

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

1. 医療と関連法規
2. 臨床試験とEBM
3. **がんの分子生物学と薬物療法**
4. 肺腫瘍総論
5. 肺癌の診断
6. 肺癌の治療
7. 縦隔疾患
8. 胸膜疾患
9. 救急疾患

10. 実践編



産業医科大学第2外科・田中文啓

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

・ **がんの分子生物学と薬物治療**

- 1, **がんの分子生物学**
 - がんとは
 - ゲノムとその異常
 - がん免疫とその異常

- 2, **がんの特徴と薬物療法**
 - **抗癌化学療法と標的療法**
 - キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
 - 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
106A36改

48歳の女性。1か月前からの全身倦怠感を主訴に来院した。42歳時に右乳癌(エストロゲン受容体陰性/HER2陰性)の治療を受けている。精査にて乳癌の多発肺および肝転移と診断された、治療として適切なものはどれか。

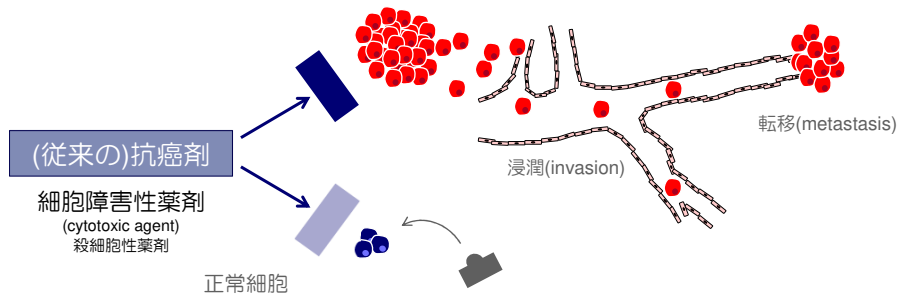
- a. 肝切除術
- b. 放射線治療
- c. ホルモン療法
- d. 全身化学療法
- e. 分子標的薬(トラスツズマブ)の投与

“がん”の薬物療法

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”
(autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

悪性
(malignant)



“がん”の薬物療法

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

悪性

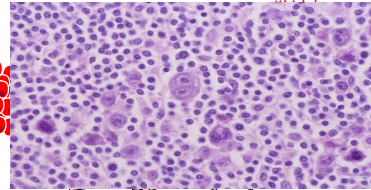
悪性リンパ腫など
(malignant lymphoma)

シクロホスファミド
Cyclophosphamide
(エンドキサン)

(従来の)抗癌剤

細胞障害性薬剤
(cytotoxic agent)
殺細胞性薬剤

正常細胞



転移 (metastasis)



毒ガス
Nitrogen mustard

“がん”の薬物療法

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (autonomic growth) (invasion • metastasis)

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖

腫瘍(新生物)
(tumor, neoplasm)

標的薬剤
(targeted/targeting agent)

“がん”の特徴(hallmarks)

転移 (metastasis)

浸潤 (invasion)

(従来の)抗癌剤

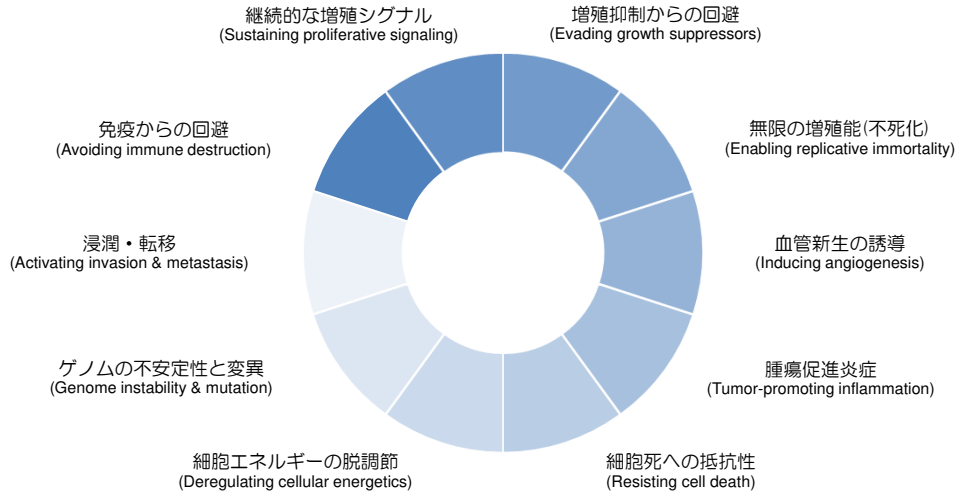
細胞障害性薬剤
(cytotoxic agent)
殺細胞性薬剤

正常細胞

(強い)副作用

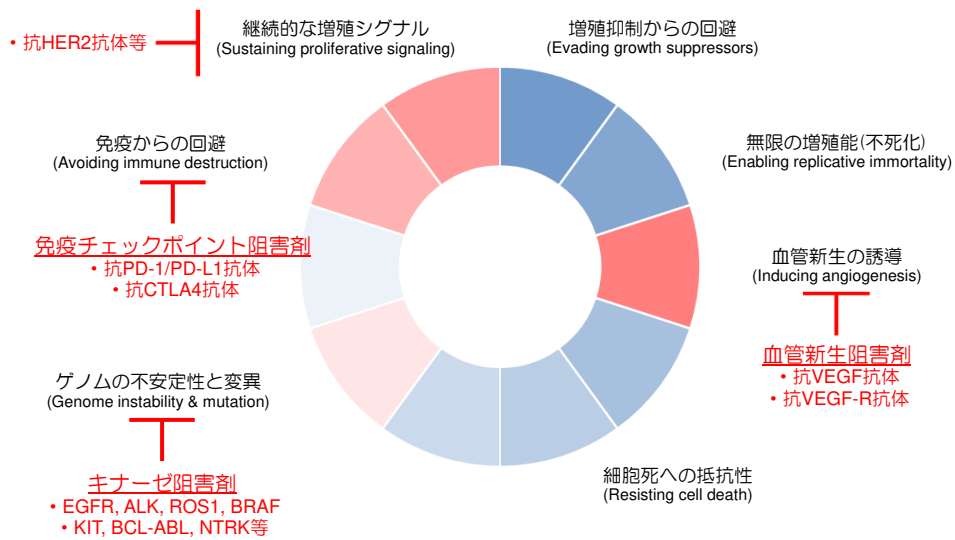
(白)血球減少
脱毛
粘膜障害

“がん”の特徴と標的治療



Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

“がん”の特徴と標的治療



Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

国試問題
106A36改

48歳の女性。1か月前からの全身倦怠感を主訴に来院した。42歳時に右乳癌(エストロゲン受容体陰性/HER2陰性)の治療を受けている。精査にて乳癌の多発肺および肝転移と診断された、治療として適切なものはどれか。

- a. 肝切除術
- b. 放射線治療
- c. ホルモン療法
- d. 全身化学療法
- e. 分子標的薬(トラスツズマブ)の投与

産業医科大学5回生病院実習講義

－ 国試からみた呼吸器外科病院実習 －

・ がんの分子生物学と薬物治療

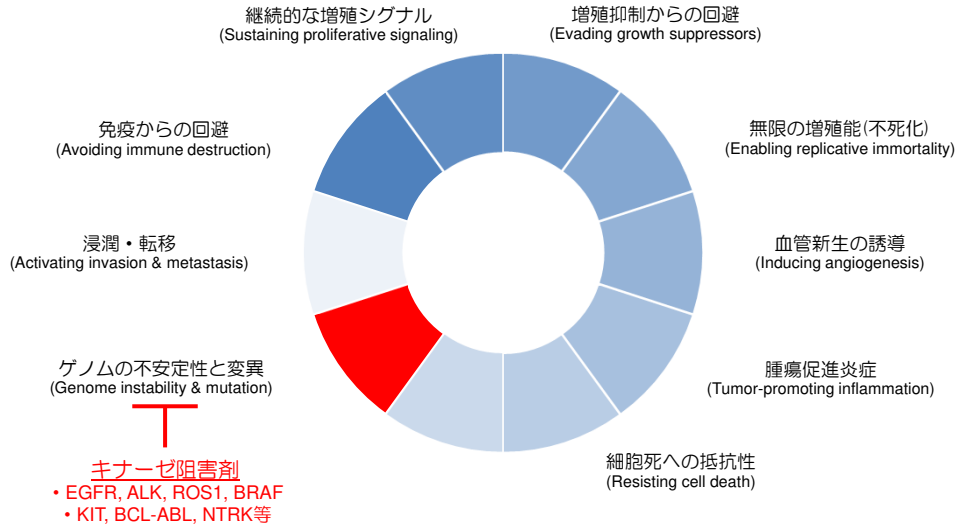
1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 抗癌化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

“がん”の特徴と標的治療

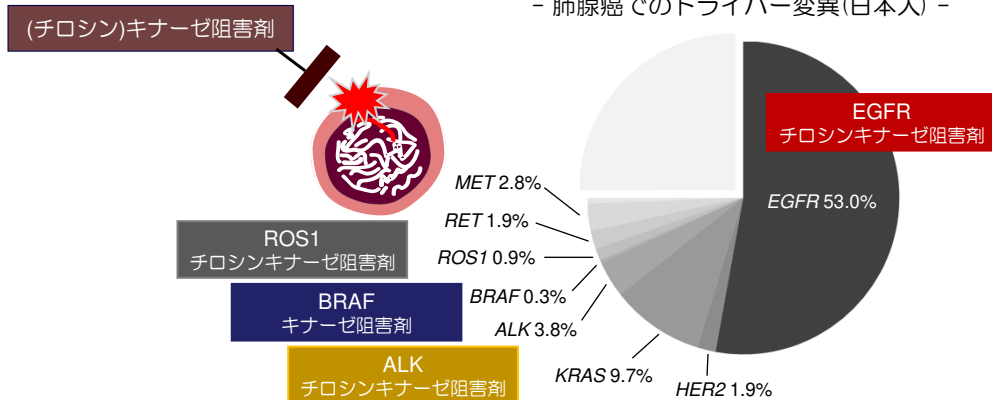


Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

肺癌での”ドライバー変異”と阻害剤

“**自律性増殖**を示し、**浸潤・転移**を起こす細胞(集団)”
 (invasion・metastasis)

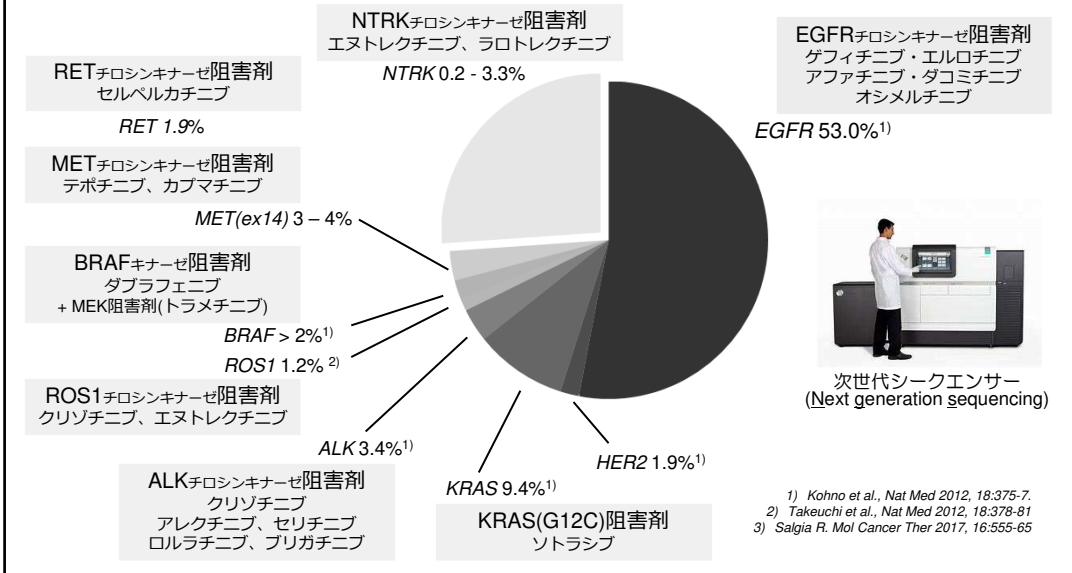
- 肺腺癌でのドライバー変異(日本人) -



Sunami K, et al. J Thorac Oncol 2016; 11: 203-12

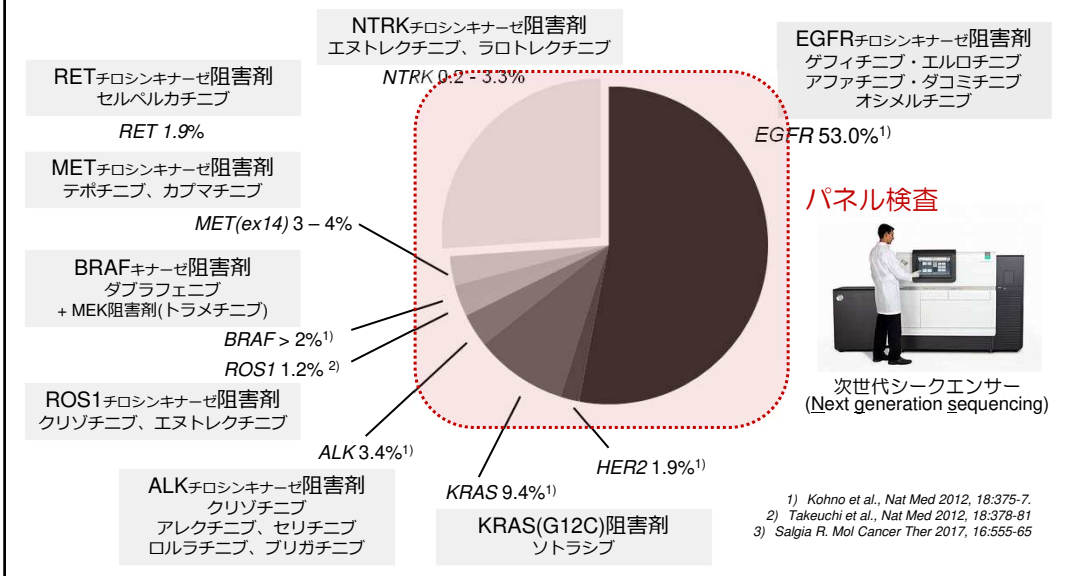
肺癌での”ドライバー変異”と阻害剤

- 日本人の肺腺癌におけるドライバー変異 -



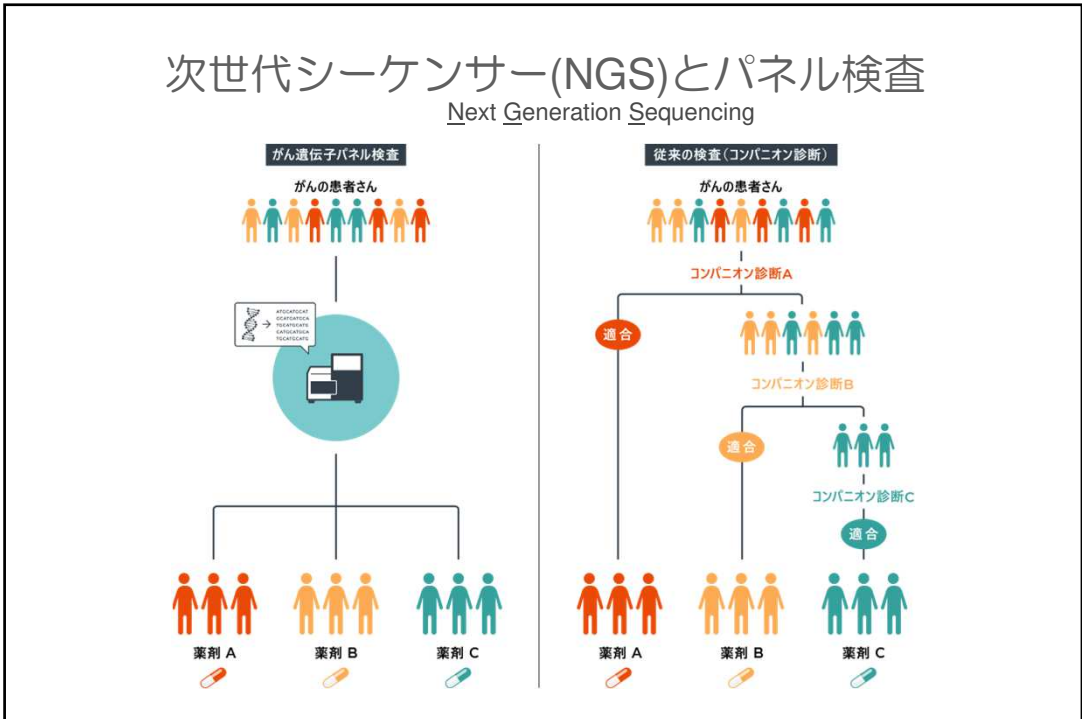
肺癌での”ドライバー変異”と阻害剤

- 日本人の肺腺癌におけるドライバー変異 -



次世代シーケンサー(NGS)とパネル検査

Next Generation Sequencing



次世代シーケンサー(NGS)とパネル検査

Next Generation Sequencing

This section illustrates the integration of NGS panel testing with bioinformatics platforms:

- がん遺伝子パネル検査 (Cancer Genetic Panel Testing):** Same as the first diagram, showing a group of cancer patients being tested and receiving drugs (薬剤 A, B, C) based on the results.
- ONCOMINE® OncoPrint Platform:** A bioinformatics platform that processes NGS data through four stages:
 - Data:** Publication of genomic data.
 - Expert Curation:** Databases are reviewed and each sample is annotated and mapped to the reference genome.
 - The Compendium Ontology:** Multi-treated samples are identified and mapped to the reference genome.
 - Standardized Analysis:** Leveraging the Compendium Ontology, the data is analyzed and mapped to a common database.
 The final output is accessible via a **User Interface**.
- FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (FoundationOne® CDx Cancer Genome Profile):** A comprehensive NGS test that provides a detailed genomic profile for cancer patients.
- OncoGuide™ NCC オンコパネル システム (OncoGuide™ NCC Oncopanel System):** A system that provides personalized treatment recommendations based on the genomic profile.
 - 様々な固形がん患者に対する最適な治療方針決定のための情報提供
 - 最新治療薬の臨床試験の適格性評価
 - 最新チェックポイント阻害薬による治療効果の予測
 - 最新予後に係る情報の人々
 - 最新がん研究の臨床応用

次世代シーケンサー(NGS)とパネル検査

WBS 30th

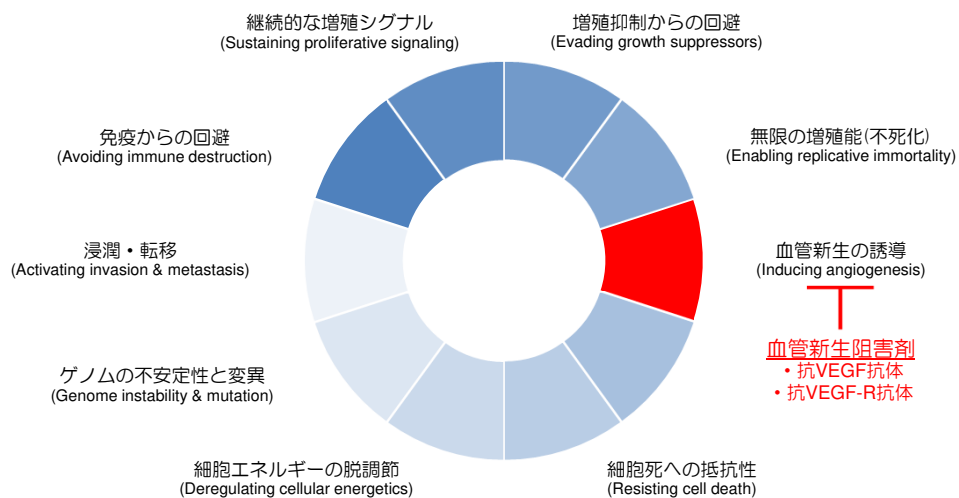
効く抗がん剤を探す
最新「がんゲノム医療」

遺伝子変異

がんゲノム医療
遺伝子異常に合わせた薬を選ぶ

© TV TOKYO

“がん”の特徴と標的治療



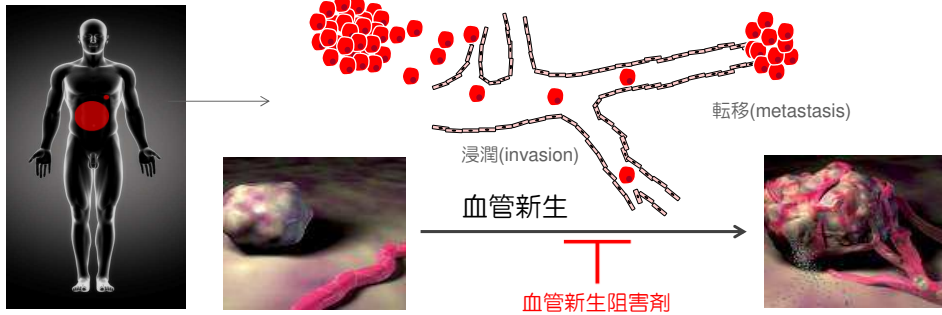
Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

血管新生と阻害剤

“自律性増殖を示し、浸潤・転移を起こす細胞(集団)”

他からのコントロールを失った
無秩序な細胞増殖
腫瘍(新生物)

悪性

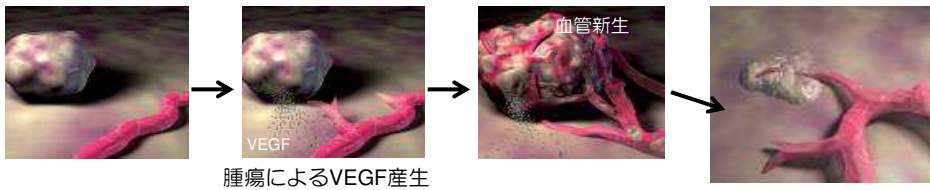


血管新生と抗VEGF(-R)阻害剤

• “がん”の増殖には血管新生(VEGF=促進因子)が必要

Vascular Endothelial Growth Factor
(血管内皮細胞増殖因子)

腫瘍縮小(“兵糧攻め”)



VEGF阻害剤 → 血管新生阻害
(抗VEGF抗体・抗VEGF受容体抗体)

肺がんに対する血管新生阻害剤

VEGF(血管内皮増殖因子)

抗VEGF抗体
抗VEGFR-R2抗体

ヘバシマブ(アバスタチン)
ラムシルマブ(サイラムザ)

- 国試からみた呼吸器外科病院実習 -

• がんの分子生物学と薬物治療

1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 抗癌化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
114F27

リンパ球の抑制シグナルに関し、現在、治療標的となっている分子はどれか。2つ選べ。

- a. CD8
- b. CD28
- c. TLR(Toll-like receptor)-4
- d. PD(programmed cell death)-1
- e. CTLA(cytotoxic T lymphocyte-associated molecule)-4

国試問題
115A4

切除不能の悪性黒色腫に使用される抗体薬の標的抗原はどれか。

- a. IL-17
- b. EGF受容体
- c. IL-6受容体
- d. PD(programmed cell death) - 1
- e. VEGF(vascular endothelial growth factor)



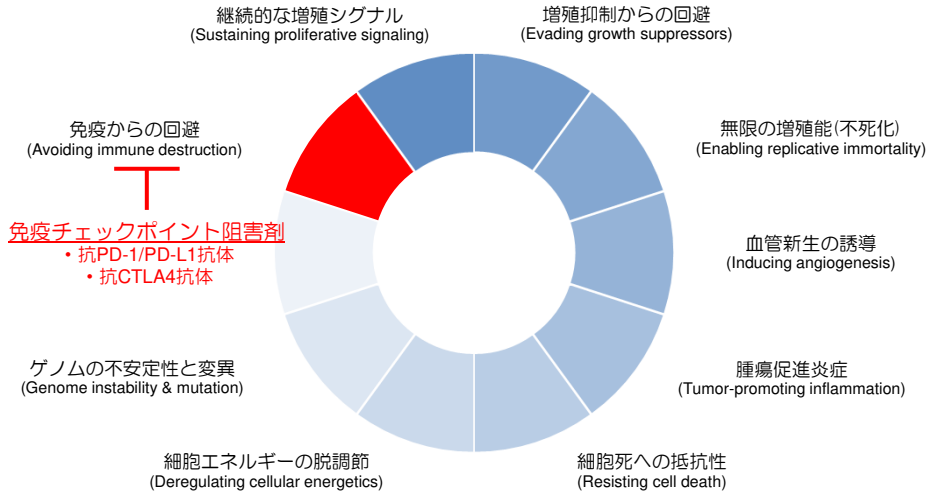
国試問題
116A35

52歳の男性。全身倦怠感を主訴に来院した。6週間前に進行肺腺癌と診断され、3週間前に免疫チェックポイント阻害薬による初回治療を受けた。全身倦怠感が出現したため受診した。(中略)

血液所見：赤血球320万、Hb 12.0g/dL, Ht 38%。血液生化学所見：血糖 104mg/dL, FT 4 1.8ng/dL(基準0.8-2.2), コルチゾール 0.1ug/dL(基準5.2-12.6)であった。胸部エックス線写真で原発巣の縮小を認める。治療として適切なのはどれか。

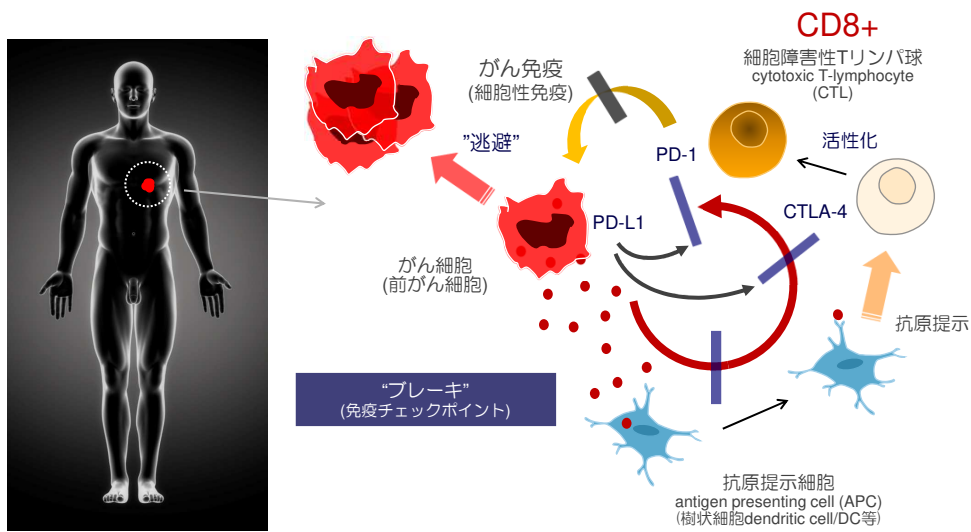
- a. 赤血球輸血
- b. インスリン投与
- c. 殺細胞性抗癌剤投与
- d. 甲状腺ホルモン投与
- e. 副腎皮質ステロイド投与

“がん”の特徴と標的治療

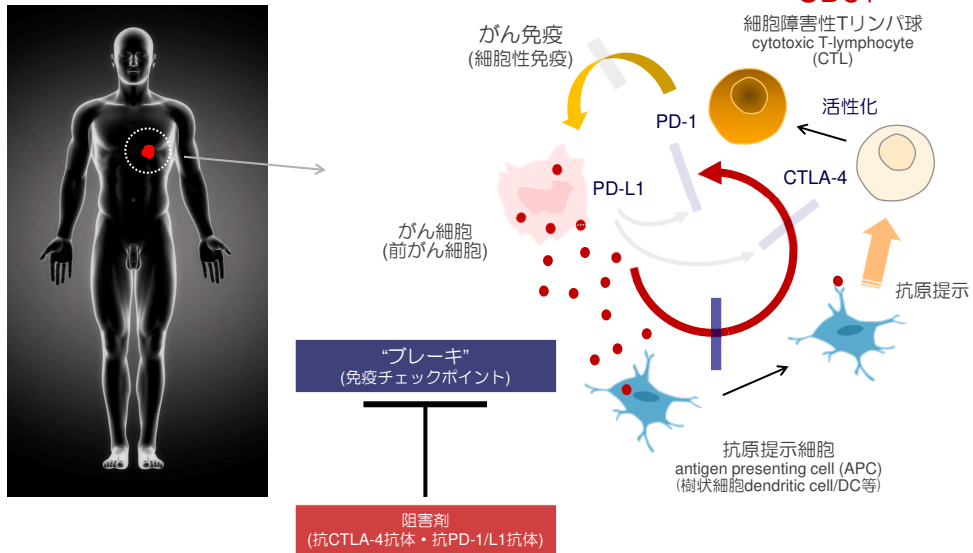


Hanahan D & Weinberg RA. Cell 144(5):646-674, 2011

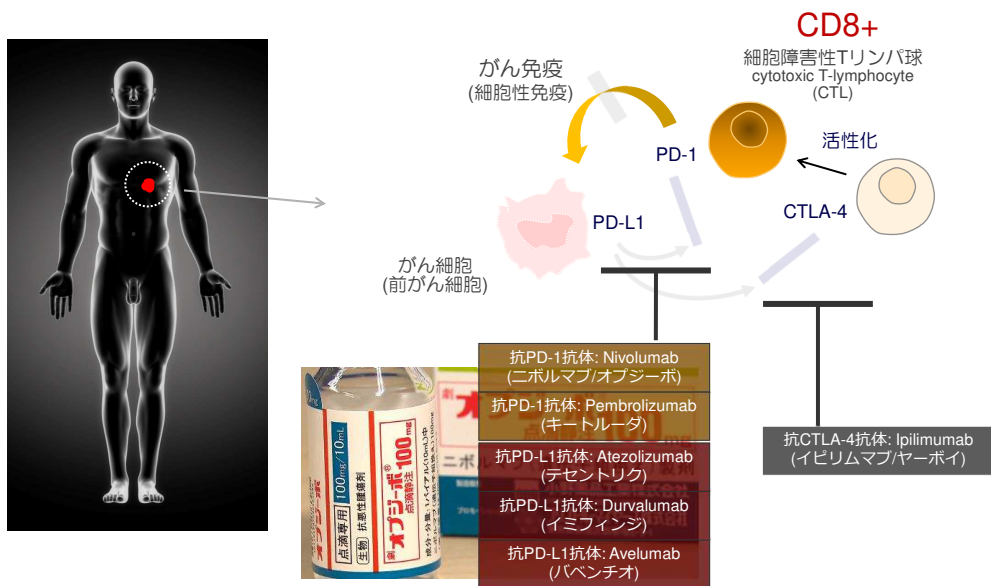
免疫チェックポイントと阻害剤



免疫チェックポイントと阻害剤



免疫チェックポイントと阻害剤



国試問題
114F27

リンパ球の抑制シグナルに関し、現在、治療標的となっている分子はどれか。2つ選べ。

- a. CD8
- b. CD28
- c. TLR(Toll-like receptor)-4
- d. PD(programmed cell death)-1
- e. CTLA(cytotoxic T lymphocyte-associated molecule)-4

免疫チェックポイントと阻害剤
- 日本での承認状況(2021年08月時点) -

	抗CTLA-4抗体			抗PD-1抗体		抗PD-L1抗体	
	イビリムマブ	ニボルマブ	ヘムプロリズマブ	アテゾリズマブ	テウルバルマブ	アベルマブ	
悪性黒色腫	○	○	○				
腎細胞癌	○	○	○			○	
尿路上皮癌			○			○	
非小細胞癌	○	○	○	○	○		
小細胞癌				○	○		
悪性胸膜中皮腫	○	○					
頭頸部癌		○	○				
食道癌 ¹⁾		○	○				
胃癌		○					
結腸・直腸癌 ²⁾	○	○	○				
肝細胞癌				○			
乳癌 ³⁾			○	○			
ホジキンリンパ腫		○	○				
メルケル細胞癌						○	
MSI-Hの固形癌			○				

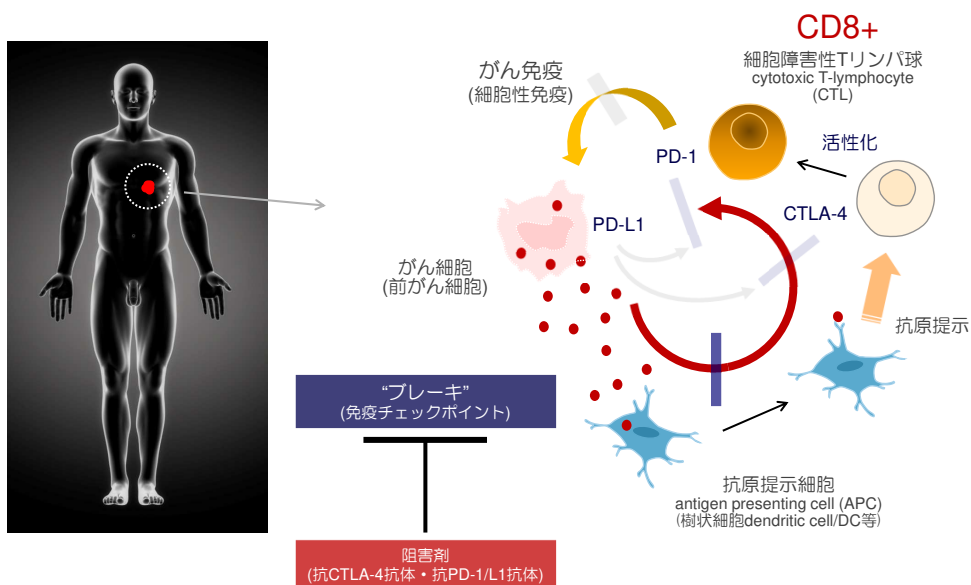
1) PD-L1陽性の食道扁平上皮癌; 2) 高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)の結腸・直腸癌
3) PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌

国試問題
115A4

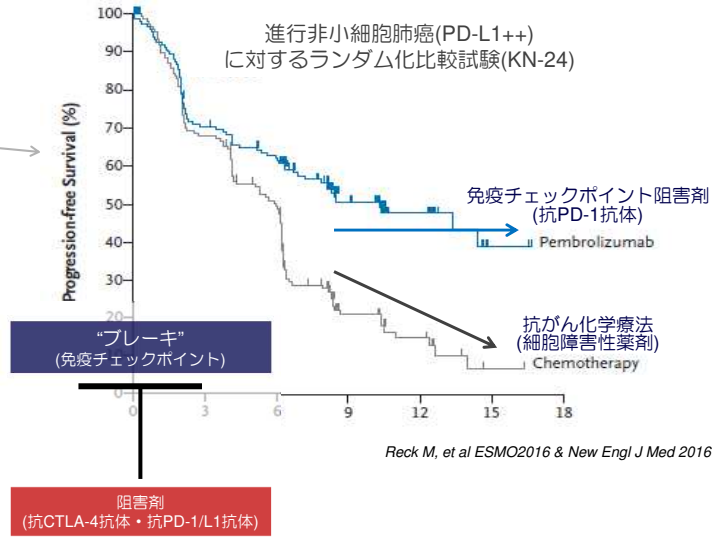
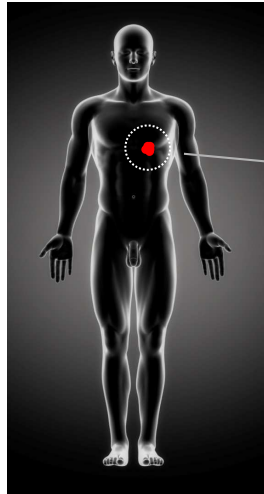
切除不能の悪性黒色腫に使用される抗体薬の標的抗原はどれか。

- a. IL-17
- b. EGF受容体
- c. IL-6受容体
- d. PD(programmed cell death) - 1
- e. VEGF(vascular endothelial growth factor)

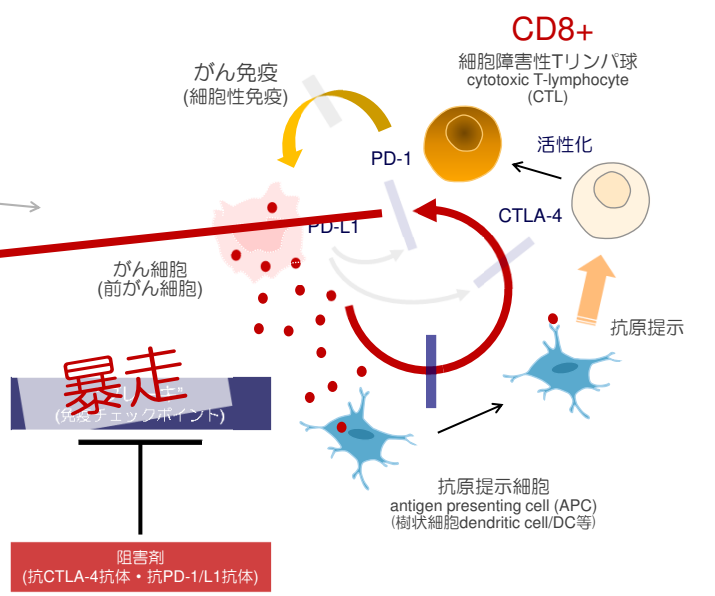
免疫チェックポイントと阻害剤



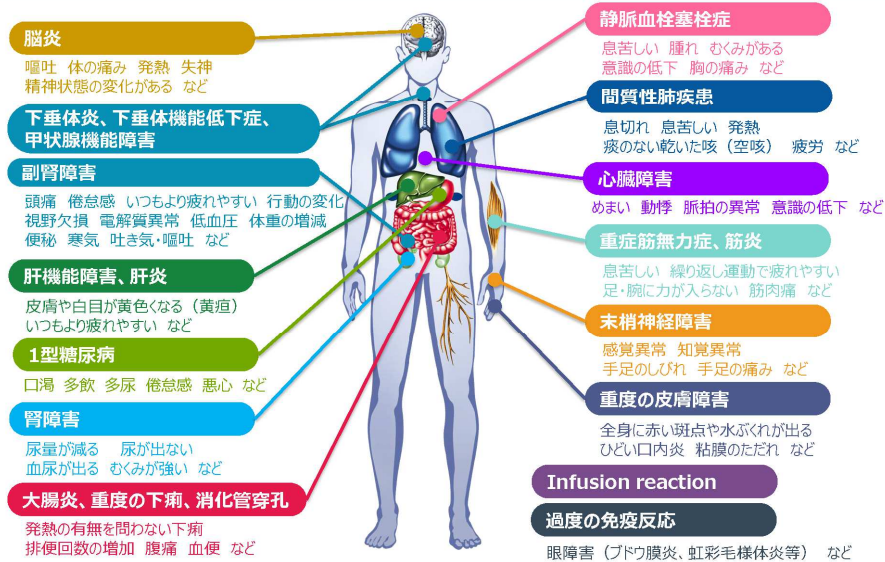
免疫チェックポイントと阻害剤



免疫チェックポイントと阻害剤



免疫チェックポイント阻害剤の副作用 - 免疫関連有害事象(irAE) -



国試問題 116A35

52歳の男性。全身倦怠感を主訴に来院した。6週間前に進行肺腺癌と診断され、3週間前に免疫チェックポイント阻害薬による初回治療を受けた。全身倦怠感が出現したため受診した。（中略）

血液所見：赤血球320万、Hb 12.0g/dL、Ht 38%。血液生化学所見：血糖 104mg/dL、FT 4 1.8ng/dL(基準0.8-2.2)、コルチゾール 0.1ug/dL(基準5.2-12.6)であった。胸部エックス線写真で原発巣の縮小を認める。治療として適切なものはどれか。

- 赤血球輸血
- インスリン投与
- 殺細胞性抗癌剤投与
- 甲状腺ホルモン投与
- 副腎皮質ステロイド投与

- 国試からみた呼吸器外科病院実習 -

• がんの分子生物学と薬物治療

1, がんの分子生物学

- がんとは
- ゲノムとその異常
- がん免疫とその異常

2, がんの特徴と薬物療法

- 抗癌化学療法と標的療法
- キナーゼ阻害剤と血管新生阻害剤
- 免疫チェックポイント阻害剤

国試問題
113A4

EGFR遺伝子変異陽性、遠隔転移を有する肺腺癌に対する初回治療で、分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害剤)の副作用として頻度が高いのはどれか

- a. 貧血
- b. 皮膚障害
- c. I型糖尿病
- d. 好中球減少
- e. 血小板減少

国試問題
113F74改

70歳の男性。労作時の息切れを主訴に来院。
4年前に縦隔腫瘍(肉腫)の摘出手術が施行され、2年前に肺転移に対し2カ月間アドリアマイシンが投与され、その後病変の増大はない。1か月前から倦怠感、数日前から労作時息切れを自覚。ここ3カ月で3kgの体重増加。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)696pg/mL(基準値18.4)、CRPやCK-MB正常。胸部X線写真上、3か月前の心胸郭比53%が今回は58%、心エコーでは左室がびまん性に壁運動が低下し左室駆出率は35%。原因として最も考えられるのは次のどれか。

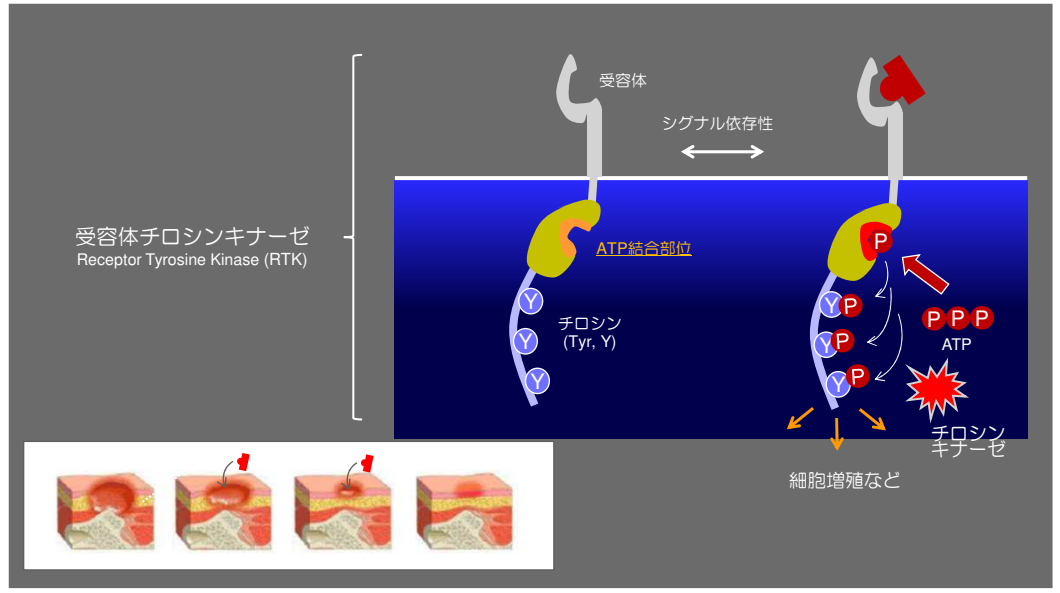
- a. 心外膜炎
- b. 急性心筋梗塞
- c. 拡張型心筋症
- d. 感染性心内膜炎
- e. 薬剤性心筋障害

“がん”の薬物療法

	細胞障害性薬剤 (抗がん化学療法)	標的薬剤 (ドライバー変異)	免疫チェックポイント 阻害剤
阻害作用	細胞増殖 (細胞周期)	遺伝子産物 (キナーゼ活性)	免疫チェックポイント (PD-1/PD-L1, CTLA-4)
阻害期間	薬剤暴露中	薬剤暴露中	薬剤暴露後も 長期間持続
有効例	予測困難 (誰でもある程度効果)	ドライバー変異有無に より予測可能 (変異+例のみ有効)	予測?
副作用	血球減少 (特に好中球・血小板) 粘膜炎 脱毛	皮疹(EGFR阻害剤)	免疫関連有害事象 (自己免疫疾患)
	日本人では間質性肺炎・肺障害(特にEGFR阻害剤やプレオマイシン) 心筋障害(アドリアマイシン、抗HER2抗体・トラスツズマブ)		

EGFRの構造と機能

Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)



国試問題
113A4

EGFR遺伝子変異陽性、遠隔転移を有する肺腺癌に対する初回治療で、分子標的薬(チロシンキナーゼ阻害剤)の副作用として頻度が高いのはどれか

- a. 貧血
- b. 皮膚障害
- c. I型糖尿病
- d. 好中球減少
- e. 血小板減少

国試問題
113F74改

70歳の男性。労作時の息切れを主訴に来院。
4年前に縦隔腫瘍(肉腫)の摘出手術が施行され、2年前に肺転移に対し2カ月間アドリアマイシンが投与され、その後病変の増大はない。
1か月前から倦怠感、数日前から労作時息切れを自覚。ここ3カ月で3kgの体重増加。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)696pg/mL(基準値18.4)、CRPやCK-MB正常。胸部X線写真上、3か月前の心胸郭比53%が今回は58%、心エコーでは左室がびまん性に壁運動が低下し左室駆出率は35%。原因として最も考えられるのは次のどれか。

- a. 心外膜炎
- b. 急性心筋梗塞
- c. 拡張型心筋症
- d. 感染性心内膜炎
- e. 薬剤性心筋障害