮性側索硬化症でも、モデルマウスによく効いた治療法に、遺伝性筋萎縮性側索硬化症の病態抑止療法の期待がかかっています。今後も、使用可能な動物モデルがある場合はこれらを用いて、ない場合は適切なモデル動物を作製して治療法をスクリーニングし、よく検討された臨床試験を実施することで、神経変性疾患の病態抑止療法の開発につながることを期待しています。

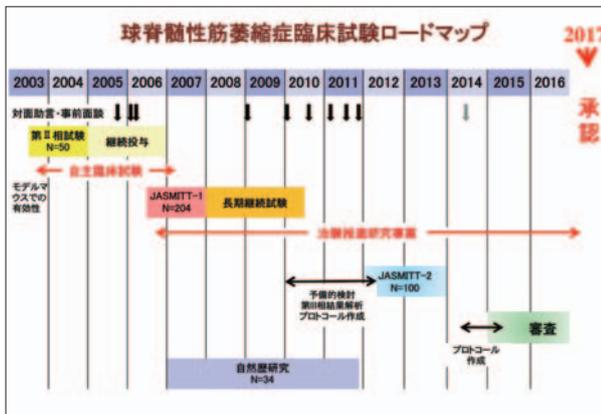


図2 球脊髄性筋萎縮症に対する臨床試験のロードマップ

1998年にモデル動物の実験を始めて本年の承認まで、約20年の経過を要している。この間に全国の多くの医師、医療スタッフが関わった。多施設共同医師主導治験は、JASMITTと名付けられた。

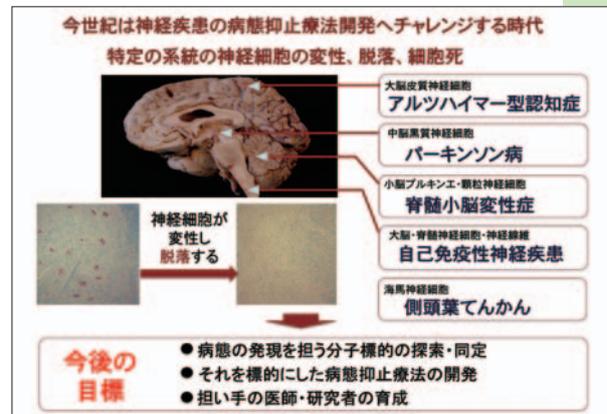


図3 神経変性疾患の病態抑止療法の開発への期待

今世紀は、神経変性疾患の病態の発現を担う分子標的を探索・同定し、それを標的にした病態抑止療法の開発にチャレンジする時代です。それを担う医師・研究者を育成することが必要です。

平成29年8月21日（月） 西日本新聞 朝刊 25面 （医療面）

警察官、消防士、自衛隊員…
大規模災害現場での援助者の心構えは？
産業医科大で講習会

産業医科大学
産業保健管理学 堀江 正知
精神保健学 廣 尚典

記事掲載許諾期限切れのため、記事を削除しています。

平成29年9月26日（火） 毎日新聞 朝刊 22面 （地域面）

医療の疑問にやさしく答える患者塾
最期の医療<上>

第1外科学 平田 敬治

記事掲載許諾期限切れのため、記事を削除しています。

報道機関で紹介された産業医科大学

本学ホームページにも最新情報を掲載しています。「産業医大 報道」で検索してください。(TOP→報道機関への出演・掲載)

〈平成29年7月25日(火)～9月30日(土)〉 (広告、開催案内等の記事除く)

日時	媒体名	内容	所属	氏名
7月25日(火)	中国新聞 S E L E C T	受動喫煙対策よども議論 専門家「『反対』は殺人行為」	健康開発科学	大和 浩
8月6日(日)	読売新聞	病院の実力 食道がん	産業医科大学病院	
8月9日(水)	読売新聞	病院の実力 九州・山口編 食道がん	産業医科大学病院	
8月11日(金)	毎日新聞	学びシティ！北九州2017 「魅力ある大学づくり」10大学が意見を交換	産業医科大学	
8月12日(土) 11:25～11:40	KBCテレビ 「とっっても健康らんど」	不摂生で激痛が！ 尿路結石症	泌尿器科学	藤本 直浩
8月21日(月)	西日本新聞	警察官、消防士、自衛隊員… 大規模災害現場での援助者の心構えは？ 産業医科大で講習会	産業医科大学	
			産業保健管理学	堀江 正知
			精神保健学	廣 尚典
8月24日(木)	東奥日報	寄稿 ヒアリの台湾事情と県内対応 繁殖防止策の普及重要	非常勤講師 (免疫学・寄生虫学)	荻野 和正
8月25日(金)	毎日新聞	ダイガク走る 学生、教員地域と共に 産業医科大の受動喫煙防止 「全国の手本に」対策徹底	健康開発科学	大和 浩
8月30日発行	AERA MOOK 就職力で選ぶ 大学2018	地域別実就職率、国家試験合格ランキングとして	産業医科大学	
8月30日(水) 5:25～8:00	TBSテレビ 「あさチャン！」	東京都の受動喫煙防止条例施行関連ニュース内 で、三次喫煙についての説明および実験映像提 供者としての紹介	健康開発科学	大和 浩
8月31日号	週刊文春	ライバルが認める「がん手術の達人」 保存版リスト68人 肺がん編	呼吸器・胸部外科	田中 文啓
				今西 直子
9月5日(火)	西日本新聞	アスベスト(石綿)によるがん「中皮腫」の 国際研究チームとしての紹介	産業医科大学	
	日本経済新聞			
	毎日新聞			
9月21日号 (菊咲月増大号)	週刊新潮	「“股関節唇”損傷が尾を引きレディー・ガガ落 涙休業」記事内でのコメント	若松病院 整形外科	内田 宗志
9月26日(火)	毎日新聞	医療の疑問にやさしく答える患者塾 最期の医療<上>	第1外科学	平田 敬治
9月30日発行	週刊朝日MOOK 「医学部に入る2018」	「九州“真”の実力 福岡に集まる私大」の中 での紹介	産業医科大学	
			学長	東 敏昭

本誌にかかるとご意見等につきましては、uoehtnews@mbox.pub.uoeh-u.ac.jp までお寄せください。
「産業医大通信」は産業医科大学 web サイトでもご覧いただくことができます。
次号は2017年12月発行予定です。(本誌の記事・写真などの無断転載を禁じます。)