

文部科学省「多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン」採択事業
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

令和4年度（第14回）
九州大学・大分大学
合同カンファレンス
実施報告書

2022. **12/12** 月



令和4年度(第14回)
九州大学・大分大学合同カンファレンス
実施報告書 目次

1. 開催概要	1
2. 参加者一覧	2
3. 抄録 症例検討(1)	4
症例検討(2)	6
臨床研究発表	7
4. 総括	9

1. 開催概要

【日時】2022年12月12日(月)18:00~20:00

【形式】Zoom meeting

【プログラム】

時間	内容
18:00~18:10	1. 開会の挨拶 大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 大津 智 先生
18:10~19:15	2. 症例発表 (1) 座長: 県立宮崎病院 化学療法科 在田 修二 先生 演者: 県立宮崎病院 化学療法科 草野 亘 先生 『Trastuzumab+Pertuzumab が奏功した HER2 陽性大腸癌の 1 例』 (2) 座長: 大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 西川 和男 先生 演者: 大分大学医学部 腫瘍・血液内科学講座 稲墻 崇 先生 『治療に伴う食道穿孔をきたし対応に苦慮した 2 例』
19:15~19:50	3. 臨床研究発表 (1) 座長: 九州医療センター 腫瘍内科 田村 真吾 先生 演者: 九州大学医学部 病態修復内科学 上原 康輝 先生 『腎細胞癌患者における免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果や有害事象への B 細胞リンパ球の寄与』
19:50~20:00	4. 閉会の挨拶 九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座 教授 馬場 英司 先生

2. 参加者一覧

No	所属	氏名	職種	専門分野	身分
1	九州大学	馬場 英司	医師	連携社会医学分野	教授
2		磯部 大地	医師	連携社会医学分野	助教
3		有山 寛	医師	病態修復内科学	助教
4		土橋 賢司	医師	病態修復内科学	助教
5		伊東 守	医師	病態修復内科学	臨床助教
6		有水 耕平	医師	病態修復内科学	ライター
7		楠本 洋太	医師	病態修復内科学	レジデント
8		瀧川 彩	医師	病態修復内科学	レジデント
9		松村 尚	医師	病態修復内科学	レジデント
10		田ノ上 絢郎	医師	病態修復内科学	大学院生
11		山家 寛	医師	病態修復内科学	大学院生
12		是石 咲耶	医師	病態修復内科学	大学院生
13		田口 綾祐	医師	病態修復内科学	大学院生
14		上野 翔平	医師	病態修復内科学	大学院生
15		上原 康輝	医師	病態修復内科学	大学院生
16		今嶋 堯志	医師	病態修復内科学	大学院生
17	九州大学病院別府病院	大村 洋文	医師	免疫・血液・代謝内科	助教
18	大分大学	大津 智	医師	腫瘍・血液内科学	講師
19		西川 和男	医師	腫瘍・血液内科学	特任助教
20		稲塚 崇	医師	腫瘍・血液内科学	特任助教
21	JCHO 九州病院	篠原 雄大	医師	腫瘍内科	スタッフ
22		古川 佳那美	医師	腫瘍内科	スタッフ
23		北園 貴史	医師	腫瘍内科	レジデント
24	九州がんセンター	江崎 泰斗	医師	消化管・腫瘍内科	部長
25		薦田 正人	医師	消化管・腫瘍内科	医長
26		奥村 祐太	医師	消化管・腫瘍内科	スタッフ
27		花村 文康	医師	消化管・腫瘍内科	スタッフ
28	九州医療センター	田村 真吾	医師	腫瘍内科	科長
29		桑山 美幸	医師	腫瘍内科	スタッフ
30		土居 靖宗	医師	腫瘍内科	スタッフ
31		西依 慧	医師	腫瘍内科	レジデント

32	浜の町病院	草場 仁志	医師	腫瘍内科	部長
33		二尾 健太	医師	腫瘍内科	スタッフ
34		松下 祐三	医師	腫瘍内科	スタッフ
35		井出 宏二	医師	腫瘍内科	レジデント
36	県立宮崎病院	在田 修二	医師	化学療法科	医長
37		草野 亘	医師	化学療法科	レジデント
38	佐世保共済病院	三ツ木 健二	医師	腫瘍内科	院長
39		吉弘 知恭	医師	腫瘍内科	スタッフ
40	宗像医師会病院	梶谷 竜裕	医師	腫瘍内科	スタッフ
41	NTT 東日本関東病院	内野 慶太	医師	腫瘍内科	部長

■参加者合計41名

3. 抄録

症例検討(1)

「Trastuzumab+Pertuzumab が奏功した HER2 陽性大腸癌の 1 例」

県立宮崎病院 化学療法科 草野 亘

【症例】70 歳台男性。2014 年に排尿時痛を契機に精査され診断のついた S 状結腸癌膀胱浸潤の症例である。同年に開腹 S 状結腸切除術+膀胱部分切除術を施行され、術後化学療法 (UFT/UZEL 5 コース) を施行された。2016 年に単発の肝転移で再発し、開腹肝 S8 切除を受けた。2017 年に局所の腹膜播種再発を指摘され、小腸合併腫瘍切除術および術後補助化学療法 (XELOX 5 コース) を施行された。2018 年に多発肝・肺転移を指摘され、S-1+Bv による全身薬物療法が開始となった。19 コース施行後の CT で肺転移増大を指摘され、RAS/RAF 野生型であったため Pmab 単剤での治療が開始されたが、6 コースで病勢は進行した。三次治療 (CPT-11+Bv) は 38 コース継続できたが、4 次治療 (TFTD/TPI) は 3 コースで腫瘍は増大し、病勢進行が疑われた。緩和ケアに専念する方針も検討されたが、2017 年の腹膜播種切除標本で HER2-IHC score 3+ であり、HER2 陽性大腸癌と診断した。2022 年 7 月より TRA+PER 療法を開始した。

TRA+PER 療法 3 コース施行後の造影 CT 検査では肺転移、腹膜播種病変は縮小し (PR: RECIST v1.1)、左下肢痛は改善した。また腫瘍マーカー (CEA) は陰性化した。しかし、両下腿の浮腫 (G2: CTCAE v5.0)、発疹 (G2) が出現し、下肢痛が再燃し歩行が困難となった。4 コース目以降は休薬し経過を観察していく方針としたが、2022 年 11 月の時点でも病勢制御が得られている。

【考察】HER2 陽性大腸癌は治癒切除不能な進行大腸癌の 2~3% を占める稀なサブセットであり、抗 EGFR 抗体への治療抵抗性が知られている [Richman SD et al. J Pathol 2016; 238: 562-570]。2021 年に本邦より HER2 陽性切除不能進行・再発大腸癌に対する TRA+PER 療法の有効性が報告され、2022 年 3 月に保険適応となった [Nakamura, Y. et al. Nature Medicine 2021, 27(11), 1899-1903.]。

本症例は HER2 陽性大腸癌に対して TRA+PER 療法が奏功した 1 例である。二次治療として施行した Pmab 単剤療法が奏功しなかった機序の一つに HER2 増幅の存在が考えられた。TRA/PER 療法は腫瘍の縮小が得られやすい一方で有害事象は軽度であり、本症例のような PS 低下例にも適応を検討できる。大腸癌の診療においては HER2 増幅の積極的な検索が望まれる。

【結語】HER2 陽性大腸癌に対して TRA+PER 療法が奏功した 1 例を報告した。

症例および治療経過

【症例】 70歳台, 男性: S状結腸癌術後再発 肝転移・肺転移・腹膜播種

【主訴】 左下肢痛

【併存症】 慢性腎不全, 腰部脊柱管狭窄症

【生活歴】 喫煙 20本/ 40年, 飲酒 焼酎1合/日

【現病歴】

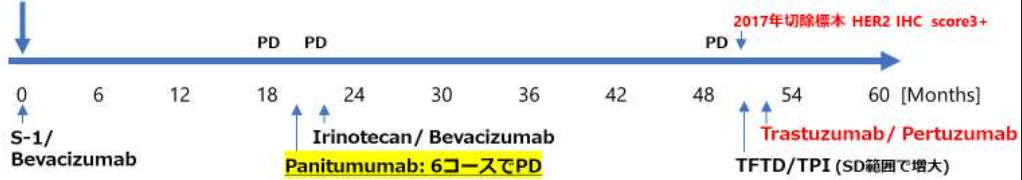
2014年8月 排尿困難, 排尿時痛 → S状結腸癌膀胱浸潤と診断

2014年10月 S状結腸切除術+膀胱部分切除, 術後UFT/UZEL 5コース

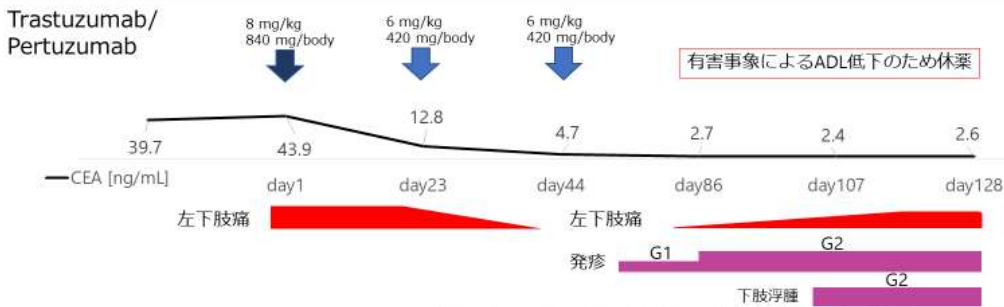
2016年9月 肝転移再発(S8単発) に対して肝部分切除術

2017年2月 左下腹部に腹膜播種再発に対して小腸合併腫瘍切除, 術後CapeOX 5コース

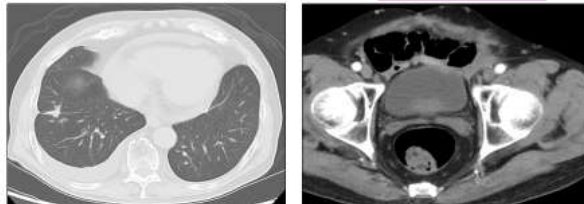
2018年7月 多発肝転移, 肺転移再発 (Adenocarcinoma, RAS wt, BRAF V600 wt, MSS)



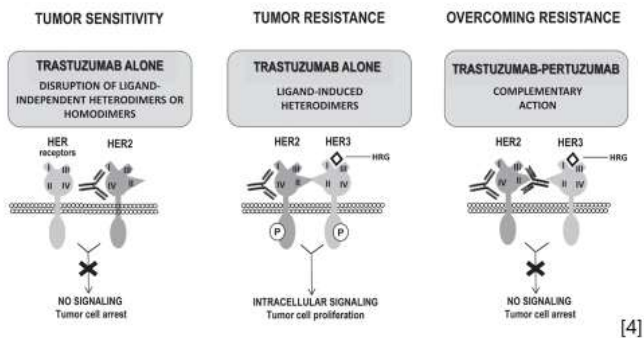
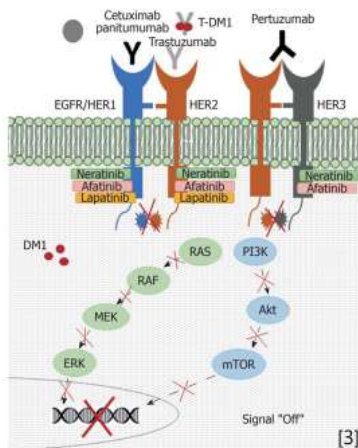
【治療経過】



Day 86での造影CT検査
肺転移・腹膜播種病変
ともにPRの範囲で縮小
(RECIST v 1.1)



【抗HER療法の作用点・HER/PER併用の作用機序】



[3] Richard, S., Selle, F., Lotz, J. P., Khalil, A., Gligorov, J., & Grazziotin-Soares, D. (2016). Anais Da Academia Brasileira de Ciencias, 88, 565-577.
[4] Kanat, O., Ertas, H., & Caner, B. (2018). World Journal of Clinical Cases, 6(11), 418-425.

症例検討(2)

「治療に伴う食道穿孔をきたし対応に苦慮した 2 例」

大分大学医学部附属病院 腫瘍内科 稲墻 崇

【症例1】79 歳、男性。食道癌 stage II に対する化学放射線療法(CRT)、光線力学療法を施行後に遺残を認めた。手術は希望されなかったため全身化学療法目的で当科紹介となった。シスプラチン+5FU+ペムブロリズマブ療法を 5 コース行った後に食道背側に縦隔膿瘍を認めた。抗生剤加療後に手術を勧めたが、患者は希望されず、胃瘻を作成し緩和治療に専念する方針となった。

【症例2】59 歳、男性。咳嗽を契機に精査行い肺扁平上皮癌 stage III C と診断した。カルボプラチン+パクリタキセル+放射線療法を行ったところ、1 コース目 15 日目より発熱し、CT にて食道と縦隔リンパ節との穿通を認めた。抗生剤加療後に化学放射線療法を再開し腫瘍は縮小したが、穿通部は残存していた。内視鏡的な閉鎖術を繰り返したが、穿通部の閉鎖は得られなかった。食道バイパス術を施行し、一時的に食事摂取可能となったが、退院後早期に経口摂取困難となり経管栄養を行うこととなった。その後吐血のため入院し、残存食道からの消化管出血のため永眠された。

【考察】T4 食道癌において CRT に関連する穿孔は 9-24%とされる。穿孔後の処置は様々であり内視鏡的・外科的処置を行う、あるいは穿孔部の閉鎖を目的とした処置を行わず経管栄養を行うなど、選択が困難である。2 症例ともに患者の食事摂取希望に応じて治療を決定した。症例 2 では外科的治療を行うことで経口摂取が可能となったがその期間は 1 カ月程度であり QOL の改善はわずかであった。

【結論】穿孔後の治療については患者の希望に配慮した治療が必要となるが確立した方法はなく、さらなる症例の集積が必要と考えられる。

臨床研究発表

「腎細胞癌患者における免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果や有害事象への B 細胞リンパ球の寄与」

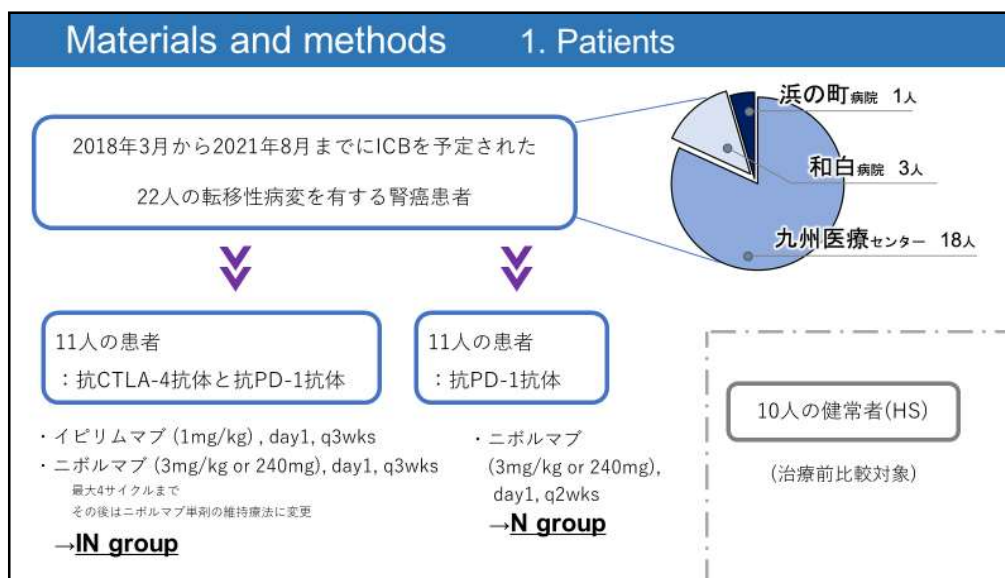
九州大学医学部 病態修復内科学 上原 康輝

【Background/Purpose】免疫チェックポイント阻害剤併用療法 (ICB) は、腎細胞がん (RCC) に対して有効な治療法である。しかし、ICB 併用療法により引き起こされる末梢血中の B 細胞の変化については未だ明らかにされておらず、B 細胞の変化について着目した。

【Material/Methods】2019 年 3 月から 2021 年 9 月までに RCC に対して ICB を受ける予定の患者さん 22 名を前向きに登録した。11 名が抗 PD-1 抗体 (ニボルマブ) と抗 CTLA-4 抗体 (イピリムマブ) の併用療法を受け、他の 11 名はニボルマブ単剤療法を受けた。ICB 療法の前後に得られた末梢血中の免疫細胞の包括的なフェノタイプをフローサイトメトリーで解析した。

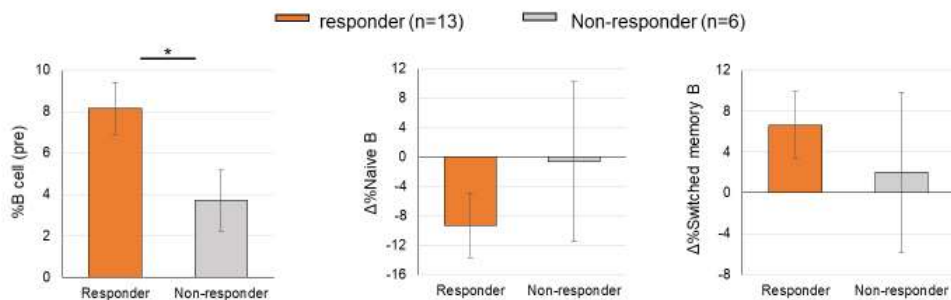
【Result】ICB 併用療法後、ナイーブ B 細胞の比率は有意に減少したが、スイッチメモリー B 細胞の比率は有意に増加した。奏効例では、末梢血単核球中の B 細胞比率は ICB 療法前に有意に高く、ICB 療法後にスイッチメモリー細胞が増加する傾向があった。重篤な免疫関連有害事象 (irAE) を発症した患者群では、ICB 療法後に全 B 細胞中の形質芽細胞の割合が有意に増加し、末梢血中の B 細胞の割合が有意に減少した。さらに、ICB 併用療法後に ICB 関連下垂体炎を発症した 5 例中 4 例では、血清中に抗下垂体抗体が検出された。

【Conclusion】ICB は B 細胞集団の分化を促進し、腫瘍抑制や irAE の発現に関連することが示唆された。



Peripheral B cell could be a predictive biomarker for therapeutic response to ICB

<B cell subsets among responders and non-responders>



- ・ ICB前のB細胞の割合が、responderで有意に高かった。
- ・ Responderではnaive B cellの割合が減少し、switched memory B cellの割合が増加する傾向がみられた。

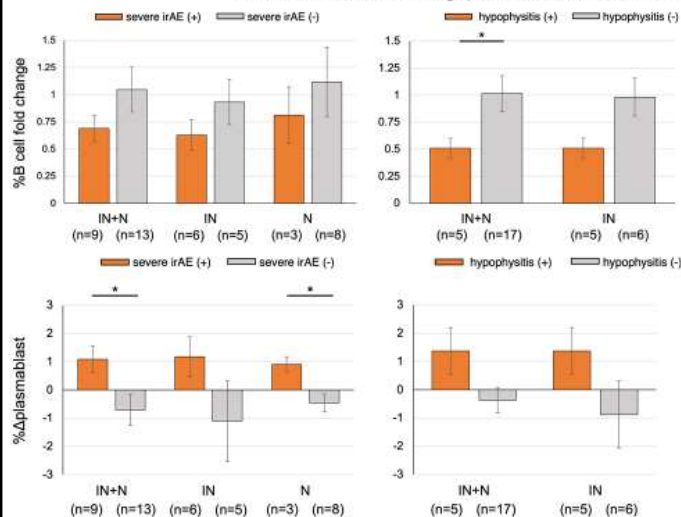
Responderは、CRとPRとlong SD の患者を含む。Non-respondersは、responderとNE(n=3)以外を含む。

略語： B cell (CD19⁺), Naive B (IgD⁺ CD27⁻), Switched memory B (IgD⁻ CD27⁺)

Wilcoxon rank sum test 施行(* p<0.05)。データは平均値±標準誤差。 Δ%= (post - pre) %

Depletion of B cell and increase of plasmablast is a predictive biomarker for severe irAE

<B cell subsets among patients with/without development of irAE>



Severe irAE発症群では、非発症群と比較し、cell fold-changeが低い傾向を認めた

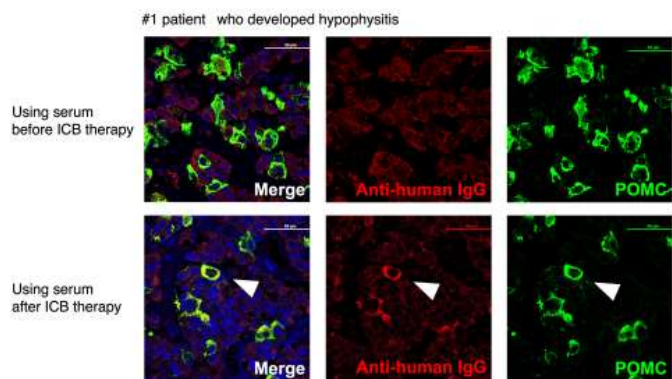
特にIN+N全体のグループにおいて、下垂体炎発症群では、非発症群と比較して、B cell fold-changeが有意に低かった。

IN+Nグループ、NグループにおいてSevere irAE発症群では、非発症群と比較し、%plasmablastが有意に増加した。

(Severe irAEはGrade3以上のirAE)

Wilcoxon rank sum test 施行(* p<0.05)
データは平均値±標準誤差

ICB誘発性下垂体炎を発症した患者血清における、Anti-pituitary antibodies (APAs) の検出



下段 (after ICB) にPOMCとAnti-human IgGが共に染色されており、抗下垂体抗体がACTH産生細胞に発現している

* POMCは、ACTH (下垂体前葉細胞に発現) を産生する細胞に発現するタンパク

Patient number	Development of hypophysitis	APAs detection before ICB	APAs detection after ICB
#1	Yes	Negative	Positive
#2	Yes	Negative	Positive
#3	Yes	Positive	Positive
#4	Yes	Positive	Positive
#5	Yes	Negative	Negative
#6	No	Negative	Negative
#7	No	Negative	Negative
#8	No	Negative	Negative

#1 - #5の患者は全て続発性副腎不全を発症した。

4. 総括

九州がんプロ大学院生(九州大学病態修復内科学) 是石 咲耶

大分大学医学部腫瘍・血液内科学講座と九州大学医学部病態修復内科学講座との合同で開催されてきた本研修会は今回で第14回目を迎えた。本年の主幹は九州大学医学部が担当し、今回も一昨年および昨年に引き続き、新型コロナウイルス感染症対策として、Webカンファレンスの形式で開催した。文部科学省事業である「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」を担当する教員と同プランのコースを履修する大学院生に加えて、福岡、大分のがん診療連携拠点病院などの施設から総勢41名が参加した。本研究会では例年臨床腫瘍学に関する多彩な演題が発表されてきた。本年も新規分子標的薬の使用経験、稀ではあるものの重篤な合併症の診断および治療、免疫チェックポイント阻害薬がB細胞に与える影響に関する発表が行われた。

まず、県立宮崎病院 化学療法科 草野亘先生より、「Trastuzumab+Pertuzumab が奏功した HER2 陽性大腸癌の 1 例」について発表をしていただいた。近年、検出された遺伝子異常に応じて分子標的薬を使用するがんゲノム医療(Precision medicine)が世界的に浸透してきている。HER2陽性大腸癌は、切除不能進行・再発大腸癌の約 2~3%と希少な疾患であり、従来の抗 EGFR 抗体薬療法の効果が乏しいことが報告されている。国内で実施された多施設共同第 II 相試験である TRIUMPH 試験、海外で実施された多施設共同第 II 相バスケット試験である MyPathway 試験において、HER2陽性切除不能進行・再発大腸癌に対する Trastuzumab+Pertuzumab 療法の有効性、安全性が示され、本邦でも承認された。発表では、原発巣の IHC で HER2 score 3+を示した RAS・BRAF 野生型の大腸癌に対し Trastuzumab+Pertuzumab 療法を実施したご経験を共有していただいた。本症例では RAS・BRAF 野生型であるにも関わらず前治療として Panitumumab 単剤療法が奏功しなかったがその耐性機序として HER2 高発現を関与していたと考えられた。このように遺伝子異常に応じた分子標的薬は次々と新規薬剤が登場しており、今後も更なるがん患者の治療成績の改善が期待される。

続いて、大分大学医学部腫瘍・血液内科学講座 稲墻崇先生からは、「治療に伴う食道穿孔をきたし対応に苦慮した 2 例」について発表をしていただいた。局所進行食道癌および肺扁平上皮癌に対する化学放射線療法により、いずれも食道の穿通を生じた症例であった。T4 食道癌のデータでは化学放射線療法に関連する食道穿孔は 9-24%とされる。食道穿孔は縦隔膿瘍といった感染症を引き起こし生命にも関わりうる重篤な有害事象であるが、穿孔部位の閉鎖は通常困難を極める。食道バイパス術や胃瘻といった姑息的手段がよく用いられるものの

患者の QOL は著しく低下する。今回の 2 症例においても当初は根治が望めた病期ではあったものの、化学放射線療法の有害事象により根治治療の中断および QOL の低下を余儀なくされた。食道穿孔は改善をはかることが困難であり、治療選択に至るまでの検討過程は大変教育的であった。

最後に、九州大学医学部 病態修復内科学 上原康輝先生からは、「腎細胞癌患者における免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果や有害事象への B 細胞リンパ球の寄与」について発表をいただいた。免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ単剤およびニボルマブとイピリブマブの併用療法は腎細胞癌を対象とした臨床試験で有効性が認められ、現在化学療法における重要な選択肢の一つとなっている。従来の殺細胞性抗がん剤とは異なり免疫学的機序を介して作用することがわかっているが免疫系に及ぼす影響の詳細は未だ解明されていない。上原先生は九州大学病態修復内科学を中心とした研究グループの各施設で実施された免疫チェックポイント阻害薬投与前後の患者血液検体を用いた基礎研究を実施し、免疫チェックポイント阻害薬は B 細胞集団の分化を促進することで腫瘍抑制や免疫関連有害事象の発現に関連することを示した。今後もさらなる研究の進展が望まれる。

最後に、大分大学医学部附属病院腫瘍内科 西川 和男先生からは、「当科初回入院患者に対する高齢者総合機能評価(CGA7)の実施状況」の演題を発表いただいた。高齢化が日本社会全体の問題となって久しいが、がん化学療法においても同様である。高齢者の機能評価については、スクリーニングとして実施している施設は多いものの、その outcome についての報告は少ない。発表の中では CGA7 の陽性陰性がせん妄や転倒などのイベントとどのような関連があるのかなど、大変興味深い内容であった。がん患者の高齢化が進み、今後もその状況がさらに続くと考えられ、個々の症例において適切な評価が必要であることを改めて実感した。

第 14 回を迎えた本研修会であるが、がん領域において新規治療薬などの個別化医療に対する取り組みが著しく進展していることを改めて認識できる機会となった。また、従来から実施されている化学療法や放射線療法についても、効果と重篤な有害事象のバランスを熟慮しながら診療にあたる必要があることを再認識し、腫瘍内科医が今後も日々取り組むべき課題についても検討することができた。昨今の状況を鑑みて昨年に引き続き Web カンファレンスという形式であったが、本研修会でもこれまで以上に活発で白熱した議論がなされていた。平日でありながら、医療機関の地理的關係や立場の違いに関わらず多くの意見が飛び交う有意義な時間となった。本研修会はより発展が期待される個別化医療を担う人材育成の点でも、貴重な機会となったと考えられる。依然として猛威を振るう新型コロナウイルスであるが、感染が収束して 1 日でも早く日常を取り戻し、再び対面での開催ができるようになること、そして今後もこの会が長く継続されることが望まれる。

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がんプロ専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン』採択事業

令和4年度 九州大学・大分大学合同カンファレンス 実施報告書

編集・発行 令和5(2023)年2月 九州がんプロ事務局
<http://www.k-ganpro.com/>

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェSSIONAL）」養成プラン』
採択事業 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

令和4年度（第14回）九州大学・大分大学合同カンファレンス 実施報告書

発行 令和5（2023）年2月
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座、九州がんプロ事務局
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp
<http://www.k-ganpro.com/>