現代醫學

Vol. 67 No. 2

一座談会—

1 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する現状の知見と対応:長谷川好規はか

一特集:がん薬物療法 Update-

- 10 特集序文:直江知樹
- 12 各種がんにおける薬物療法トピックス ―肺がん―:近 藤 征 史
- 18 各種がんにおける薬物療法トピックス ―大腸がん―: 熊 西 亮 介ほか
- 25 ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんにおける CDK4/6 阻害薬の位置づけ:中 野 正 吾
- 31 悪性リンパ腫のトピックス:楠本 茂ほか
- 37 がん免疫療法の展開と展望:赤塚 美 樹

一原著一

47 名古屋市における 2020 年 2 月から同年 9 月の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行: 山 本 尚 範ほか

一臨床トピックス一

- 58 非穿孔式内視鏡的壁内反切除術:藤 城 光 弘
- 63 難治性皮膚疾患への新たな光線療法の応用: 森 田 明 理
- 69 薬剤耐性菌の最新動向: 土 井 洋 平
- 74 悪液質(カヘキシア) ―炎症を伴う疾患関連性低栄養―: 森 直 治

一病理の現場から一

80 リスクファクターの異なる粟粒結核の2剖検例: 櫻 井 映 子ほか

一グラフー

86 脳の MRI 画像 —この画像をどう読むか?—その 15: 奥 田 聡

糖尿病と新型コロナウイルス感染症(COVID-19)

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

海外療養費制度

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は医学ジャーナルの世界をどう変えているか

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 67 No. 2

December 2020

CONTENTS

-SYMPOSIUM-

1 Current Knowledge and Response to COVID-19: Y. Hasegawa et al.

—SPECIAL FEATURES—

- 10 Introduction: T. Naoe
- 12 Topics of Chemotherapy in Various Cancers —Lung Cancer—: M. Kondo
- 18 Topics of Chemotherapy in Various Cancers —Colorectal Cancer—: R. Kumanishi et al.
- 25 Pharmacotherapeutic Management of CDK4/6 Inhibitor in Metastatic ER-positive/ HER2-negative Breast Cancer: S. Nakano
- 31 Topics of Malignant Lymphoma: S. Kusumoto et al.
- 37 Progress and Perspective of Cancer Immunotherapy: Y. Akatsuka

—TREATISE—

47 The COVID-19 Outbreak in Nagoya during the Period from February to September 2020: T. Yamamoto et al.

-CLINICAL TOPICS-

- 58 Non-Exposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery (NEWS): M. Fujishiro
- 63 Application of New Phototherapy to Refractory Skin Diseases: A. Morita
- 69 Current Issues in Antimicrobial Resistance : Y. Doi
- 74 Cachexia: Disease-related Malnutrition with Inflammation: N. Mori

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

80 Miliary Tuberculosis Developed in Different Risk Factors: E Sakurai et al.

—GRAPHS—

86 Brain MRI Image — How Do You Interpret This Image? — [XV]: S. Okuda

THE AICHI MEDICAL ASSOCIATION NAGOYA, JAPAN

Web 座談会 (2020年10月開催)

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に 対する現状の知見と対応

【司 会】長谷川好規* 【参加者】八木 哲也** 湯澤由紀夫[†]

浅井 清和[#] 中村 敦^{##} 三鴨 廣繁^{††} (発言順)

長谷川 本日は新型コロナウイルス感染症(COVID-19) に関する Web 座談会にご参加いただき、まことにありがとうございます。

さて、本年(2020年)初めより世界中で猛威を振るっている COVID-19 は未だ終息する気配もなく、冬に向けての第3波への対策も大きな課題となっております。このような中、COVID-19 に対する現状の知見や対応について、専門の先生方のご意見をいち早く提供したいという観点から、急遽、本座談会を開催するに至りました。本来ですと、皆さん一同に会しての意見交換の場を設けたいところではございますが、現場の最前線にいらっしゃる先生方のスケジュール調整が困難であること、何よりコロナ禍における集団での会合は避けるべきであることから、Web形式での開催となりました。初の試みでございますので、不慣れな点もあるかと思いますが、忌憚なきご意見をいただきますようよろしくお願いします。

I. 新型コロナウイルスの特徴を考える

長谷川 まず、「新型コロナウイルスの特徴を考える」

をテーマに、皆さんにご質問いたします。現在の COVID-19に対する公衆衛生対策により、インフルエ ンザをはじめ、多くの感染症の罹患が顕著に減少して います。しかし肝心のCOVID-19は制御できていません。 この原因について、ご意見をお願いします。

八木 COVID-19 の流行に際して、コロナ以外の接触感染および飛沫感染する感染症については、罹患数が非常に減少しています。マイコプラズマ、RS (respiratory syncytial)ウイルス感染症、感染性胃腸炎、風疹、おたふく風邪に加え、麻疹や水痘も減っています。これはひとえに、手指衛生、マスク着用、ソーシャル・ディスタンシングなどの対策の励行の影響によるものでしょう。麻疹は国内での流行はないため、輸入感染症として減っていることになりますが、他にもマラリアやデング熱なども、海外との人の行き来が減っていることによる報告数の減少がみられます。

一方で、淋病やクラミジア感染症などの性感染症は減っておらず、梅毒、HIV 感染症が減少傾向にあるのと対照的になっています。後者の2つの感染症は、主にスクリーニング検査で判明することが多いため、

独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学分野

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学



^{*} Yoshinori Hasegawa:

^{**} Tetsuya Yagi :

[#] Kiyokazu Asai:公益社団法人愛知県医師会

^{##} Atsushi Nakamura:名古屋市立大学病院感染制御室

[†] Yukio Yuzawa:藤田医科大学病院

^{† †} Hiroshige Mikamo :

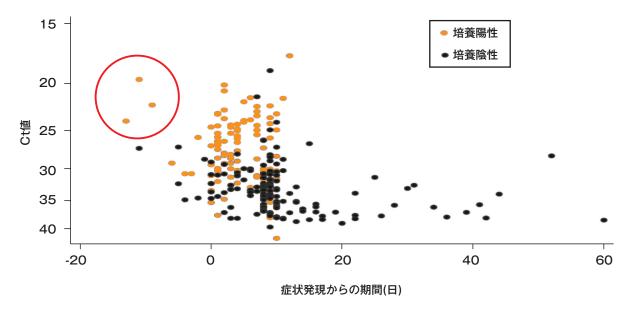


図 1 個々の検体における培養陽性の CT 値と症状発現からの期間

2020 年 1 月から 5 月までの英国における SARS-CoV-2 収集検体から見た培養陽性・陰性と症状発現からの期間との関係 (n=246)。 Ct 値: PCR サイクル数 (値が小さいほど、ウイルス量が多い)。

(文献1より引用)

保健所や医療機関がその方面に対応しきれないのが原 因かもしれません。

COVID-19 に関しても、諸外国に比べればかなりコントロールされているほうなのかもしれませんが、それでも流行が収まらないのは、やはり大部分の人が免疫をもっていないこと、無症状でも他人に移し得ること、接触調査を行っていても、スーパースプレッドというか、クラスターを形成するようなイベントがどうしても防げないことなどが理由ではないでしょうか?長谷川 八木先生、ありがとうございます。私も先生のお考えに賛成です。図 1¹¹は Eurosurveillance に掲載された論文ですが、左上に赤丸で囲んだ患者群が、発症 10 日前くらいから生きたウイルスを大量に排出しています。スーパースプレッダーと言ってよいと思いますが、通常の感染対策が効果を示しにくい原因だと思います。皆さんの見解はいかがでしょうか?

浅井 現在の公衆衛生対策をしていても、感染拡大阻止がなかなか難しい原因のひとつとして、COVID-19 は感染力が強いのではないかと思います。

インフルエンザウイルスよりも一般環境下で長く生存しているため、環境衛生対策が難しく、また無症状感染者が多いことも影響していると思います。インフルエンザのように短期間で急激な症状が出ればわかりやすいのですが、そうでないため対応が遅れます。

一部のコミュニティでの「閉じにくいクラスター感染」も問題視されていますが、その対応が遅れている

のも事実です。

私の住んでいる地域では、大企業の外国人就業者が 人口の1割を占めています。しかも 10 カ国程度のコ ミュニティがあるため、すべてに対応することはでき ません。

八木 確かにクラスターコントロールの難しい事例があり、それが感染拡大の一因にもなり得ると思います。 スーパースプレッディング現象は患者側の要因もありますが、密閉された空間など、環境の要因もあると考えます。

長谷川 浅井先生,八木先生,ありがとうございます。 浅井先生からは、ウイルスの感染力の強さと無症状感 染者の存在が衛生対策の困難につながっているとご指 摘をいただきました。また,多様性のあるコミュニティ での「閉じにくいクラスター感染」については、行政と の協力体制の整備が必要であると思いました。



八木 哲也 氏



浅井 清和 氏

Ⅱ. 新型コロナウイルスに関するトピック

長谷川 続いて、「新型コロナウイルスに関するトピック」について、中村先生、いま気になるトピックや関心事がございましたら、ご紹介をお願いします。

中村 COVID-19の気になるトピックのひとつとして、後遺症の問題があります。第1波に比べ、第2波では重症化や死亡する割合が低くなったとされる中、イタリアの報告では、9割近い患者が回復した後、発症から平均2カ月後に後遺症がみられるとされています。後遺症の症状としては、頻度の高い倦怠感や息苦しさのほか、関節や筋肉、胸、のどの痛み、嗅覚・味覚障害、目・口の乾燥など多岐にわたっており、複数の症状を訴える患者が多いようです。また米国の報告によれば、年齢が高いほど、基礎疾患を多くもつ患者ほど、症状が持続する一方で、基礎疾患のない若年者の2割が通常の健康状態に回復しないと言います。私たちのような大学病院では、急性期の患者さんの診療には携わる反面、回復後の患者さんをフォローアップする機会が少ないため、なかなか実感できません。

現在、本邦でも日本呼吸器学会による実態調査などが進行しており、海外に比べて死亡率が低いとされる日本でのCOVID-19の後遺症の実態がどのようなものか、とても関心があります。

もう1点は、やはりワクチンの今後の展開です。現時点で40種類ほどのワクチン候補が臨床試験中であり、その他にも150種類ものワクチン候補が前臨床の段階にあります。これらの中には、ウイルスベクターワクチンやmRNAワクチン、DNAワクチン、遺伝子組換え蛋白ワクチンといった新しい製造過程によるワクチンが多く含まれており、実用化の時期もさることながら、ワクチンの予防効果や安全性にとても興味があります。ワクチンによって獲得される免疫はどれくらいのあいだ持続するのか、投与によって抗体依存性感染増強(antibody-dependent enhancement: ADE)が起こる危険性はないのかなど、しっかり注目してい

きたいと思います。

長谷川 中村先生,後遺症について問題提起をいただき,ありがとうございます。日本呼吸器学会がAMED (日本医療研究開発機構)の支援を受けて,1,000 例を目標に後遺症の実態解明のコホート研究を開始しています。

湯澤先生,ワクチンについて,中村先生は「ワクチンによって獲得される免疫はどれくらいのあいだ持続するのか,投与によってADEが起こる危険性はないのかなど,しっかり注目していきたいと思います」とのご意見ですが、いかがでしょうか?

湯澤 ワクチン開発の大きな特徴は、特定の疾患をもつ患者が対象ではなく、ボランティアの健康成人を対象とした臨床試験を実施する必要があることです。健康成人を対象とする臨床試験では、健康な方の不利益が発生しないよう、より安全性に配慮した試験デザインの設定や倫理的配慮が必要となり、注意が必要です。また、一定頻度で来院する患者さんとは違い、来院スケジュールの管理も重要なポイントになります。

ワクチンの有効性は、本来、感染しても発症や重症 化を予防できるかが重要な指標ですが、血中(中和)抗 体など免疫原性などで代用できる場合があります。し かし、それらの関連を証明する必要があります。 COVID-19 に対するワクチンは早期開発が急務であり、 どの程度の有効性が検証できれば臨床応用可能とする かについて議論されています。また安全性に関しては、 健常人を対象に投与するため、通常薬剤と比較して高 い安全性が求められています。特に重篤な副作用に関 しては慎重な判断(因果関係など)が重要です。

現在、PMDA (医薬品医療機器総合機構)のワクチン等審査部より、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方が公表されており、本邦においては、それに基づいて開発されると思われます。私たちもそれを参照して、ワクチン開発治験の計画を立案しています。

八木 湯澤先生、ファビピラビルの時もかなり政治的



中村 敦氏

な意向の影響があったように思います。本邦でのワク チン開発にも同じような影響が出ないことを祈ってい ます。

長谷川 湯澤先生,藤田医科大学でのワクチンへの取り組みなどあれば,ご発言をお願いします。

湯澤 藤田医科大学は、AMED の「新型コロナウイルス感染症(COVID-19) に対するワクチン開発」課題に採択され、米国エリクサジェン・セラピューティックス社が開発を進める RNA ワクチン EXG-5003 の第 I/I 相試験を行うことになりました。

EXG-5003 は、温度に依存した自己複製能力を兼ね備える新規の皮内投与型ワクチンです。これらの製造過程のすべてで安全性が確認されれば、藤田医科大学病院で、2021 年第一四半期に本試験による被験者へのワクチン投与を開始する予定です。

本試験は、健康成人を対象とした EXG-5003 の二重 盲検プラセボ対照第 I/ II 相臨床試験です。まず低用 量より開始し、安全性が確認され次第、次の用量に進 む用量漸増コホートデザインにより、安全性に最大限 配慮しています。本試験により、EXG-5003 の安全性 と免疫原性を確立し、第Ⅲ相臨床試験(企業治験)、さ らには実用につなげることを目指しています。

長谷川 湯澤先生から具体的なワクチン開発の現状について発言いただきました。重要なお話をありがとうございます。ワクチン開発については、今後とも科学的エビデンスを検証しながら注視していく必要があると思います。

Ⅲ.新型コロナウイルス感染症の治療を考える

長谷川 現在注目の治療について,三鴨先生,ご意見をお願いします。

1. 抗ウイルス薬

三鴨 現在のところ、COVID-19の治療において、単 剤抗ウイルス薬による治療は非現実的だと思います。 併用療法、私はカクテル療法と呼んでいますが、そち らが現実的だと考えています。すでに認可されたレム デシビルや申請中のファビピラビルについても、単剤 治療では効果がある症例と効果が認められない症例が 存在します。どのような症例に効果があるのか、どの ような症例に効果が認められないのかは、今後明らか になっていくものと推察します。

個人的には、ウイルスのメジャープロテイン阻害が確認されているイベルメクチンを用いたカクテル療法、抗 HIV 薬であるネルフィナビルに、脱毛症や放射線性白血球減少症に使用されてきたセファランチンを加



湯澤由紀夫 氏

えた治療にも期待しています。

2. 免疫制御薬

三鴨 サイトカインストームを抑制する薬剤として、ステロイド薬であるデキサメタゾン以外に、抗IL-6R 抗体であるトシリズマブ、サリルマブ、JAK 阻害薬であるトファシチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブなどに期待していますが、使用のタイミングが難しいと感じています。重症化する前から使用したほうが効果があると実感しています。

3. ワクチン

三鴨 ワクチンには、古典的プラットフォームとしてのワクチンと、新世代プラットフォームとしてのワクチンの2種類があると思いますが、現在臨床治験が進んでいるのは、ウイルスベクターワクチン、mRNAワクチン、DNAワクチンなど、これまでのワクチンにはないタイプのものです。予防効果だけではなく、有害事象の発現率等の安全性に注目しています。さらに、ワクチンにより獲得された抗体持続期間を含め、予防効果持続期間が大きな問題かと考えています。

4. その他

三鴨 SARS-CoV-2の細胞内侵入を抑制する薬剤として、ナファモスタット(注射薬)、カモスタット(内服薬)がありますが、現在、カモスタットを用いた高用量臨床試験(4倍量)が進行しています。軽症例では内服薬による治療が基本となることを考えると、この臨床試験の結果が待たれます。

長谷川 ありがとうございます。三鴨先生は、COVID-19 に関する治療において、ワクチンについては、安全性と効果持続期間の課題を指摘されています。

IV. 所属する医療機関としての困難, 工夫している点

長谷川 クリニックの立場, 医療経営, 検査の拡大, 冬への備え等について, 浅井先生, ご意見をお願いし ます。

浅井 現場の医療機関(無床診療所)での問題点を報告



三鴨 廣繁 氏

します。COVID-19の影響は診療科や地域間で異なりますが、感染を恐れての受診控えの影響がきわめて大きかったことは明らかです。

4~5月では、内科で2~3割の患者減、小児科や 耳鼻科では5割減のところもあります。休日診療所に おいては、すべての施設において7~8割減少し、2 カ所の診療所が閉鎖されました。当然ながら医療経営 状況は急速に悪化し、愛知県制度融資(コロナ対策融 資)は2020年中に10億円に達する勢いで増加してい ます。

健診事業,産業医関連でも減少は著明で,医療経営を圧迫しています。さらに感染を恐れて子どもを登校させない親がいるため、学校検診が受けられない児童が認められるようになりました。その対策として学校医の診療所で健診するのですが、一般患者との接触を避けるために、診療開始前に健診を行うことが医療機関の負担になります。感染対策をとりながら診療を続けるために、各診療所ではさまざまな工夫がされています。

発熱患者を診るには、時間的・空間的に一般患者と 分けることが求められていますが、大半の診療所は診 察室がひとつしかないため、困難な状況です。

厚生労働省は午前診か午後診の一方に発熱患者を集めることを提案していますが、多くの診療所では現実的ではなく、発熱患者を院内に入れずに診療するのが妥当なところです。駐車場での車内診察や玄関先診療あたりが、個人の無床診療所でも可能な対策です。発熱外来診療体制確保支援補助金が受けられる診療・検査医療機関(仮称)の指定を受けるにはハードルが高く(特に時間的動線分離)、なかなか手を上げにくい状況があります。

愛知県では9月末で1,570カ所の診療機関が、 COVID-19感染症の診療に参加する集合契約を結びま した。その中で診療・検査医療機関(仮称)に手を上げ た施設は1,164カ所でしたが、自治体のホームページ 等で公表可能と返答したのは192カ所の医療機関に限 られました。公表することによる検査患者の集中や、 風評被害の心配等が影響しているようです。

現時点では多くの医療機関が非公表ですが、愛知県としては、公表は意向調査を尊重し、公表可能医療機関に限る方向です。しかし県医師会としては、今後も会員に診療・検査医療機関への参加を呼びかけていきます。また地区医師会を通じて、休日診療所などに診療・検査医療機関への参加も働きかけていきます。そして地域医療機関と保健所、行政で、公表可・不可の医療機関を含めた情報共有を行い、会員が円滑に発熱患者を診療・検査医療機関に案内できるようにすると共に、一部の医療機関に患者さんが集中しないようにしていきます。

長谷川 診療所・クリニックの先生方にとって、感染防御できる診察室の確保は大きなハードルになっていると思います。今回、診療・検査医療機関(仮称)に手を上げた施設に対して、優先的に PPE (個人防護具)の配布を行うなどの対策はとられているのでしょうか。 浅井 診療・検査医療機関には、優先的に PPE の配布を行うようになっています。まず9月の時点で集合契約を結んだ医療機関に PPE が配布されており、さらに診療・検査医療機関には配布が予定されています。最近では県医師会に PPE 不足の連絡は来ていません。長谷川 浅井先生、ありがとうございます。現時点では社会全体のストックも充実してきていると思いますが、患者さんが増加したときにも困らないように、各自がある程度の在庫をもてるとよいと思います。

次に、中村先生、三鴨先生にお聞きします。診療所 やクリニックの先生方にとって、感染防御できる診察 室の確保について、何かアドバイスはございますで しょうか。

中村 COVID-19 に対して、さまざまな制約があるクリニックで万全な感染防御体制をとることは容易ではなく、患者さんの病状と感染伝播のリスクを勘案しつつ、臨機応変な対応をとらざるを得ないと思います。

アドバイスと言えるような名案はありませんが、基本的なアプローチとして、激しい咳や検体採取に伴うエアロゾル発生の危険が少ない場合には PPE の着用とカーテン隔離、それが困難な場合には空間的トリアージをして診療を行い、診察後には清拭などの環境整備を徹底するといった、飛沫・接触感染対策で対応しているのが現実だろうと思います。

少しでも感染リスクを低減させるために、窓の開放 やファンの使用などにより空気が停留しないよう室内 に気流を作る工夫をしたり、診察室に独立した換気シ ステムがない場合には HEPA (high efficiency particulate air)フィルター付きの空気清浄機を活用することも一案だと思います。

エアロゾル発生の危険がある場合には個室を転用するなどして、可能な限り隔離スペースを確保して診察するべきだと思います。また、感染症状で受診する患者さんにあらかじめ連絡を入れてもらうようポスターなどで啓発し、来院時間を調整できるようにしておくこと、来院者には呼び出しシステムや携帯電話を活用し、車内など離れたところで待機してもらうなど、時間的トリアージを活用できるとよいと思います。

三鴨 ハード面では陰圧室の整備がもっともよいことは明らかですが、実際には困難かと考えられますので、中村先生がご指摘されたような方法で対応していくしかないと思います。

少し話が逸れますが、検体採取はサージカルマスクで十分とするガイドライン等が多いのですが、愛知医科大学病院では、職員を守るという医療安全的側面を最優先していますので、鼻咽頭からの検体採取時にはN95マスクの使用を強く推奨しています^{2~4)}。

長谷川 三鴨先生,ありがとうございます。中村先生 から、クリニックの感染対策に関するご意見をいただ きましたが、浅井先生からもご意見をお願いします。 浅井 窓の開放やファンの使用で、空気が停留しない ように室内に気流を作ることに苦心しています。 HEPA フィルター付きの空気清浄機を各部屋に置け ればよいのですが、コスト的に難しい面があります。 先生方にお伺いしたいのは、患者さんが集中しやすい 待合室の換気についてです。冬場はエアコンの使用が 増えるのですが、最近の換気機器の付いたエアコン(換 気と給気の両機能をもち合わせているもの)の有効性 はどの程度のものなのでしょうか? 有効性が確かな ものなら、そのエアコンを稼働しているだけで、定期 的な窓の開放をせずに済むものでしょうか? そもそ もエアコンメーカーの実験環境下での結果を、製品の 効果として鵜呑みにしてよいものかという問題もあり ますが、知見がありましたら教えてください。

八木 今回の COVID-19 対応では、私も施設管理係の人たちと議論することがよくありました。部屋の換気については、結局のところ、どのくらいのボリュームの空気が部屋の中に入り、どのくらいの空気が外に出るかを計算するしかないようです。部屋の中の空気の流れも大きく影響しますが、実際どうなっているかを現場で検証することは難しいようです。空気の出入りの情報がメーカーの資料にあれば、どのくらい換気が

できるか、ある程度予想はできるのかもしれません。

結核の場合の部屋の換気回数と菌の除去との関係であれば、https://jata.or.jp/rit/rj/nakajima.html にある資料(結核院内感染対策 <1> 一特に施設面について) $^{5)}$ が役に立ちますので、ご参考にしてください。

V. 医学教育を見ての困難や教訓

長谷川 八木先生, with コロナ時代における卒前・卒 後教育について, ご意見をお願いします。

八木 COVID-19の医学教育への影響について感じたことを、お話しさせていただきます。

COVID-19 の流行に伴い、名古屋大学では3月末には対面の授業や実習が中止になりました。授業はスライドを提示し、学生が自習してオフィスアワーに質問を受けつけるという形式に変わりましたが、質問が来ることもなく、まったく手ごたえのない「講義」となりました。学生たちは学ぶ機会を奪われ、また自由に動き回ったり、人と会ったりする機会も奪われ、特にひとり暮らしの学生などは寂しい思いをしたのではないかと思われます。

そうした状況になって、Webを中心とした授業形式が主流となったわけで、こちらの準備不足もあったと思いますが、やはり学生の反応が十分わからないのでやりにくいと感じました。その中で比較的うまくいったと感じられたのはPBL (problem-based learning)チュートリアルです。これはチャットベースの討議と Microsoft Teams による小グループディスカッションをミックスして進める形式ですが、チャットベースの議論が予想以上に進み、Web による小グループディスカッションも、司会進行の技量にもよりますが、割と活発に行われたと思います。ただこれは、教育センターの教員とアイデアを出し合って工夫したこと、また学生ともよくコミュニケーションをとったため、うまくいったということはあると思います。

実習も基本的臨床技能実習(感染対策)を工夫して行ったり(4年生),いまでは臨床実習も復活して,感染対策を行い,密にならないように,いつも使用しているよりも別の広めの部屋を使用することにより,中央感染制御部としてはほぼ正常に近いレベルまで戻りました。学習の機会がなくなったことによる影響が、この時期の知識や経験上どのくらいあるのかは計り知れませんが、少なくとも実習で会う学生たちに切迫感は感じられません。

Web 講義については、自分で反省するに、準備不足であったと思います。しかしながら Web をうまく

使えば、より効率的・効果的な授業を提供できるのではないかという気もしています(Web による予習からのディスカッションを交えた、より双方向性の授業が可能かもしれません)。

長谷川 八木先生,ありがとうございます。Webによる小グループディスカッションは,学生一人ひとりへの介入ができる有効な学習方法だと思います。中村先生,名古屋市立大学の教育で課題になっていることはありますか?

中村 八木先生の学生教育に関するコメントに関連し、 名古屋市立大学の学生教育におけるコロナ禍での課題 と対応は以下のようでした。

1. ソーシャルディスタンスのための講義・実習・ 試験教室の確保

中村 講義のほとんどは Zoom によるリモートで, 実習や試験はできるだけ対面で実施しています。ソーシャルディスタンスを確保するために, 以下の対応を行っています。

- ①学生を2グループに分けて、同じ実習を2回行う。
- ②学生を2グループに分けて、2部屋で実習を行う。
- ③実験器具等の関係で実施できない内容の実習は中止し、レポートで代替する。
- ④試験は、大教室に不足する机を追加で搬入して、 2mの距離を確保して実施する。

2. 遠隔授業実施のための物品·施設の確保, 教員に対するノウハウの教授

中村 Zoom での遠隔講義のための物品として、パソコン、マイク、カメラ、Zoom の有料アカウントを4学年分用意しました。遠隔授業の実施場所としては、講義室では不足するため、講義室横の準備室等も活用して、講義実施場所を確保しました。

教員に対するノウハウの教授については、教員の有志によるプロジェクトチームを組んで、Zoomの設定、基本的な操作方法、授業の進め方(出席のとり方、質問の受け方など)を講義担当者に、全体講習会と個別のハンズオン講習でレクチャーしました。現在、多くの先生方にスムーズに遠隔講義を実施していただいています。

3. 臨床実習での患者さんへの接触制限

中村 第1波前後では、手術 Video の供覧など、患者 さんに接しない実習を工夫し、第2波以降は PPE の 数量制限を勘案して、限定した手術見学を開始してい ます。手術見学を制限していた際は、学生から外科実 習に対し多くの不満の声がありましたが、手術室に入 れるようになってからは聞かれなくなりました。

4. 学外臨床実習の制限(一部中止)

中村 学外施設の要望に準じて、実習の場を学内実習ないし他の学外施設に変更しました。1年間の実習のうち、約3割の学外実習が中止(学内へ振替)となり、1割が他の学外病院に変更になりました。合わせて4割ほどが変更になっています。

5. OSCE (客観的臨床能力試験)など実技試験 における診察の形式化

中村 頭部・顔面・口腔内には触れないこととし、診察する部位を、口頭で述べる模擬診察で代替しました。 実施後の反省会では、コロナ禍での対応としては適切であったとのご意見でした。学生にフェイスシールドをさせるとよいのではとのアイデアも出されました。 長谷川 教育現場での工夫は大変だと思います。学外実習の受け入れについては、市中病院側も試行錯誤の状況です。学生に感染させないこと、また学生から持ち込ませないことを考えると、市内での感染状況に応じて実習の受け入れを制限しなければなりません。学生への日常生活については、どのような指導をされていますか?

中村 2度の実習再開前に、COVID-19の現況と感染対策に関するレクチャーの動画を作成して学生に聴講させ、視聴後のクイズで講義内容に対する理解度チェックを行いました。第1波の際には医学部生を対象とし、第2波後の実習再開時には医学部生のみならず、薬学部、看護学部の学生も対象に加えました。また経済学部や芸術工学部など、医療系以外の学部からの聴講希望があり、それにも対応しました。

学生の生活については、適切な手指衛生やマスクの 着用など、日常生活での感染予防対策、3 密の回避、 日々の健康観察、体調不良時の対応の仕方などを指導 しました。

長谷川 中村先生,学生教育における課題と対応についてご意見をいただき,ありがとうございます。

VI. 将来に向けて我々医療者ができること, するべきこと

長谷川 次のテーマとして、「将来に向けて我々医療者ができること、するべきこと」について、①医療現場で、②社会に向けて(国や自治体への要望等を含む)などのご意見を、浅井先生、お願いします。

浅井 開業医の立場で発言します。①の「医療現場で」 については、開業医の主たる業務であった発熱患者を、 従来通りに診察することです。COVID-19 感染症は私 たちに3つの感染症をもたらしました。生物学的感染 症(疾病), 心理的感染症(不安・恐怖), 社会的感染症(嫌悪・差別・偏見)です。

開業医は医師であると同時に経営者でもあります。第1波の拡大の際、COVID-19を診察した医療機関が 濃厚接触者とされ、2週間の休診を余儀なくされたため、多くの会員は心理的感染症に罹りました。さらに 社会的感染症による医療従事者が受けたダメージは強 烈で、従業員の退職等で診療機能の低下をきたした診 療所も数多くあります。その結果、発熱患者の診察を 拒否する医療機関が多数出現し、感染症指定病院に大 きな負担を与えました。いまは検査体制が整い、感染 経路もわかってきたので、いまこそ従来通りの診療体 制を取り戻す時です。

②の「社会に向けて」については、早期の感染予防策をとるため、PCR検査施設を有効に利用し、戦略的(地域集中的) PCR検査を行い、クラスター感染の早期封じ込めをすべく、行政に要望すべきであると思います。他に学校、教育機関に向けた感染予防教育を行う必要があると思います。20歳代がもっとも感染者が多いという現状を考えると早急に行うべきです。

長谷川 浅井先生,ありがとうございます。同じテーマで,湯澤先生,ご意見をお願いします。

湯澤 我々は、コロナ対応と両立して、高度医療の提供という大学病院の本来の使命を流行以前と同じレベルで果たさなければならないと認識しています。

そのためには、とにかく基本に立ち返って、「医療者と患者さんがマスクーマスクの関係でいること」、「診療で患者さんに接触した場合は、手洗いを欠かさないこと」を現場のすべての職員に徹底しています。文字にすると簡単ですが、これをすべての医療者に徹底することは、リーダーシップを試されていると実感しています。

医療従事者には「患者が持ち込む」と考えるバイアスがありますが、市中感染のフェーズになると、職員が家族などから感染して「無症状」で勤務している危険もあるわけです。そこから院内に感染を拡大させないためには、「職員の休憩室・更衣室など、職員同士の接触機会に注意すること」、「休憩中など患者に接していないときに警戒モードがOFFになってしまう」ことに対策をとることが重要だと考えています。発熱や感冒症状を呈した職員が、非難されず申告しやすい職場風土を維持することも重要です。

Ⅵ. まとめ ~新型コロナウイルス感染症の 克服に向けて~

長谷川 最後に「新型コロナウイルス感染症の克服に

向けて」、湯澤先生、ご意見をお願いします。

湯澤 感染流行期には、「感染者をブロックする」から「感染者を院内で発見しても、拡大させない」という戦略の変更が必要だと感じています。手洗いとマスクという「基本」をすべての職員に徹底させる、病院長としてのリーダーシップをいまこそ発揮すべき時だと実感しています。

長谷川 浅井先生, 医師会の立場から, ひと言お願い します。

浅井 私のひと言は、「親しき仲にもコロナあり」を忘れずに、基本的な感染防止策の徹底を行うことです。 長谷川 ありがとうございます。COVID-19を正しく知り、対策を立てた上で「従来の診療体制を取り戻す」は、医療を担当する者として重要な示唆であると思います。浅井先生のご指摘のように、我々医療者ができることは、早く患者さんを診断し、クラスターを早期に封じ込めることと、医療崩壊を起こさないこと、つまり、医療を必要とする患者さんにきちんと医療を届けられる体制を、社会と共に協同して維持することであると考えます。

私のひと言は、ニュージーランドのアンダーソン首相の言葉である、「Be strong and be kind」に加えて「Be patient」、つまり粘り強く COVID-19 に対処していけるとよいと考えています。

皆様、COVID-19に関する座談会へのご参加、まことにありがとうございました。

文 献

- 1) Singanayagam A, et al: Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveill 2020; **25**: 2001483.
- 2) Sakanashi D: Comparative evaluation of nasopharyngeal swab and saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 RNA in Japanese patients with COVID-19. J Infect Chemother 2021; **27**: 126-129.
- 3) Asai N, et al: Clinical manifestations and radiological features by chest computed tomographic findings of a novel coronavirus disease-19 pneumonia among 92 patients in Japan. J Microbiol Immunol Infect 2020; S1684-1182(20)30168-7 (Online ahead of print).
- 4) Asai N, et al: Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?

 J Infect Chemother 2021; 27: 117-119.
- 5) 中島由槻: 結核院内感染対策 < 1 > 一特に施設面について. https://jata.or.jp/rit/rj/nakajima.html

特集

序 - がん治療における最近の話題 -

直江知樹*

はじめに

がんが本邦の死因1位になったのは1981年であるから、もう40年近くが過ぎている。この間も本邦の高齢化に伴って、がん罹患率は増加している。いまや日本人2人に1人はがんに罹患し、3人に1人はがんで亡くなる時代と言われている。2010~2011年に、がん診療拠点病院でがんと診断された65万人の患者データによれば、5年後に生存している割合は58.8%、がん以外の死亡を除けばその割合は66.4%と報告されている1.2°。1960年代には、がん男性患者の5年生存率が30%に満たなかったことを考えれば(国立がんセンター・データ)、治療成績は確実に向上してきたと言える。これには診断技術の進歩や検診の普及、治癒率の高い手術手技の確立、有効な化学療法などが貢献してきたと考えられる。

2015年,厚生労働省はがん対策のさらなる「加速化」のために,①避けられるがんを防ぐための予防・早期診断,②がんによる死亡者数の減少のための治療・研究,③がんと共に生きることを可能にする社会の構築の3つを柱とすることを定めた。難治がんに加えて,AYA(思春期・若年成人)がんや稀少がんにも焦点を当てること,がん患者の就労支援,緩和・支持療法の充実などが加えられている。また,がん医療「均てん化」という言葉は少なくなり,先進的な医療については集

約化・拠点化を進める方向が明らかにされた。

I. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)

さて、ここ数年間でがん治療の大きな話題といえば、ニボルマブ(ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体、オプジーボ®)に代表される免疫チェックポイント阻害薬(ICI)であろう。がん免疫療法は1970年代から非特異的な免疫賦活剤、サイトカインなどが登場したが、臨床的な有効性に乏しかった。1990年代に入るとモノクローナル抗体のキメラ化あるいはヒト化が可能となり、21世紀の到来と共に多くの抗体医薬品が開発された。これらは現在、免疫療法というよりも分子標的療法に位置づけられている。

一方、1990年代からヒト腫瘍におけるがん抗原も発見されるようになるが、がんワクチンは成果を上げることができなかった。臨床エビデンスを出したのはがん免疫を高める治療法ではなく、T細胞表面上に発現するがん免疫の抑制にかかわる分子(たとえば PD-1)を阻害する治療法である。ICI 有効症例における詳細な解析の結果、①がん細胞にはランダム点突然変異によって非自己として認識されるタンパク質が存在すること、②これらは断片化されて MHC 分子に提示されること、③T細胞は提示した断片を認識しうること、④しかし、T細胞上の抑制分子(たとえば PD-1)が、がん細胞上の PD-L1 の刺激によって不活化されること(言い換えれば、がんは免疫系からエスケープしている)、⑤ ICI はこの抑制を解除し、がん細胞を排除することが、ヒトにおいて実証されたのである^{3.4)}。

^{*} Tomoki Naoe:国立病院機構名古屋医療センター/「現代医学」 編集委員長

いまや免疫療法は、手術療法、放射線療法、化学療法 (抗がん剤)とならぶ、第4の治療法として注目されて いる。

Ⅱ. がん遺伝子パネル検査

2つ目の話題はがんゲノムである。次世代シークエ ンサー (NGS)やデータ解析技術の進歩によって、ゲ ノムシークエンスが高速かつ安価に得られる時代とな り、がんゲノム研究は飛躍的に進歩した50。がんの本 態解明研究が進んだことはもちろん、臨床では、がん 遺伝子パネル検査として薬物治療の最適化に用いられ るようになった⁶。ただ、現在のがん遺伝子パネル検 査には制約も多い。がんゲノム医療(拠点/連携)病院 のみで保険適用されること、その対象は標準治療のな い固形がん患者で、1回のみとなっていることなどで ある。さらに、パネル検査から患者にあった標的薬や 治験にたどり着ける割合はまだ10~20%と低く,新 規薬剤開発が同時に進むことが期待されている。将来 的には、末梢血液に循環する DNA を用いて(これは リキッドバイオプシーと呼ばれている), 経時的にパ ネル検査を行うことが期待されている。もしもこれが 実用化されれば、手術後の再発リスクや薬剤への耐性 化などに応用できるかもしれない。

一方,造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査は、ようやく保険承認に向けて検体集積がはじまった(2020年夏)。固形がんと違うことは、試料が末梢血、骨髄液、リンパ組織などから抽出されたDNAとRNAを用いる点や、「治療法選択」だけでなく、分子診断や予後予測に広がる可能性がある点である。

おわりに

本特集では、各種がんの治療最前線とともに、進展 著しいがん免疫療法について、レビューをお願いした。 診療や研究にお忙しい中、時間を割いていただいた執 筆者の方々に感謝申し上げる。

利 益 相 反

筆者は本論文において、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 厚生労働省:がん対策加速化プラン. 2020年7月18日 (https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000107766.pdf)
- 2) 厚生労働省:「がん研究 10 か年戦略」について. 2020 年 7 月 18 日 (https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/000042870.pdf)
- 3) Schumacher TN, et al: Neoantigens in cancer immunotherapy. Science 2015; **348**: 69-74.
- 4) Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nature Rev Cancer 2012; **12**: 252–264.
- 5) Vogelstein B, et al : Cancer genome landscapes. Science 2013; **339**: 1546-1558.
- 6) Frampton DM, et al: Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. Nature Biotechnol 2013; **31**: 1023–1031.

特集

各種がんにおける薬物療法トピックス - 肺がん -

近藤征史*

内容紹介

肺がん、特に非小細胞肺がんの化学療法はこの10年ほどで著しく進歩している。ドライバー遺伝子の変化に対する分子標的薬が次々と開発され、奏効率は60%以上と高く、無増悪生存期間中央値も10カ月を超えるようになり、生存期間中央値も3年以上になっている。また、免疫チェックポイント阻害薬により、腫瘍免疫が作用していることが臨床レベルで明らかにされ、なおかつ10%以上の患者では、長期にその作用が持続し、5年以上の生存が得られるようになった。本稿では、これらの薬剤の現状について概説する。

はじめに

従来、肺がんに対する薬物は、細胞障害性抗がん剤による併用療法もしくは単剤療法が基本であったが、2000年代半ばに分子標的薬のゲフィチニブが開発され、その後、種々のドライバー遺伝子の異常に対して分子標的薬が開発されている。分子標的薬は従来の抗がん剤併用療法よりも高い奏効率を示し、一次治療から使用されるようになった。また、2010年代半ばより免疫チェックポイント阻害薬が導入され、単剤もしくは抗がん剤との併用で使用されるようになっている。このような進歩により、2000年代初めは進行非

-Key words

肺がん、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬

小細胞肺がんの生存期間中央値は1年ほどであったが、現在では、EGFR 変異腫瘍においては生存期間中央値が3~5年、または免疫チェックポイント阻害薬は5年生存率が10~20%と推定されており、進行肺がんにおいて長期の生存が見込まれるようになった。このような治療の進歩の恩恵を受けるには、遺伝子診断も含めて、正確な診断、適正な薬剤選択、適切な副作用マネジメントが重要であると思われる。

本稿では、はじめに非小細胞肺がんとその中心として細胞障害性抗がん剤治療に言及し、最近のトピックスである分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬との進歩について概説する。

I. 肺がんに対する抗がん剤の発達の歴史

2000年代初頭に確立した白金製剤と第三世代抗が ん剤との2剤併用は、長らく肺がんの標準療法として 使用されてきた。奏効率は約30%で、無増悪生存期 間中央値は約6カ月であり、その後、ペメトレキセド 等の維持療法や血管新生阻害薬のベバシズマブ併用療 法で、若干治療成績は向上してきた。

二次治療としては、長らくドセタキセル単剤治療が標準治療であったが、血管新生阻害薬であるラムシルマブとの併用療法の優越性や、ペメトレキセド、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の非劣性が証明された。

しかしながら、後述の分子標的薬や免疫チェクポイント阻害薬の開発により、これらの抗がん剤と比較して、高い奏効率や長期の生存が得られるようになった。

^{*} Masashi Kondo:藤田医科大学呼吸器内科学 I 講座

表1 主な分子標的薬

遺伝子異常	薬剤名	商品名	承認年	条件	奏効率 (RR)	無増悪生存 期間中央値 (mPFS)	文献
EGFR	ゲフィチニブ	イレッサ	2002 年		73%	10.8 M	1
	エルロチニブ	タルセバ	2007年		78%	11.8 M	2
	アファチニブ	ジオトリフ	2014年		70%	11.0 M	3
	ダコミチニブ	ビジンプロ	2019年		75%	14.7 M	4
	オシメルチニブ	タグリッソ	2016年	T790M 変異	71%	10.1 M	5
	オシメルチニブ	タグリッソ	2018年	一次治療	80%	18.9 M	6
ALK	クリゾチニブ	ザーコリ	2012 年		74%	10.9 M	7
	アレクチニブ	アレセンサ	2015 年		92%	34.1 M	8
	セリチニブ	ジカディア	2016年		73%	16.6 M	9
	ロルラチニブ	ローブレナ	2018年	二次治療以降	48%	7.4 M	10
ROS1	クリゾチニブ	ザーコリ	2017年		72%	17.6 M	11
	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	2020年		77%	24.6 M	
BRAF	ダブラフェニブ	タフィンラー	2018年	ダブラフェニブ、トラメチニブの併用	64%	10.9 M	12
	トラメチニブ	メキニスト	2018年				
NTRK	エヌトレクチニブ	ロズリートレク	2019年	肺がんだけでなく NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん	57%	11.2 M	13
MET	カプマチニブ	タブレクタ	2020年	エクソン 14 スキッピング変異陽性	41~68%		
	テポチニブ	テプミトコ	2020年	エクソン 14 スキッピング変異陽性	42%		

各薬剤は、肺がんにおいて承認・効能追加になった年を記載。奏効率や無増悪生存期間中央値は引用した文献などから記載しており、試験の背景が異なるため、薬剤ごとの効果の違いを正確に反映したものではない。複数の試験の結果があるため、日本肺癌学会のガイドラインなどを参照のこと。

(文献1~13より筆者作成)

Ⅱ.分子標的薬

EGFR 阻害薬のゲフィチニブは、世界に先駆けて、2012年に本邦で使用可能となった。その後、EGFR 遺伝子に変異が見つかり、変異を有する症例に特異的に効果があることが明らかとなった。これにより肺がんにおいてもドライバー遺伝子異常の検索とそれに対する阻害薬の開発が加速され、2020年の時点では、6種類の遺伝子異常に対して、10種類以上の薬物が日常臨床で使用可能になった(表1)。今後も、新たな治療標的に対する薬剤の開発は持続していくと思われる。

しかしながら、分子標的薬には特有の副作用があり、 当初に開発されたゲフィチニブでは、一定の割合で薬 剤性肺障害が生じ、致死的になることが明らかとなっ ている。また、皮膚障害や下痢などの消化器の副作用 が高率に発生するため、そのマネジメントも重要であ る。これらの副作用に対する対策(症例の選択、副作 用のモニター、薬剤の中止、減量)が進歩して、比較 的安全に薬剤投与が行われるようになった。しかしな がら一定の割合で重篤な副作用が生じるため、使用に あたっては、適切な患者説明と同意、教育が必要であ ると考えられる。

1. EGFR 遺伝子異常

EGFR 遺伝子変異のパターンは90%以上がエクソン19欠失とエクソン21の点突然変異であり、それらはコモン変異と言われ、EGFR 阻害薬に高い感受性がある。一方、それ以外の変異においては、薬剤ごとに感受性が異なる可能性がある。特にEGFR 阻害薬の使用中に生じる耐性変異であるT790Mに対して、オシメルチニブが高い感受性をもち、当初はT790Mを有する症例において承認された。

ゲフィチニブ、エルロチニブ(第一世代)は、一次治療において、白金併用療法に比して奏効率 $70 \sim 80\%$ で、無増悪生存期間中央値は 12 カ月ほどとよい治療成績を示し、標準療法として使用されてきた $^{1,2)}$ 。その後、第二世代の EGFR 阻害薬として、アファチニブ、ダコミチニブが第一世代と同等以上の治療成績を示した $^{3,4)}$ 。さらに第三世代のオシメルチニブは、当初は EGFR 阻害薬の耐性の機序として、EGFR 遺伝子に耐性変異の 1790M に対して有効性が示された100%、その後の臨床試験において、第一世代 EGFR 阻害薬を上回る治療成績を示した100%。その結果、EGFR 変異腫瘍の一次治療としては、オシメルチニブが第一選択薬とされている。また、ゲフィチニブ、エルロチニブ

と抗がん剤,血管新生阻害薬との併用で有望な結果が出ており、どのような順序、組み合わせで、EGFR阻害薬を使用するかが議論されている。また従来、薬剤の効果が乏しいとされている頻度の少ない EGFR 遺伝子変化(エクソン 20 の挿入変異など)において、新規の薬剤が開発中である。

2. ALK 遺伝子融合

ALK遺伝子が他の遺伝子(EML4 など)と融合することにより活性化することが見つかり、その阻害薬であるクリゾチニブの効果が示された 7 。その後、複数のALK阻害薬(PV)クチニブ、セリチニブ)が開発され、クリゾチニブに対する優位性が示されている $^{8.9}$ 。クリゾチニブの使用により、ALK遺伝子に耐性変異が生じたり、ALK以外の情報伝達系が活性化されたりして、耐性が生じることが知られている。その耐性にも、第二世代以降のALK阻害薬は活性があることが示されている。ロルラチニブが、ALK阻害薬耐性になった症例で承認されている 10 0。EGFR阻害薬と同様に、どのような阻害薬を、どの順序で使用するかが議論されているが、ガイドラインなどでは、本邦で開発されたアレクチニブを一次治療で使用することが推奨されている。

3. ROS1 遺伝子融合

ROSI 遺伝子融合に対してもクリゾチニブの有効性活性が示され,ALK 遺伝子異常と同様に日常臨床においても使用されている $^{11)}$ 。他の ROS1 阻害薬も開発されつつあり,耐性化の機序の解明やその克服が試みられている。2020 年にはエヌトレクチニブも承認された。

4. BRAF 遺伝子変異

BRAF遺伝子にも多くの部位に変異がみられ、肺がんも含めて、メラノーマなどの多くのがんで報告されているが、多くは V600E 変異である。肺がんにおいては、BRAF 阻害薬に加えて、MEK 阻害薬を併用することにより高い奏効率が示され、この 2 剤の併用療法が承認されている 12)。

5. NTR 遺伝子変異

肺がんだけでなく、NTR 遺伝子異常を有する多様ながんにおいて臨床試験が実施され、がん種の限定はなく、NTR 遺伝子変異に対して、エヌトレクチニブが承認された $^{13)}$ 。

6. MET 遺伝子変異

MET 遺伝子のエクソン 14 のスキッピング変異に対して、2020 年に 2 種類の薬剤が承認された。

7. 遺伝子検査

これらの遺伝子異常に対する阻害薬の使用に関しては、対応する遺伝子異常の検出が重要であり、薬剤が 承認された試験に使用された検査方法および診断薬は コンパニオン診断薬と言われている。現状では、ドラ イバー遺伝子異常の症例に、それに対する分子標的薬 を使用するには、コンパニオン診断薬による診断が必 要である。

しかしながら、近年多くの遺伝子異常を包括的に診 断する方法として、次世代シークエンサー (NGS)を 用いたゲノムプロファイリング検査が開発され、2019 年には保険適用となった。しかしながら、その使用は 標準療法が完了した患者などの制約があり、多くの場 合は一次治療の前に実施はできない。ただ、BRAF の遺伝子異常の検出におけるコンパニオン診断は、オ ンコマインというゲノムプロファイリング検査に含ま れており、この検査は、EGFRやALKの遺伝子異常 の診断においてもコンパニオン診断薬の承認を得たた め、一次治療前のドライバー遺伝子の診断にも使用で きる。NGS 検査である FoundationOne® CDx がんゲ ノムプロファイル検査も同様に、ゲノムプロファイリ ング検査とコンパニオン検査の両面をもっている。単 一の遺伝子異常検出の検査と、NGS を用いた複数遺 伝子検査では、必要とする DNA 量や検査の感度に違 いがあり、その使い分けが問題となる。またゲノムプ ロファイリング検査と、特定の遺伝子異常を検出する ためのコンパニオン診断としての検査では、同じ検査 でも保険点数が異なっており、どのように使用するか は重要な課題である。

8. 課題

分子標的薬は高い奏効率を有するが、耐性が生じることが知られており、その克服が課題である。機序としては、標的である遺伝子の薬剤耐性となる変化が生じること、別の経路が活性化されることなどにより、がん細胞がふたたび増殖可能になることが知られている。現時点では、EGFR遺伝子の耐性変異であるT790M以外は日常診療では測定できない。他の薬剤が耐性変異に感受性があることが知られており、それらの研究成果が臨床応用されると、より長い生存期間が得られると思われる。また、耐性を阻止するような分子標的薬と、他の薬剤との併用の開発が進められている。

抗体種類	薬剤名	商品名	承認, 効能 追加年月	条件	主な効果	文献
PD-1 抗体	ニボルマブ	オプジーボ	2015年12月	二次治療 単独	扁平上皮がん mOS 9.2 M	14
			2015年12月	二次治療 単独	非扁平上皮がん mOS 12.2 M	15
PD-1 抗体	ペムブロリズマブ	キイトルーダ	2017年2月	二次治療 単独 PD-L1 1 %以上	mOS 10.4 M (2mg/m²) , 12.7 M (10mg/m²)	17
			2018年12月	一次治療 単独 PD-L1 1 %以上	mPFS 5.4 M, mOS 16.7M	18
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	扁平上皮がん mPFS 6.4 M, mOS 15.9 M	19
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	非扁平上皮がん mPFS 8.8 M, mOS 22.0 M	20
PD-L1 抗体	アテゾリズマブ	テセントリク	2018年4月	一次治療 単独	mPFS 2.8 M, mOS 13.8 M	21
			2018年12月	一次治療 抗がん剤併用	非扁平上皮がん mPFS 8.3 M, mOS 19.2 M	22
			2019年8月	一次治療 抗がん剤平癒	小細胞肺がん	23
PD-L1 抗体	デュルバルマブ	イミフィンジ*	2018年8月	放射線化学療法後維持療法	mPFS 16.8 M	24

表2 主な免疫チェックポイント阻害薬(2020年 11 月時点)

免疫チェックポイントの薬剤が肺がんで承認された年月、もしくは併用療法などの効用追加がされた年月を記載。効果(無増悪生存期間中央値: mPFS, 生存期間中央値: mOS)は、主として引用した文献より記載した。

(文献 14, 15, 17~24 より筆者作成)

Ⅲ. 免疫療法

1. 二次治療

免疫を制御する分子である CTLA-4,PD-1 などの 免疫チェックポイントを阻害する抗体が、メラノーマ に効果があることが示され、肺がんにおいては PD-1 抗体のニボルマブが、それまで二次治療の標準治療で あったドセタキセルに対して優位性が示され、日常臨 床に使用されるようになった^{14,15)}。奏効率は20%ほ どでドセタキセルとほぼ同様であったが、長い生存期 間中央値を示し、最近のデータでは5年生存率が 10%以上と良好な治療成績が示されている。その後, 他の PD-1 抗体や PD-1 のリガンドである PD-L1 に対 する抗体も開発されている 16~24)。 肺がんにおいては、 PD-L1 の発現と薬剤の効果が高いことが知られている が、発現が検出できない腫瘍にも効果が認められ、分 子標的薬における遺伝子異常のような、特異性の高い、 優れた効果予測のバイオマーカーは現時点では存在し ない。

2. 一次治療

PD-L1 の発現を有する腫瘍に対し、一次治療において従来の白金製剤併用療法と比較すると、ペムブロリズマブ単独療法は良好な無増悪生存期間が示され、PD-L1 が腫瘍細胞の1%以上で陽性であれば、一次治療においても使用可能となった ^{17.18)}。薬剤の副作用と

しては、従来の抗がん剤とは異なり、免疫が活性化され、種々の自己免疫疾患と類似した副作用が生じる(免疫関連副作用)。具体的には、甲状腺、肝臓、胃腸、副腎などが障害される。発症時期は投与直後起きることもあるが、長期投与後にも生じるため注意を要する。さらに、症状は倦怠感など非特異的なものが多く、多様な免疫関連の副作用が生じることを念頭に置き、治療には副作用対策を行う必要がある。

さらに一次治療において、抗がん剤療法に免疫チェクポイント阻害薬を併用することにより、有意に無増悪生存期間、生存期間の延長が示され、2018年より、日常臨床においても使用可能となった ^{19, 20, 22)}。これらの一次治療における免疫チェクポイント阻害薬併用療法は、主としては*EGFR* 変異や*ALK* 遺伝子異常を除いた患者集団の治療成績であり、ドライバー遺伝子を有する症例の一次治療においては、対応する分子標的薬の使用が推奨されている。

3. 適応の拡大

手術不能な局所進行肺がんには化学放射線療法が行われているが、治療後に PD-L1 抗体であるデュルバルマブ(維持療法)を使用すると生存期間が延長することが示され、日常臨床においても使用されるようになった²⁴⁾。さらに、小細胞肺がんにおいてもアテゾリズマブと抗がん剤との併用が承認された²³⁾。今後は、手術の前後に免疫チェックポイント阻害薬

^{*}本薬剤は、小細胞肺がんにも適応拡大されている。

の効果を検証する臨床試験を行うことが進行しており,進行肺がんだけでなく,早期肺がんの治療戦略にも,免疫チェックポイント阻害薬が組み込まれる可能性がある。

4. 課題

2016年末に本邦において、初めて免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブが二次治療として承認されてから、次々と複数の薬剤が、一次治療、併用療法、維持療法としても承認されるようになった。実際の臨床においても、ニボルマブ、ペムブロリズマブで治療した患者が3年以上無再発の状態を保っている場合がみられるようになってきた。長期の生存が得られる場合は、薬剤を休止することの可否を検討することが重要な課題になると思われる。

さらに、他の免疫チェックポイント阻害薬や分子標 的薬との併用が検討されている。非小細胞肺がん全体 においては、二次治療の長期フォローのデータより、 免疫チェックポイント阻害薬によって 10~20% に長 期の病勢制御が報告されている。現在のPD-1/PD-L1 抗体と他の免疫チェックポイント阻害薬との併用療法 が開発されている。CTLA4 抗体であるイピリムマブ は、すでにメラノーマでは承認されているが、肺がん においても PD-1 や抗がん剤との併用にて効果が示さ れており、日常臨床で使用されることが期待されてい る。また、他の免疫チェックポイント阻害薬に関連し た分子を標的とした薬剤の臨床試験が進められている。 今後は、PD-1 抗体単独で達成している 10~20%の 5 年生存を超えるような免疫療法の開発が望まれる。さ らには、より詳細な予測(最適な薬剤選択など)が可能 となるようなバイオマーカーの開発が望まれる。

おわりに

これらの薬剤の開発は今後も継続され、より多くの 進行肺がんの患者に、5年以上の生存もしくは治癒が 得られることが期待される。そのためには、正確な病 理・遺伝子診断、適切な薬剤選択、副作用のマネジメ ントが重要であると思われる。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

1) Maemondo M, et al : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; **362**: 2380-2388.

- 2) Rosell R, et al: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012: 13: 239-246.
- 3) Park K, et al: Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; **17**: 577-589.
- 4) Wu YL, et al: Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017: **18**: 1454-1466.
- 5) Mok TS, et al: Osimertinib or platinum- pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; **376**: 629-640.
- 6) Soria JC, et al: Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **378**: 113-125.
- 7) Solomon BJ, et al: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; **371**: 2167-2177.
- 8) Hida T, et al: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an openlabel, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; **390**: 29-39.
- 9) Soria JC, et al: First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017; **389**: 917-929.
- 10) Besse B, et al: Lorlatinib in patients (pts) with previously treated ALK + advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): updated efficacy and safety. 2018 ASCO annual meeting. J Clin Oncol 2018; **36** (suppl): abstr 9032.
- 11) Shaw AT, et al: Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014; **371**: 1963-1971.
- 12) Planchard D, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; **17**: 984-993.
- 13) Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. 2018 ESMO Congress (Abstract LBA17)
- 14) Brahmer J, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; **373**: 123-135.
- 15) Borghaei H, et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; **373**: 1627-1639.
- 16) Herbst RS, et al: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; **387**: 1540-1550.
- 17) Reck M, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; **375**: 1823-1833.
- 18) Mok TS, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a

- randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; **393**: 1819–1830.
- 19) Paz-Ares L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **379**: 2040-2051.
- 20) Gandhi L, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; **378**: 2078-2092.
- 21) Rittmeyer A, et al; OAK Study Group: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;

389 : 255-265.

- 22) Jotte RM, et al: Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous NSCLC (IMpower131): results from a randomized phase III trial. JTO 2020; 15: 1351-1360.
- 23) Horn, L, et al : First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
- 24) Scott J, et al : Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage Ⅲ NSCLC. N Engl J Med 2018; 379: 2342-2350.

特集

各種がんにおける薬物療法トピックス - 大腸がん -

熊西亮介* 坂東英明*

内容紹介

本邦において切除不能進行・再発大腸がんは増加を続けており、新規治療開発も盛んに行われている。「大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版」では、一次治療における遺伝子変異と、原発巣占拠部位に基づいた治療選択プロセスが明記されるようになり、さらに高頻度マイクロサテライト不安定(Microsatellite instability high: MSI-H)の大腸がんには、二次治療以降に免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブの使用が、推奨される治療として明記されるようになった。包括的遺伝子プロファイリング検査が保険適用となった現在、バイオマーカーに基づく治療の個別化が、今後一層進むことが期待される。

はじめに

厚生労働省の人口動態統計における死亡データによると、本邦での大腸がんによる死亡数は依然として増加し続けており、2017年は50,681人と、がん種別においては2番目に多い疾患であった。切除不能進行・再発大腸がんの治療成績は確実に進歩を遂げているものの十分とは言えず、新たな治療開発が強く望まれている。2019年1月に「大腸癌治療ガイドライン医師

用 2019 年版」が刊行され、新たな知見が多数掲載された $^{1)}$ 。

本稿では、ガイドラインをもとに切除不能進行・再発大腸がんに対する現在の標準治療を説明し、さらに 今後の治療開発の展望についても記載していく。

I. 切除不能進行・再発大腸がんに対しての 一次治療の選択

切除不能と判断された進行・再発大腸がんに対して薬物療法を実施しない場合,生存期間中央値(MST) は約8カ月²⁾であるが、薬物療法の進歩により適切な治療を行えば、切除不能と診断されてからも30カ月を超える MST が期待できる。切除不能進行・再発大腸がんに対する薬物療法の目標は根治ではなく、腫瘍の進行を遅らせることによる延命と症状コントロールであるが、薬物療法が奏効し、転移巣の治癒切除が可能であった場合には治癒が得られる可能性もある。したがって、薬物療法が適応可能と判断される患者に対しては積極的な薬物療法が推奨される¹⁾。

切除不能進行・再発大腸がんに対して薬物療法を考慮する場合には、まずは薬物療法の適応可否について判断する必要がある。図1に「大腸癌治療ガイドライン医師用2019年版」で改訂された、一次治療の方針を決定する際のプロセスを記載した。まずは、①全身状態が良好で、忍容性に問題はないと判断される患者(Fit)、②全身状態や主要臓器機能、併存疾患等のため、オキサリプラチン(OX)、イリノテカン(IRI)や、分子標的治療薬の併用療法に対する忍容性に問題があると

⁻Key words -

Colorectal cancer, RAS, BRAF, Tumor location

^{*} Ryosuke Kumanishi,Hideaki Bando:愛知県がんセンター 薬物療法部

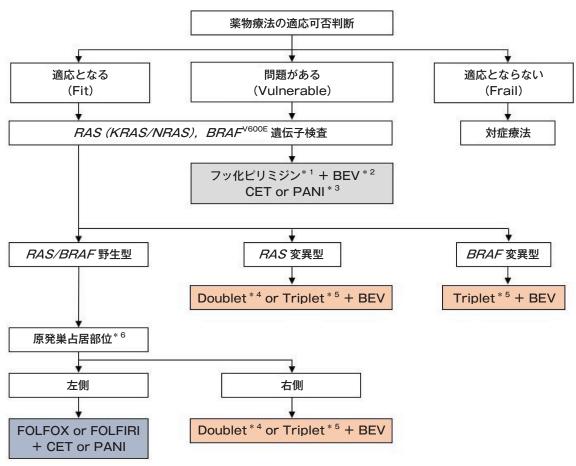


図1 一次治療の方針を決定する際のプロセス

- *1フッ化ピリミジン:5FU+1-LV, UFT+LV, S-1, Cape
- *2 BEV の併用が推奨されるが、適応とならない場合はフッ化ピリミジン単独療法を行う。
- *3 CET, PANI は RAS (KRAS/NRAS)野生型にのみ適応。
- * 4 Doublet: FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1+IRI
- * 5 Triplet : FOLFOXIRI
- *6 腫瘍占居部位の左側とは下行結腸、S 状結腸、直腸、右側とは盲腸、上行結腸、横行結腸を指す。

BEV: ベバシズマブ, CET: セツキシマブ, PANI: パニツムマブ

(文献1より引用)

判断される患者 (vulnerable),③全身状態が不良のため薬物療法の適応がないと判断される患者 (Frail) のいずれに該当するかを判断し,Frail と判断された場合には薬物療法は行わずに対症療法を行うことが推奨されている 1 。薬物療法の適応と判断した患者に対しては,一次治療開始前に RAS (KRAS/NRAS) 変異検査に加えて,BRAF VOOCE 変異検査の実施を推奨する旨の記載が,今回の改訂で追加された。現在,RAS 変異と BRAF VOOCE 変異を同時に測定可能な MEBGEN RASKET TM -B キットが保険適用となっている。

RAS (KRAS/NRAS) 変異は切除不能大腸がん患者の約50%で認められており、RAS (KRAS/NRAS) 変異の患者に対して、セツキシマブ(CET) やパニツムマブ(PANI)等の抗 EGFR 抗体の効果が、治療ラインや併用化学療法の有無や種類にかかわらず期待できない

ことが多くの大規模臨床試験で確認されており、メタアナリシスでも報告されている。

本邦において、 $BRAF^{Vooce}$ 変異は切除不能大腸がん 患者の約 $4\sim6\%$ に認められ、この変異がある患者に 対しては薬物療法の効果が著しく乏しく、予後がきわ めて不良であることが示唆されている $^{3,4)}$ 。切除不能 進行・再発大腸がん患者における一次治療としての FOLFIRI + ベバシズマブ (BEV) に対する FOLFOXIRI + BEV の有効性・安全性を検証する第 \blacksquare 相臨床試験 として行われた TRIBE 試験 5 において、FOLFOXIRI + BEV は主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) 中央値が FOLFIRI + BEV 群で 9.7 カ月、FOLFOXIRI + BEV 群で 12.1 カ月であり、FOLFOXIRI + BEV 群で有意に良好であった (p=0.003)。 さらに全生存 期間 (OS) では 25.8 カ月 vs. 29.8 カ月、奏効率ではそれ

	レジメン	PFS (月)	HR	OS (月)	HR	Right HR *		Left HR*	
		(F) (A)	ПК	US (A)	пк	PFS	OS	PFS	OS
CALGB 80405	Chemo + BEV	11.3	1.1	31.2	0.9	0.87	1.00	0.50	0.05
CALGD 80403	Chemo + CET	11.4	1,1	32.0	0.9	0.07	1.08	0.50	0.65
EIDE 2	FOLFIRI + BEV	10.2	0.93	25.6	0.70	0.70	1.44	1.31	0.90
FIRE-3	FOLFIRI + CET	10.4	0.95	33.1	0.70				0.90
CRYSTAL	FOLFIRI	7.7	0.58	20.2	0.75	1.64	1.36	0.84	0.77
	FOLFIRI + CET	11.3	0.38	26.1					0.77
PRIME	FOLFOX4	7.9	0.72	20.2	0.78	0.80	0.87	0.72	0.72
FRIME	FOLFOX4 + PANI	10.1	0.72	26.0					0.73
DEAV	mFOLFOX6 + BEV	9.5	0.66	28.9	0.63	1.04	0.67	0.00	0.77
PEAK	mFOLFOX6 + PANI	13.0	0.66	41.3				0.68	0.77
20050181	FOLFIRI	4.4	0.605	13.9	0.000	0.75	1.14	0.88	0.06
	FOLFIRI + PANI	6.4	0.695	16.2	0.803				0.96

表 1 RAS (KRAS/NRAS)野生型の切除不能進行・再発大腸がんの患者に対して、抗 EGFR 抗体併用の有無で治療効果を比較した 6 つの 臨床試験の結果

* 抗 EGFR 抗体のBEVまたはプラセボに対するハザード比 BEV:ベバシズマブ, CET:セツキシマブ, PANI:パニツムマブ

ぞれ 53.1 % と 65.1 % で, FOLFOXIRI + BEV 群のほうが良好な結果であった。

TRIBE 試験⁵⁾ のサブグループ解析において, *BRAF* VGOOE 変異を有する患者に対する一次治療としての FOLFOXIRI + BEV の有効性が報告されているため⁶⁾, *BRAF* VGOOE 変異型の症例では FOLFOXIRI + BEV での治療を検討するが、その後の5つの試験のメタアナリシスでは、FOLFOX/FOLFIRI + BEV とFOLFOXIRI + BEV で OS に差を認めなかった。全身状態によって両者を使い分けるのが適切と考える。

遺伝子発現、遺伝子変異等は大腸に均一に分布しているわけではなく、右側結腸と左側結腸で分布に違いがあることから、薬物療法における原発占拠部位の重要性が報告されている。RAS (KRAS/NRAS)野生型の切除不能進行・再発大腸がんの患者に対して、抗EGFR 抗体併用の有無で治療効果を比較した6つの臨床試験(CALGB80405 試験、FIRE-3 試験、CRYSTAL試験、PRIME 試験、PEAK試験、20050181 試験)の統合解析でにおいて、原発占拠部位が右側(盲腸、上行結腸、横行結腸)の患者は、左側(下行結腸、S状結腸、直腸)の患者と比較して予後が悪い結果となった。さらに、一次治療における抗EGFR 抗体の効果が、左側の患者ではPFS、OSともに良好な結果であったのに対して、右側の患者に対する効果はむしろ乏しかった(表1)。したがって、一次治療における分子標的治

療の選択として、左側では抗 EGFR 抗体が、右側では BEV がそれぞれ推奨されている。

以上より、薬物療法の適応と判断された患者におい ては,一次治療開始前にRAS (KRAS/NRAS)変異検 査と同様にBRAF VEOOE 変異検査も行い、RAS (KRAS/ NRAS), BRAF V600E がどちらも野生型の症例は, さ らに原発巣占拠部位に基づいて, 左側の場合には FOLFOX または FOLFIRI 療法と抗 EGFR 抗体の併 用療法が、そして右側の場合にはフッ化ピリミジン系 とOX, もしくはIRIを組み合わせたdoublet (FOLFOX, CAPOX, SOX, FOLFIRI, S-1 + IRI) + BEV もしく は triplet (FOLFOXIRI) + BEV の併用療法が推奨さ れている。また、RAS (KRAS/NRAS) 変異型の場合 には抗 EGFR 抗体の治療効果が期待できないため、原 発巣占拠部位によらずに doublet + BEV もしくは triplet + BEV での治療を検討する。BRAF V600E 変異 を有する患者に対しては、前述のとおり triplet + BEV を検討する。

Ⅱ. 切除不能進行·再発大腸がんに対する 二次治療の治療戦略

BEV を含む一次治療が施行された場合の二次治療における分子標的薬の併用に関しては BEV の継続投与で、一次治療で BEV 併用化学療法を施行後に増悪した切除不能大腸がん症例に対しては、標準的二次化

学療法に BEV を継続併用することで有用性を検証した無作為化比較試験である ML18147 試験⁸⁾において, OS の延長が示された(OS 中央値: BEV 併用群 11.2 カ月 vs. 化学療法単独群 9.8 カ月)。

また、切除不能進行・再発大腸がんに対する BEV, OX, フッ化ピリミジン系製剤による治療後の二次治療としての FOLFIRI ±ラムシルマブ(RAM)の多施設共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である RAISE 試験⁹⁾で、FOLFIRI + RAM 群の OS の延長が示された(OS中央値: FOLFIRI + RAM 群 13.9 カ月 vs. FOLFIRI + プラセボ群 11.5 カ月)。

OX 不応の切除不能進行・再発大腸がん患者における二次治療としての FOLFIRI 療法に対する FOLFIRI + アフリベルセプト ベータ (AFL)の優越性を検証した第Ⅲ相試験である VELOUR 試験 ¹⁰⁾では、OS 中央値が FOLFIRI + AFL 群で 12.5 カ月と、FOLFIRI + プラセボ群の 11.7 カ月に対して延長を示した。よって、二次治療としては FOLFIRI に抗 VEGF 抗体である BEV、RAM、AFL のいずれかを併用させる治療が推奨される。

また*RAS* 野生型の症例で、一次治療において BEV を投与した症例に対する二次治療として BEV と抗 EGFR 抗 体 を 比 較 し た 3 つ の 第 II 相 臨 床 試 験 (SPIRITT 試験 ¹¹⁾, PRODIGE18 試験 ¹²⁾, WJOG6210G 試験 ¹³⁾)では、リスク比はいずれも抗 EGFR 抗体群のほうがよかったが、いずれの試験においても PFS と OS の有意差は認められなかった。切除不能進行・再発大腸がんでの二次治療において、FOLFIRI + PANI療法と、FOLFIRI療法の無作為化比較第 III 相試験である 20050181 試験 ¹⁴⁾では、FOLFIRI + PANI療法は*RAS* 野生型の症例で41%という良好な奏効割合(RR)を認め、OS 中央値において 14.5 カ月 vs. 12.5 カ月と、PANI 併用による延長傾向は認められたものの、有意差は得られなかった(ハザード比[HR] = 0.92, p = 0.37)。以上より、一次治療で BEV を投与した場合の二次

以上より、一次治療でBEVを投与した場合の二次治療において、化学療法とBEV/RAM/AFL併用療法はいずれもOSの延長が示されており、推奨される。また抗EGFR 抗体の併用は、腫瘍縮小効果を期待したい状況や病勢により、三次治療までの継続が困難であることが予想される症例に対しては考慮される。

Ⅲ. 切除不能進行・再発大腸がんに対する 三次治療以降の治療戦略

後方治療の選択肢としては、主にレゴラフェニブと TAS-102 がある。レゴラフェニブとプラセボとを比較 した第 \blacksquare 相試験である CORRECT 試験 $^{15)}$ では、主要評価項目の OS 中央値において、プラセボ群 5.0 カ月に対してレゴラフェニブ群 6.4 カ月と、レゴラフェニブ群で有意な延長が示された (HR = 0.77、p = 0.0052)。 また、TAS-102 とプラセボ群とを比較した第 \blacksquare 相試験である RECOURSE 試験 $^{16)}$ において、主要評価項目である OS 中央値は TAS-102 群 7.1 カ月、プラセボ群 5.3 カ月と、TAS-102 群で有意な延長を示した (HR = 0.68、p < 0.0001)。

両剤の大きな違いは有害事象であり、CORRECT 試験における主な有害事象として、47%の患者で手足症候群(うち Grade 3 以上が 17%)が認められた。また、高ビリルビン血症が 9%の患者に認められたため、肝機能についても注意が必要なほか、倦怠感、高血圧、下痢、皮疹・落屑など多彩な有害事象も認められた。さらに本邦では、肝障害による死亡例も報告されているため、有害事象のマネジメントには特に注意する必要がある。TAS-102 は、RECOURSE 試験において38%の患者で好中球減少が、4%の患者で発熱性好中球減少が報告された。したがって、起こりうる有害事象等も考慮して両剤の選択を行う必要がある。

後方治療としての TAS-102 と TAS-102 + BEV の併用療法の有効性と安全性を比較した医師主導無作為化試験 (Danish Lonsurf 試験 $^{17)}$) において、PFS 中央値は TAS-102 群 2.6 カ月、TAS-102 + BEV 群 4.6 カ月と、TAS-102 + BEV 群で有意に高かった (p=0.001)。また、OS 中央値では TAS-102 群 6.7 カ月、TAS-102 + BEV 群 9.4 ヶ月と、こちらも TAS-102 + BEV 群で有意に治療効果の延長が認められた (p=0.03)。そのため患者の全身状態が許せば、有害事象に注意した上で、TAS-102 + BEV も後方治療の選択肢のひとつとして考慮してよいと考えられる。

IV. MSI-H 大腸がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の治療開発

細胞の DNA 複製時のエラーを修復するミスマッチ 修復 (MMR) 機構が損なわれると、DNA 配列の異常 を修復できなくなり、遺伝子異常が蓄積されて、がん 化が起きると考えられている。リンチ症候群の 90% 以上に MSI-H が認められ、スクリーニング検査にも 用いられているが、 MSI-H 固形がんのうちリンチ症 候群は 16.3%と報告されており ¹⁸⁾、多くが孤発性の大 腸がんである。

MMR 機能欠損を調べる検査において現在広く使われているものとして、MMR タンパク質の免疫染色と

ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いた MSI 検査があげられ、本邦では MSI 検査キット(FALCO)が、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として承認されている。

既治療の MSI-H および MSS 切除不能大腸がんを対 象とした第Ⅱ相試験である KEYNOTE-016 試験 ¹⁹⁾に おいて、MSI-Hの大腸がんの28例でRRは57%と、 MSI-H 大腸がんに対するペムブロリズマブの有効性 が認められた。また、治療歴のある切除不能な局所進 行または転移性の MMR 欠損、または MSI-H を有す る結腸・直腸がん患者におけるペムブロリズマブの有 効性、および安全性を検討する国際共同非無作為化非 盲検第Ⅱ相試験である KEYNOTE-164 試験 ²⁰⁾では. 1 レジメン以上の治療歴をもつ症例のコホートにおいて RR は33%, PFS 中央値4.1カ月, 12カ月時点での OS は 76% と、非常に良好な結果であった。2018 年 12月に本邦において、MSI-Hを有する切除不能再発 大腸がん既治療例を含む固形がんに対してペムブロリ ズマブが承認された。よって、二次治療以降では MSI 検査を行い、適格となった患者に対してはペムブロリ ズマブによる治療が推奨される。

MSI-H 切除不能大腸がんを対象とした一次治療と してのペムブロリズマブと、標準的化学療法を比較し た第Ⅲ相試験である KEYNOTE-177 試験 ²¹⁾の結果が 2020 ASCO annual meeting (ASCO: 米国臨床腫瘍学 会)で発表された。前治療歴のない MSI-H 切除不能大 腸がんの症例が、ペムブロリズマブ群と化学療法群 (FOLFOX またはFOLFIRI ± BEV またはCET)に 無作為に割り付けられた。主要評価項目のうちのひと つである PFS 中央値は、ペムブロリズマブ群で 16.5 カ月、化学療法群で82カ月と、ペムブロリズマブ群 で有意に延長が認められた(HR = 0.60, p = 0.0002)。 本試験では、OS については未発表であったが、その 結果から MSI-H 切除不能大腸がんの一次治療として ペムブロリズマブの適応拡大が期待される。また今後 は、一次治療開始前にRAS (KRAS/NRAS)変異検査 と BRAF V600E 変異検査に加えて、MSI 検査を行う必 要性が出てくることも意味しているため、各施設での 体制整備が今後必要になると考えられる。

V. 切除不能進行·再発大腸がんに対する 今後の治療開発

上述したとおり、いままで切除不能進行・再発大腸がんに対しては化学療法のみが適応となっていたが、MSI-H 大腸がんに対する免疫チェックポイント阻害

薬の有効性が示されたことなど、これまでとは治療戦 略が大きく変わりはじめている。

近年、BRAF VOOCE 変異を有する切除不能進行・再発大腸がん既治療例に対するBRAF 阻害薬と、抗EGFR抗体薬の併用療法の有効性が示された^{22,23)}。また、国際共同第Ⅲ相試験であるBEACON CRC 試験²⁴では、1~2 レジメンの前治療歴を有するBRAF VOOCE 変異陽性の転移性大腸がん患者を対象に、エンコラフェニブ(BRAF 阻害薬)、CET (抗 EGFR 抗体薬)、ビニメチニブ(MEK 阻害薬)の3剤併用療法群と、エンコラフェニブと CET の2剤併用療法群、CET に FOLFIRI もしくは IRI を併用する対照群の3つの群の安全性と有効性が比較された。

2020年5月に公表されたアップデート解析の結果,主要評価項目のRRとOS中央値は,3剤併用療法群では27%・9.3カ月,2剤併用療法群では20%・9.3カ月,対照群では2%・5.9カ月と,3剤併用療法群は対照群と比較して有意に良好な結果となり(OS期間中央値:HR=0.61,95%CI[95%信頼区間]0.48~0.77),2剤併用療法群も対照群と比較して良好な結果が認められた(HR=0.60,95%CI:0.47~0.75)。3剤併用群と2剤併用群のOSの差はわずかであったが,サブグループ解析の結果,PS1,転移臓器個数が3個以上の症例,CRP高値,原発巣非切除例において,3剤併用群が2剤併用群よりも良好な結果を示した。本試験の結果をふまえて,米国では2020年に2剤併用療法が承認となっているが,本邦では2020年7月現在,承認に向けた審査が行われている。

BRAF VOODE 変異を有する切除不能進行・再発大腸がん患者に対する初回治療としての3剤併用療法の効果を探索する、2 Stage デザインの単アーム第Ⅱ相試験である ANCHOR-CRC 試験²⁵⁾が行われた。Stage 1に登録された症例のうち12例以上で奏効が認められた場合のみ Stage 2に進み、合計90例が解析対象となるように計画され、Stage 1の41症例での結果がESMO World Congress on GI Cancer 2020 (ESMO:欧州臨床腫瘍学会)で発表された。RR は50%(95%CI:34~66)、PFS 中央値は4.9 カ月(95%CI:44~8.1)であり、前述したTRIBE 試験のFOLFOXIRI + BEVを行ったBRAF VOODE 変異症例と比較して、PFS はやや劣っている傾向であった。本試験はまだ Stage 1のみの結果であり、観察期間も短いため、最終的な報告が待たれる。

HER2 は胃がんでは 15~20%程度, 乳がんでは 20~25%程度と, 高頻度で陽性となるが, 大腸がんでは

 $1\sim4\%$ 程度であり、希少フラクションに位置づけられる。大腸がんの HER2 陽性症例に対して、抗 HER2 療法を行う臨床試験がいくつか報告されている。標準治療を終了した HER2 陽性切除不能大腸がん患者に対するトラスツズマブ+ラパチニブ療法の有効性を検討する第 II 相試験(HERACLES 試験 26)が行われた。 914 例の KRAS exon 2 野生型症例を対象として HER2 のスクリーニングが行われ、48 例の HER2 陽性の患者のうち 27 例がトラスツズマブ+ラパチニブの治療を受けて、30%にあたる 8 例に奏効が認められた。

また米国において、BRAF、EGFR、HER2、Hedgehog 遺伝子異常を認める症例に対して、それぞれの遺伝子 異常に対応した薬剤を臓器横断的に使用する、バスケット型の第 Π 相試験である MyPathway 試験 $^{27)}$ が行われた。HER2 遺伝子増幅もしくは HER2 遺伝子変異を認める固形がん症例に対しては、トラスツズマブ+ペルツズマブ療法が行われ、大腸がんのコホートでは RR は 32%(57 例中 18 例)と高い治療効果が認められた。

本邦でも、切除不能 HER2 陽性大腸がんに対するトラスツズマブ+ペルツズマブ療法の安全性・有効性を検討する第 II 相試験である TRIUMPH 試験²⁸⁾が行われ、中間解析で、主要評価項目である RR において、腫瘍組織 HER2 陽性グループでは 35.3%、ctDNAで *ERBB2* 陽性であったグループでは 33.3%であり、有効性が示された。

HER2 陽性の切除不能大腸がんに対する抗 HER2 抗体に、新規トポイソメラーゼ阻害化合物であるデルクステカンを結合させた DS-8201a の多施設共同非盲検化第 II 相試験(DESTINY-CRC01 試験) 29 が行われた。 2 レジメン以上の治療歴を有する HER2 陽性(IHC3 $^+$, IHC2 $^+$, かつ FISH 陽性) 大腸がんにおいて、RR は 45.3%、PFS 中央値 6.9 カ月と、良好な結果となった。しかし、HER2 弱発現(IHC2 $^+$, かつ FISH 陰性、および IHC1 $^+$) のコホートにおいては、治療効果の延長を認めなかった。本試験の結果から、大腸がんに対しての個別化戦略に HER2 陽性が加わってくることが期待される。

NTRKI/2/3, ROSI またはALK 融合遺伝子陽性の局所進行, または転移性固形がん患者を対象とした多施設共同非盲検国際共同第 II 相バスケット試験である STARTRK-2 試験 30 において, エヌトレクチニブを使用した 10 種類の NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん症例で, 主要評価項目である RR は 56.9%, そのうち大腸がんにおいては 33% (1/3 例) と高い治療効果を示

した。それに伴い、本邦でも*NTRK* 融合遺伝子陽性 の進行・再発固形がんに対して製造販売承認を取得し たため、融合遺伝子陽性が認められた症例においては、 今後エヌトレクチニブも治療選択肢としてあげられる。

おわりに

ガイドラインに、新たに一次治療における遺伝子変異と原発巣占拠部位に基づいた治療選択プロセスが明記されるようになり、治療を行う前の段階において、化学療法自体への適応も含めた治療戦略を組み立てることが、より一層求められるようになった。また、切除不能進行・再発大腸がんにおいて、抗がん剤と分子標的治療薬の併用だけでなく、免疫チェックポイント阻害薬や希少フラクションに対する標的薬なども、大腸がんの治療薬として重要な選択肢となりつつある。がんゲノム医療が保険適用となり、多数の遺伝子を網羅的に調べられるようにもなっており、大腸がん薬物療法においても、今後より一層の治療戦略の個別化が進むと考えられる。大腸がん薬物療法のさらなる進歩により、患者の生存がさらに伸びる未来に期待したい。

利 益 相 反

筆者らは本論文について,大鵬薬品工業株式会社,日本イーライリリー株式会社において,利益相反を有している。

文 献

- 1) 大腸癌研究会:大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版. 金原出版,東京. 2019.
- 2) Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000; **321**(7260): 531-535.
- 3) Yokota T, et al: *BRAF* mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer 2011; **104**(5): 856-862.
- 4) Kawazoe A, et al: A retrospective observational study of clinicopathological features of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer 2015: **15**: 258.
- 5) Loupakis F, et al : FOLFOXIRI plus bevacizumab as firstline treatment in *BRAF* mutant metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2014 : **50**(1) : 57-63.
- 6) Cremolini C, et al: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015: 16(13): 1306-1315
- 7) Arnold D, et al: Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR

- directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 2017: **28**(8): 1713-1729.
- 8) Bennouna J, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Onco 2013; **14**(1): 29-37.
- 9) Tabernero J, et al: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol 2015: 16(5): 499-508.
- 10) Van Cutsem E, et al: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30(28): 3499-3506.
- 11) Hecht JR, et al: SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2015: **14**(2): 72-80.
- 12) Bennouna J, et al: Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019: 5(1): 83-90.
- 13) Shitara K, et al: Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. Cancer Sci 2016: **107**(12): 1843-1850.
- 14) Peeters M, et al: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010; 28(31): 4706-4713.
- 15) Grothey A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; **381**(9863): 303-312.
- 16) Mayer RJ, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015; **372**(20): 1909-1919.
- 17) Pfeiffer P, et al: Bevacizumab improves efficacy of trifluridine/tipiracil (TAS-102) in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: a Danish randomized trial. World Congress On Gastrointestinal Cancer 2019
- 18) Latham A, et al: Microsatellite instability is associated with the presence of lynch syndrome pan-cancer. J Clin Oncol 2019: **37**(4): 286-295.

- 19) Le DT, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015; **372**(26): 2509-2520.
- 20) Le DT, et al: Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 2020; **38**(1): 11-19.
- 21) Andre T, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 study. Am Soc Clin Oncol 2020; **38**(18 suppl): LBA4.
- 22) van Geel R, et al: A phase Ib dose-escalation study of encorafenib and cetuximab with or without alpelisib in metastatic *BRAF*-mutant colorectal cancer. Cancer Discov 2017; **7**(6): 610-619.
- 23) Corcoran RB, et al : Combined BRAF, EGFR, and MEK inhibition in patients with *BRAF*(V600E)-mutant colorectal cancer. Cancer Discov 2018 : **8**(4) : 428-443.
- 24) Kopetz S, et al: Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. N Engl J Med 2019; **381**(17): 1632-1643.
- 25) Grothey A, et al: ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated *BRAF* V600E-mutant metastatic colorectal cancer. 2020 ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020.
- 26) Sartore-Bianchi A, et al: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, openlabel, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016: 17(6): 738-746.
- 27) Meric-Bernstam F, et al: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol 2019; **20**(4): 518-530.
- 28) Nakamura Y, et al: TRIUMPH: primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumor tissue or circulating tumor DNA (ctDNA): a GOZILA sub-study. ESMO 2019 Congress.
- 29) Salvatore Siena, et al: A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. 2020 Virtual Scientific Program. Am Soc Clin Oncol
- 30) Alexander Drilon, et al: Abstract CT060: STARTRK-2: a global phase 2, open-label, basket study of entrectinib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors harboring *TRK*, *ROS1*, or *ALK* gene fusions. AACR Annual Meeting 2017.

特集

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんに おける CDK 4/6 阻害薬の位置づけ

中野正吾*

内容紹介

近年、ホルモン受容体陽性 HER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) 陰性転移・再発乳がんの治療薬として、内分泌療法と併用されるサイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬 (CDK 4/6 阻害薬)が開発された。細胞周期を停止させることにより、抗腫瘍効果をもたらす分子標的薬である。国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の大規模第Ⅲ相試験により有効性、安全性が確認され、本邦においては2017年にパルボシクリブ、2018年にアベマシクリブが承認を受けた。好中球減少症や下痢などにおいて Grade 3以上の有害事象が認められるため、副作用のマネジメントが重要である。間質性肺疾患の出現にも注意を要する。エビデンスの程度、益と害のバランス、患者の希望などを勘定した上で、より早い段階で使用することが望ましい。

本稿では、CDK4/6 阻害薬の薬理作用および臨床的 意義について述べるとともに、2020 年に WEB 改訂さ れた乳癌診療ガイドラインをもとに、本邦における CDK4/6 阻害薬の位置づけについて概説する。

—Key words -

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がん, CDK 4/6 阻害薬, パルボシクリブ, アベマシクリブ

はじめに

本邦において、乳がんは年々増加している。国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」によると、日本人女性の9人に1人が生涯で乳がんに罹患するとされ、2020年において、がん罹患数は92,300人、がん死亡数は15,500人と予測されている。乳がん薬物療法においては、ホルモン受容体、HER2、Ki-67の発現の多寡により5つのサブタイプに分けられ、この分類に基づき薬剤が選択される。転移・再発乳がんにおいては、約6割がホルモン受容体陽性HER2 陰性であるが、生命を脅かすような病態がない限り、化学療法と比較して副作用のより少ない内分泌療法から開始することが推奨されている。

近年、内分泌療法と併用される分子標的薬であるサイクリン依存性キナーゼ4/6 阻害薬(CDK 4/6 阻害薬)が開発された。大規模な臨床試験により有効性と安全性が示され、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんに対する治療戦略がここ数年で大きく様変わりした。乳癌診療ガイドライン2018 年版が2020 年8月に改訂された(乳癌診療ガイドライン2020 年 WEB改訂版)が、CDK4/6 阻害薬の位置づけが変更となった。我々、乳がん診療に携わるものとして大きな関心事のひとつであるため、今回のテーマとして取り上げた。

本稿では CDK4/6 阻害薬の薬理作用および臨床的 意義, 乳癌診療ガンドラインをもとに本邦における CDK4/6 阻害薬の位置づけについて概説する。

^{*} Shogo Nakano: 愛知医科大学乳腺·内分泌外科

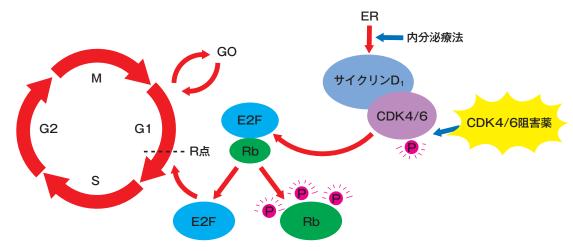


図1 細胞周期調節機構と CDK4/6 阻害薬と内分泌療法の作用点

I. 細胞周期、チェックポイント機構

細胞周期は細胞分裂期 $(M \, H)$ と、間期である DNA 複製期 $(S \, H)$ 、 $G1 \, H$ 、 $G2 \, H$ の $4 \, H$ と、可逆的に細胞 周期を終了した $G0 \, H$ より成る。細胞周期の過程で何らかの異常を感知すると、細胞周期を停止するチェックポイント機構により制御される。特に、 $G1 \, H$ から $S \, H$ 移 行 の $G1/S \, F$ ェックポイント は 制 限 点 (restriction point: $R \, H$ として知られており、細胞周期の律速段階である H 。このため生体内の多くの細胞は H の修復完了を待って H の

CDK4/6 はサイクリン D と複合体を形成し、腫瘍増殖抑制因子である Rb のリン酸化により転写因子 E2F を活性化させ、G1 期から S 期への進行に必要な遺伝子群の転写を開始させる 20 。多くのがん腫において、サイクリン D-CDK4/6-Rb を含む経路の異常が認められ、増殖シグナルに依存せずに細胞分裂が進むことがわかっている。

Estrogen receptor (ER) シグナルは、サイクリン D1 遺伝子の転写を活性化する。ER 陽性乳がんにおいては約 20% でサイクリン D1 遺伝子増殖がみられ、約 50%でサイクリン D1 蛋白の高発現が認められる 30 。またサイクリン D1 は、ER 転写を活性することで、ER 陽性乳がんのサイクリン D1 依存性が高まることが知られている 40 。

II. CDK4/6 阻害薬

CDK4/6 阻害薬は、アデノシン三リン酸(ATP)とサイクリン D-CDK4/6 複合体との結合を競合的に阻害し、Rb のリン酸化を強力に阻害することで、細胞周期をG1 期で停止させる。ER 陽性乳がん細胞を用いた*in vitro* およびモデル動物を用いた*in vivo* 試験において、CDK4/6 阻害薬のサイクリン D-CDK4/6 複合体に対する高い選択性および抗腫瘍効果が示され^{5~7)}、これまでにパルボシクリブ、アベマシクリブ、ribociclib (国内未承認)が開発された。

本邦においてパルボシクリブは、2017年9月にホルモン受容体陽性かつHER2 陰性の手術不能、または再発乳がんに対する内分泌療法との併用として承認された。内分泌療法との併用下で、1回125mgを1日1回経口投与とし、3週間服用し、1週間休薬をくり返す。

アベマシクリブは、2018年9月にパルボシクリブと同様の効能・効果として承認された。こちらも内分泌療法との併用下で、1回150mgを1日2回、連日経口投与する。いずれの薬剤も、投与開始2カ月間は2週間ごとに採血、問診を行い、副作用の状況を見て休薬、減量を行う。

Ⅲ. CDK4/6 阻害薬の臨床成績

パルボシクリブ、アベマシクリブにおいては、ホルモン受容体陽性 HER2 陰性進行乳がんの患者を対象に、4つの国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の大規模第Ⅲ相試験が行われた。いずれもプライマリーエンドポイントである無増悪生存期間(PFS)の1.5

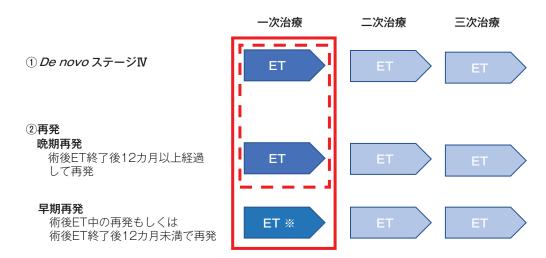


図2 臨床試験に登録された CDK 4/6 阻害薬+アロマターゼ阻害薬の治療ライン

実線:PALOMA-2試験,点線:MONARCH3試験

※非ステロイド性アロマターゼ阻害薬の投与歴のある症例は除外

ET: endocrine therapy

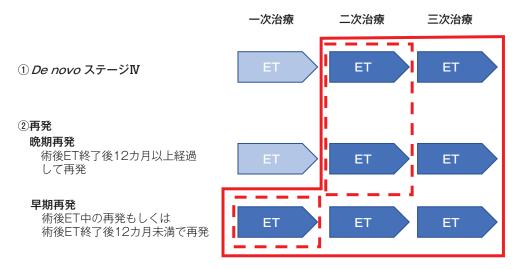


図3 臨床試験に登録された CDK 4/6 阻害薬+フルベストラントの治療ライン

実線:PALOMA-3 試験, 点線:MONARCH 2 試験 閉経前・閉経周囲期患者には、LHRH 作用薬を併用

~2倍以上の延長効果を示した(図2,3)。

1. PALOMA-2 試験

666 例の全身抗がん療法歴のない閉経後進行乳がん患者が、パルボシクリブ+レトロゾール併用投与群と、プラセボ+レトロゾール併用投与群に2:1で無作為に割り付けられた。PFS の中央値はパルボシクリブ+レトロゾール投与群で27.6 カ月、プラセボ+レトロゾール投与群で14.5 カ月であり、ハザード比は0.563 (p<0.0001)であった⁸。

2. PALOMA-3 試験

521 例の内分泌療法抵抗性の進行乳がん患者が、パルボシクリブ+フルベストラント併用投与群と、プラ

セボ+フルベストラント併用投与群に 2:1 で割り付けられた。閉経前・閉経周囲期患者 (全体の 21%)には LHRH 作動薬が投与された。化学療法が 1 レジメン,内分泌療法が 2 ライン以上も許容された。PFS の中央値はパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 9.5 カ月,プラセボ+フルベストラント投与群で 4.6 カ月であり,ハザード比は 0.46 (p<0.0001) であった 9 。全生存期間 (OS) はパルボシクリブ+フルベストラント投与群で 34.9 カ月,プラセボ+フルベストラント投与群で 28.0 カ月 であった。ハザード比は 0.81 (p=0.09) と,プラセボ群に対しパルボシクリブ群に OS の延長がみられたが,統計学的には有意差を示す

事象	好中.	子中球減少 貧血		下痢		疲労		悪心		
試験名	全 Grade (%)	Grade3 以上(%)								
PALOMA-2 (文献 8)	79.5	66.4	24.1	1.8	26.1	1.4	37.4	1.8	35.1	0.2
PALOMA-3 (文献 9)	81.0	65.0	28.0	3.0	21.0	0	39.0	2.0	32.0	0
MONARCH 2 (文献 11)	46.0	26.5	29.0	7.2	86.4	13.4	39.9	2.7	45.1	2.7
MONARCH 3 (文献 14)	43.7	23.8	31.5	7.0	82.3	9.5	41.3	1.8	41.3	1.2

表1 CDK4/6 阻害薬の有害事象

ことはできなかった ¹⁰⁾。

3. MONARCH 2 試験

669 例の内分泌療法抵抗性の進行乳がん患者が、アベマシクリブ+フルベストラント併用投与群とプラセボ+フルベストラント併用投与群に2:1で割り付けられた。閉経前・閉経周囲期患者(全体の16%)にはLHRH 作動薬が投与された。化学療法や2ライン以上の内分泌療法は許容されていない。PFSの中央値はアベマシクリブ+フルベストラント投与群で16.4カ月、プラセボ+フルベストラント投与群で9.3カ月、ハザード比は0.553 (p<0.001)であった¹¹¹。

またその後、事前に規定された OS の中間解析の結果、アベマシクリブ+フルベストラント投与群で 46.7 カ月、プラセボ+フルベストラント投与群で 37.3 カ月、ハザード比は 0.757 (p=0.01) と、アベマシクリブ群が有意に OS を延長させることが示された $^{12)}$ 。

4. MONARCH 3 試験

493 例の全身抗がん療法歴のない進行乳がん患者が、アベマシクリブ+レトロゾールまたはアナストロゾール(非ステロイド性アロマターゼ阻害薬)併用投与群と、プラセボ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬併用投与群に2:1で無作為に割り付けられた。PFSの中央値はアベマシクリブ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬投与群で28.1カ月、プラセボ+非ステロイド性アロマターゼ阻害薬投与群で14.7カ月、ハザード比は0.54 (p=0.000002)であった13.14)。

Ⅳ. 副作用

主な副作用は、パルボシクリブでは好中球減少症、 貧血、アベマシクリブでは下痢、好中球減少症、貧血、 肝障害などである(**表1**)。アベマシクリブに関する下 痢については、ロペラミドなどの止瀉薬にて多くは管 理可能である。発現時期の中央値は初回投与から約1 週間であるため、投与開始時に、下痢の発症について 十分な説明を行っておくことが大切である。

重篤な間質性肺疾患が報告されている。アベマシクリブにおいては、2019年5月17日に安全性速報が発出され、添付文書の警告の欄に、間質性肺炎に関する記載が追記された。またパルボシクリブにおいては、2019年7月9日に添付文書に同様の記載が追記された。CDK4/6阻害薬投与前に、間質性肺疾患および既往歴の有無、胸部CTにて間質性肺炎の病歴の有無、薬剤性肺障害のリスク因子の有無を確認しておき、呼吸困難、咳嗽、発熱などの初期症状を確認した場合は投与を中止して、胸部CT検査や呼吸器内科へのコンサルトが必要である。

V. 本邦での閉経後ホルモン感受性陽性転移・ 再発乳がん薬物療法における CDK 4/6 阻害薬の位置づけ

閉経後ホルモン感受性陽性転移性乳がんの一次治療としては、従来よりアロマターゼ阻害薬が推奨されていた。Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、2018 年に乳癌診療ガイドラインが改訂された ¹⁵¹。「益」と「害」を重みづけした上で「推奨とその強さ」を決定し、推奨決定会議の参加者の投票にて、推奨文に合意率を記載するという手法が新たに取り入れられた。

同時期に本邦でCDK4/6 阻害薬が承認され、「クリニカルクエスチョン(CQ) 15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対する一次内分泌療法として何が推奨されるか?」に対し、アロマターゼ阻害薬単剤に加え、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法、フルベストラント 500mg 単剤が推奨された。いずれも「推奨の強さ:1(行うことを強く推奨する)」

として、3者が並列に記載された。2019年追補版において、CDK4/6 阻害薬として、パルボシクリブに加え、アベマシクリブが新たに付け加えられた。一方、推奨の強さについて変更はなかった¹⁶。

「CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんに対する二次内分泌療法として何が推奨されるか?」に対し、アロマターゼ阻害薬抵抗性の場合はフルベストラントと CDK4/6 阻害薬の併用療法、フルベストラント 500mg 単剤が「推奨の強さ:1(行うことを強く推奨する)」として、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬耐性の場合はエキセメスタンとエベロリムスの併用療法もしくはエキセメスタン単剤ならびにタモキシフェンまたはトレミフェンの投与が「推奨の強さ:2(行うことを弱く推奨する)」として推奨された。タモキシフェン抵抗性の場合はアロマターゼ阻害薬が「推奨の強さ:1(行うことを強く推奨する)」として推奨された。

2018 年版の第3回目の改訂(2020 年 WEB 改訂版) ¹⁷⁾ において、CQ15, CQ16 の推奨が変更された。

「CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対する一次内分泌療法として何が推奨されるか?」においては、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法が「推奨の強さ:1(行うことを強く推奨する)」、フルベストラント 500mg 単剤およびアロマターゼ阻害薬単剤がそれぞれ「推奨の強さ:2(行うことを弱く推奨する)」となった。エビデンスの程度、益と害のバランス、患者希望などが勘案され、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬併用療法が、他の2者に比べ高く推奨されることとなった(非ステロイド性アロマターゼ阻害薬服用中の早期再発は除く)¹⁸。骨転移単独症例や高齢者においても CDK4/6 阻害薬併用の有用性は示されているが、有効な効果予測バイオマーカーが存在しない現在、治療の選択においては、今後の検討課題ともされる¹⁹⁾。

「CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳がんの一次療法としてアロマターゼ阻害薬を使用したときの二次内分泌療法として何が推奨されるか?」については、フルベストラントと CDK4/6 阻害薬併用療法が「推奨の強さ:1(行うことを強く推奨する)」、フルベストラント 500mg 単剤が「推奨の強さ:2(行うことを弱く推奨する)」となった²⁰⁾。一次内分泌療法として、アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用を行った場合、またはフルベストラント500mg 単剤療法を施行した場合の二次内分泌療法に関する臨床試験データは乏しく、最適な治療法は確立

していない。また、CDK4/6 阻害薬投与後の CDK4/6 阻害薬の再投与を指示するデータは存在せず、耐性機序を考慮した臨床試験が進行中である。フューチャークエスチョン(FQ20)で取り上げられている $^{21)}$ 。

おわりに

CDK4/6 阻害薬の出現により、ホルモン感受性陽性 HER2 陰性転移性乳がんに対する治療戦略は大きく変 化した。PFS の改善が期待できる画期的で有効な治 療選択肢である。今後、効果予測におけるバイオマー カーや耐性獲得の機序の解明において、さらなる研究 が望まれる。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Blagosklonny MV, et al: The restriction point of the cell cycle. Cell Cycle 2002: 1(2): 103-110.
- 2) Ortega S, et al: Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. Biochim Biophys Acta 2002; **1602**(1): 73-87.
- 3) Barnes DM, et al : Cyclin D1 in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998 ; **52**(1-3) : 1-15.
- 4) Musgrove EA, et al: Cyclin D as a therapeutic target in cancer. Nat Rev Cancer 2011; **11**(8): 558-572.
- 5) Finn RS, et al: PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines *in vitro*. Breast Cancer Res 2009: **11**(5): R77.
- 6) Warenius HM, et al: Selective anticancer activity of a hexapeptide with sequence homology to a non-kinase domain of Cyclin Dependent Kinase 4. Mol Cancer 2011; **10**: 72.
- 7) Wardell SE, et al: Efficacy of SERD/SERM hybrid-CDK4/6 inhibitor combinations in models of endocrine therapyresistant breast cancer. Clin Cancer Res 2015; **21**(22): 5121-5130.
- 8) Rugo HS, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 2019; 174(3): 719-729.
- 9) Cristofanilli M, et al: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016: 17(4): 425-439.
- 10) Turner NC, et al: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in sdvanced breast cancer. N Engl J Med 2018; **379**(20): 1926-1936.
- 11) Sledge GW Jr, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻

- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017; **35**(25): 2875-2884.
- 12) Sledge GW, et al: The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2019: **6**(1): 116-124.
- 13) Goetz MP, et al: MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017; **35**(32): 3638-3646.
- 14) Johnston S, et al: MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019; **5**: 5.
- 15) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン① 治療編 2018 年版.金原出版,東京. 2018.
- 16) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン 2018 年版 [追補 2019] 金原出版,東京. 2019.
- 17) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン WEB 版 薬物療法 CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として,何が推奨されるか? http://jbcs.

- gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/
- 18) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン WEB 版 CQ15. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として、何が推奨されるか? http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-15/
- 19) Spring LM, et al : Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer : past, present, and future. Lancet 2020 ; **395** (3) : 817-827.
- 20) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドラインWEB版 CQ16. 閉経後ホルモン受容体陽性HER2 陰性転移・再発乳癌の一次療法としてアロマターゼ阻害薬単剤を使用したときの二次内分泌療法として、何が推奨されるか?http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-cq-16/
- 21) 日本乳癌学会編:乳癌診療ガイドライン WEB 版 FQ20. 閉経後ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌の二次内分泌療法として何が推奨されるか? (一次内分泌療法として,アロマターゼ阻害薬単剤を行った場合は CQ16 参照). http://jbcs.gr.jp/guidline/2018/index/yakubutu/y2-fq-20/

特集

悪性リンパ腫のトピックス

大岩加奈*楠本茂*

はじめに

悪性リンパ腫はリンパ球系腫瘍の総称で、組織学的にはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫(B細胞リンパ腫,NK/T細胞リンパ腫)に大別される¹)。また、非ホジキンリンパ腫は病勢により3つの悪性度(低・中・高悪性度)に分類される。悪性リンパ腫の治療には全身化学療法を行うが、その具体的な治療方針の決定には、組織学的な病型分類や悪性度、病期の診断が必須であり、患者の状態とリスク因子により層別化し、標準治療を実施する。

標準治療は、ホジキンリンパ腫では ABVD 療法(ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)が推奨されてきたが、最近になって未治療進行期ホジキンリンパ腫の新たな初回治療選択肢として、抗 CD30 モノクローナル抗体であるブレンツキシマブ・ベドチン(BV)併用 AVD療法(ドキソルビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)が加わった。

また B 細胞リンパ腫では、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法が標準治療として確立しており、組織学的な病型分類や悪性度により R-CHOP 療法(リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)

Key wordsブレンツキシマブ ベドチン,ホジキンリンパ腫,CD30 陽性 末梢性 T 細胞リンパ腫,オビヌツズマブ,濾胞性リンパ腫 やRB療法(リッキシマブ、ベンダムスチン)および R-CVP療法(リッキシマブ、シクロホスファミド、ド キソルビシン、プレドニゾロン)などが選択される。 最近、ADCC活性を高めた、新規のCD20モノクロー ナル抗体であるオビヌツズマブが開発され、未治療進 行期高腫瘍量の濾胞性リンパ腫においては、オビヌツ ズマブ併用化学療法が治療選択肢として加わった。

一方で、T細胞リンパ腫に対してはCHOP療法が(みなし)標準治療と考えられているが、一般に治療効果はB細胞リンパ腫と比較して不良である。ホジキンリンパ腫と同様に、未治療 CD30 陽性末梢性 T細胞リンパ腫においてはBV 併用 CHP療法(シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン)が新たな治療選択肢に加わった。

いずれの病型についても、有効性と安全性のさらなる向上を目指し、新規薬剤や治療法の開発が進められており、本稿では、近年行われた臨床試験のうち、未治療初発の悪性リンパ腫を対象に実施されたランダム化比較試験を中心に、試験デザインおよび結果について概説する(表1)。

I. 未治療進行期ホジキンリンパ腫: ECHELON-1 試験

1. 背景

ホジキンリンパ腫(HL)は、細胞表面に CD30 発現をもつ Reed-Sternberg 細胞などの巨細胞で特徴づけられる、主にリンパ節に発生する悪性リンパ腫である。病理組織学的には古典的ホジキンリンパ腫(cHL)と結

^{*} Kana Oiwa, Shigeru Kusumoto:名古屋市立大学大学院医学研究科血液·腫瘍内科学

試験名 ECHELON-1 ECHELON-2 GALLIUM		LLIUM			
試験テ	゚゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゚゚゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙゙	第Ⅲ相 ランダム化 非盲検2群間比 較	第Ⅲ相 ランダム化 二重盲検2群間 比較	ルム化 非盲検 2 群間比較 2 群間	
対象	疾患	古典的ホジ	キンリンパ腫	CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫	進行期高腫瘍量濾胞性リンパ腫
	臨床病期	Ш,	IV	III, IV	Ⅲ, IVおよび II (径 7cm 以上の病変を伴う)
	年齢	18 歳	以上	18 歳以上	18 歳以上
	試験群	BV + A	VD 療法	BV + CHP 療法	オビヌツズマブ併用療法 (ベンダムスチン or CHOP or CVP)
	対照群	ABVD 療法		CHOP 療法	リツキシマブ併用療法 (ベンダムスチン or CHOP or CVP)
結果	観察期間中央値	24.9 カ月		36.2 カ月	34.5 カ月
	年齢中央値(範囲)	36 歳(18~83 歳)		58 歳(18~85 歳)	59 歳(23~88 歳)
	主要評価項目	2年 mPFS (統計学的有意差あり) BV + AVD 療法 82.1% ABVD 療法 77.2% 2年 OS (統計学的有意差なし) BV + AVD 療法 96.6% ABVD 療法 94.9% ORR (治療完了時) BV + AVD 療法 86% ABVD 療法 73% 肺毒性 BV + AVD 療法 2% ABVD 療法 7% 好中球減少関連感染症 BV + AVD 療法 19% ABVD 療法 8% 末梢神経障害 BV + AVD 療法 67% ABVD 療法 43%		3年 PFS (統計学的有意差あり) BV + CHP 療法 58% CHOP 療法 44%	3年 PFS (統計学的有意差あり) オビヌツズマブ併用療法 80.0% リツキシマブ併用療法 73.3%
	副次評価項目			3年 OS (統計学的有意差あり) BV + CHP 療法 77% CHOP 療法 70%	3年 OS (統計学的有意差なし) オビヌツズマブ併用療法 94.0% リツキシマブ併用療法 92.1%
				ORR (治療完了時) BV + CHP 療法 68% CHOP 療法 56%	ORR オビヌツズマブ併用療法 88.5% リツキシマブ併用療法 86.9%
	主な有害事象 (群間比較)			末梢神経障害 BV + CHP 療法 52% CHOP 療法 55% 発熱性好中球減少症 BV + CHP 療法 18% CHOP 療法 15%	好中球減少症 オビヌツズマブ併用療法 37.1% リツキシマブ併用療法 34.0%

表 1 未治療悪性リンパ腫の新しい治療選択肢を検証した大規模ランダム化比較試験まとめ

BV + AVD: ブレンツキシマブ・ベドチン+ドキソルビシン+ビンブラスチン+ダカルバジン、ABVD:ドキソルビシン+ブレオマイシン + ビンブラスチン+ダカルバジン、BV + CHP: ブレンツキシマブ・ベドチン+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾロン、CHOP:シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン、CVP:シクロホスファミド+ビンクリスチン+プレドニゾロン、mPFS:無増悪生存割合中央値、PFS:無増悪生存割合、OS:全生存割合、ORR:奏効率

節性リンパ球優位型 HL に分類され、それぞれ標準治療が異なる。本稿では、cHL を主な対象とした臨床試験を紹介する。

進行期 cHL は、ABVD 療法が標準治療として推奨されてきたが、ブレオマイシンによる肺毒性や奏効後の再発・再燃など課題も多く、さらなる改善が望まれてきた。

BV は抗 CD30 モノクローナル抗体に微小管阻害薬が結合した抗腫瘍薬であり、本邦でもすでに再発・難治性の CD30 陽性 HL、および自家移植後再発の高リスク例に対して承認されている。2013 年に、未治療の進行期 CD30 陽性の cHL を対象に、ABVD 療法あるいはブレオマイシンを除いた AVD 療法に BV を併用した治療の安全性と有効性を評価した第 I 相試験が

報告された 2 。この結果,BV + AVD 療法群の忍容性が示された。一方,BV + ABVD 療法群では肺毒性が 44% と,ABVD 療法単独よりも明らかに高頻度に認められ,BV とブレオマイシンの併用は避けるべきと結論づけられた。また治療効果としては,BV + AVD 療法群の 26 例において,5 年治療成功生存割合 (FFS) は 92%,5 年全生存割合 (OS) は 100% であり,高い有効性を示した 3 。

2. 方法

上記の背景をもとに、未治療の進行期 cHL に対して、BV + AVD 療法 vs. ABVD 療法を比較したランダム 化第 \square 相試験(ECHELON-1 試験)が実施された(**表 1**) 4 。 対象は 18 歳以上、かつ ECOG PS $0\sim2$ の未治療の進行期 cHL 患者で、BV + AVD 療法群または ABVD

療法群に1:1でランダムに割り付けられた。主要評価項目は、独立評価機関によって判定されたmPFS(無増悪生存割合中央値)と設定され、病勢の進行、いかなる理由による死亡、あるいはプロトコール治療終了後に完全寛解が得られず(PET スコア3~5と定義)、全身化学療法または局所放射線療法を受けた場合が、mPFSのイベントと定義された。

3. 結果

観察期間中央値 24.9 カ月で、2年 mPFS は BV + AVD 療法群 82.1%、対照である ABVD 療法群 77.2%で、統計学的有意に BV + AVD 療法群が優れていた(ハザード比[HR]:0.77、95%信頼区間[CI]:0.60~0.98、p = 0.04)。 また、2年 OS は BV + AVD 療法群 96.6%、ABVD 療法群 94.9%で、有意差はなかった(HR:0.73、95%CI:0.44~1.18、p=0.20)。60歳以上の高齢者のサブグループ解析では、mPFS には統計学的有意差は認めなかった。なお肺毒性については、BV + AVD療法群で 2%(重症例は 1%)、ABVD 療法群で 7%(重症例は 3%)に認められた。

一方, 好中球減少関連感染症については, BV + AVD 療法群 19%, ABVD 療法群 8% に認め、特に高 齢者では BV + AVD 療法群 37%, ABVD 療法群 17% と、BV + AVD療法群で高頻度に認められた。いず れも1コース目の発症頻度が最多であった。75%の症 例登録が完了した時点でプロトコールが改訂され、BV + AVD療法においては、治療開始5日目までに顆粒 球コロニー形成刺激因子(G-CSF)による一次予防が必 須とされた。G-CSFによる一次予防を受けた群では、 受けなかった群に比べて発熱性好中球減少症の発生率 が低かった(11% vs. 21%)。その他、末梢神経障害が BV + AVD 療法群 67%, ABVD 療法群 43% に生じたが、 それぞれ79%,82%で軽快または完全消失し、可逆性 であった。BV + AVD療法を行う際には、(特に高齢 者においては)好中球減少関連有害事象や、末梢神経 障害による ADL (activities of daily living)低下に留意す る必要があると考えられた。

約3年の追跡調査結果では、3年無増悪生存割合 (PFS) は BV + AVD 療法群 83.1 %、ABVD 療法群 76.0 %(HR: 0.804, 95%CI: $0.55\sim0.90$, p=0.005)と、有意に BV + AVD 療法群の効果が示された $^{5)}$ 。また末梢神経障害については、3年間で完全消失または軽快した例が BV + AVD 療法群 78 %、ABVD 療法群 83%であった。

4. コメント

BV + AVD 療法は、ABVD 療法よりも骨髄毒性と

神経毒性が高いが、肺毒性は少なく、進行期 cHL の 初回治療として治療選択肢のひとつと考えられた。特 にブレオマイシン肺毒性リスクのある場合には、BV + AVD 療法は有望な治療レジメンと考えられる。た だしmPFSのイベントとして、プロトコール治療終 了後に完全實解が得られず(PET スコア 3~5). 全身 化学療法または局所放射線療法を受けた場合が含まれ ており、本試験は二重盲検でないためバイアスが入り やすく、その結果の解釈には留意する必要がある。実 際に FDG (フルオロデオキシグルコース)の明らかな 異常集積である PET スコア 5 を示し、追加の抗腫瘍 療法が実施されたのはBV + AVD療法群では46人 中4人(8.7%)、ABVD療法群では45人中10人(22.2%) と両群間で異なっていたことが報告されている ⁴。ま た、3年の追跡調査においてPFSの結果が報告され ているが、当初の主要評価項目である mPFS で判定 されたイベントを、どのように扱ったのかは明記され ていないり。

また、BV + AVD療法を実施する際にはG-CSFの一次予防が必須とされているが、その投与方法に関するエビデンスは限られており、特に1コース目の骨髄抑制による感染症対策には十分留意する必要がある。またBVを併用することにより、キードラッグであるAVD療法の治療強度(dose-intensity)の低下や、末梢神経障害によるADL低下の懸念および生存へのインパクトなどを含め、長期フォローアップデータの報告が期待される。

Ⅱ. 未治療 CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫: ECHELON-2 試験

1. 背景

末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は、非特定型(PTCL,NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、ALK 陰性 ALCL などに分類される。ALK 陽性 ALCL は比較的高率に治癒を望める組織型であるが、その他の組織型は予後不良である⁶⁾。これまで標準治療として CHOP療法が広く行われてきたが、その治療効果は十分とは言えず、新規治療の導入が望まれてきた。

PTCLでは、組織型により割合は異なるが、多くの例でCD30陽性である。2014年に、CD30陽性PTCL患者を対象に、CHOP療法あるいは微小管阻害薬であるビンクリスチンを除いたCHP療法にBVを併用した治療の有効性と安全性を評価した第I相試験の結果が報告された^{7,8)}。本試験によると、観察期間中央値

59.6 カ月において、BV + CHP 療法の完全寛解割合は92%で、PFS、OS は中央値に達せず、推定5年PFS、推定5年OS はそれぞれ52%、80%であった。

2. 方法

上記の背景をもとに、未治療 CD30 陽性 PTCL に対し、第 \square 相二 重 盲 検 ラン ダム 化比 較 試 験 (ECHELON-2)が施行された($\mathbf{表}\mathbf{1}$) 9 。対象は 18 歳以上の未治療 CD30 陽性 PTCL 患者で、BV + CHP 群または CHOP 群に 1:1 でランダムに割り付けられた。腫瘍評価項目は、独立評価機関によって判定された PFS と設定され、病勢の進行、いかなる理由による死亡あるいは残存病変に対して、次の抗がん化学療法を実施した場合を PFS イベントと定義した。

3. 結果

観察期間中央値 36.2 カ月における BV + CHP 療法 群のPFSは48.2カ月、対照であるCHOP療法群の PFS は 20.8 カ月で, 統計学的有意に BV + CHP 療法 群が優れていた(HR: 0.71, 95%CI: 0.54~0.93, p= 0.011)。3年 PFS も BV + CHP 療法群 57.1%, CHOP 療法群 44.4% と, BV + CHP 療法群で優れていた。病 型別の解析では ALK 陽性 ALCL の HR がもっとも小 さく、AITLではHRが1を超えていた。OSの比較 では、観察期間中央値 42.1 カ月で両群とも OS 中央値 未到達であったが、BV + CHP療法群ではCHOP療 法群と比較し、有意に OS 延長を得られた(HR: 0.66. 95%CI: 0.46~0.95, p = 0.024)。主な有害事象としては, 末梢神経障害はBV + CHP療法群52%. CHOP療法 群 55%に発生した。いずれも大多数(64% vs. 77%)で 軽症,かつそれぞれ50%,64%で可逆性であった。 また、好中球減少症は両群それぞれ38%、重篤な発 熱性好中球減少症は BV + CHP 療法群 18%, CHOP 療法群 15%に認め、両群同等であった。

4. コメント

CD30 陽性 PTCL の初回治療として, BV + CHP療法は CHOP療法と比較し, PFS だけでなく, OS においても有意に延長を認め, 有効性の高い治療レジメンと考えられた。上述した ECHELON-1 と異なり, この ECHELON-2 においては, BV (実薬)とプラセボ(偽薬)の二重盲検であるため, 有効性の評価においてバイアスがより入りにくい設定であり, そのデータの信頼性は高い。

また毒性のプロファイルにおいても、当初懸念された末梢神経障害や感染症のリスクについても BV + CHP 群での増加は認められておらず、安全性も担保されたものと考えられた。

また本研究は、登録患者の約70%が ALCL であり、ALK 陽性・陰性を問わず、ALCL における新たな標準治療レジメンとして BV + CHP 療法が確立されたと考えられる。一方、サブグループ解析において、AITL に対する BV + CHP の有用性は示されておらず、現時点で非ALCLにおける治療効果は確定的ではない。

Ⅲ. 未治療進行期濾胞性リンパ腫: GALLIUM 試験

1. 背景

濾胞性リンパ腫(FL)は、非ホジキンリンパ腫全体 の10~20%を占める代表的なインドレント(低悪性度) B細胞リンパ腫で、病理組織学的に Grade 1, 2, 3a, 3b に分類される。進行期 FL の Grade 1~3a では、低腫 瘍量であれば無治療経過観察(watchful waiting)を行い. GELF 基準による高腫瘍量の指標を満たせば化学療法 を開始する ¹⁰⁾。一方,FL の Grade 3b はアグレッシブ (中・高悪性度)リンパ腫として治療される。進行期高 腫瘍量の FL の標準治療には、これまで抗 CD20 モノ クローナル抗体であるリツキシマブ併用化学療法 (R-CHOP, RB, あるいはR-CVP)が推奨されてきた。 また進行期高腫瘍量のFLを対象とし、初回治療 (R-CHOP あるいは R-CVP)で効果が得られた場合. リ ツキシマブ単剤による維持療法を2年間継続する群と, 維持療法なし(対照)群をランダム化比較した PRIMA 試験が施行され、9年フォローアップの報告では、 mPFS は維持療法群 10.5 年で、対照群 4.1 年に比べ有 意な延長を得たが、OS に差はなかった ^{11,12)}。

またオビヌツズマブは、糖鎖改変型タイプⅡ抗CD20モノクローナル抗体で、リツキシマブよりも補体依存性細胞傷害(CDC)活性は低いが、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性と貪食作用が高く、B細胞の抗腫瘍効果に優れているとされる。これまでリツキシマブ抵抗性のインドレントリンパ腫に対して、オビヌツズマブ+ベンダムスチン併用療法とベンダムスチン単独療法を比較した第Ⅲ相試験(GADOLIN 試験)が行われ、オビヌツズマブ併用ベンダムスチン療法群のPFS および OS が有意に延長されたことが示された(mPFS 未到達 vs. 14.9 カ月) ^{13, 14)}。

2. 方法

上記の背景をもとに、未治療進行期高腫瘍量の FL を対象とし、オビヌツズマブ併用化学療法+オビヌツズマブ維持療法(2 年間) vs. リツキシマブ併用化学療法+リツキシマブ維持療法(2 年間) を比較した非盲検ランダム化第Ⅲ相試験(GULLIUM 試験)が実施された

(表1) $^{15,16)}$ 。対象は 18 歳以上,かつ ECOG PS $0\sim2$ で,病理組織学的に Grade $1\sim3$ a と診断され,GELF 基準により高腫瘍量と判断された未治療進行期(Stage III,IV,最大 7 cm 以上の病変をもつ Stage III)の FL 患者で,オビヌツズマブ併用療法群(以下,オビヌツズマブ群と略す)またはリツキシマブ併用療法群(以下,リッキシマブ群と略す)に 1:1 にランダムに割り付けられた。併用化学療法は両群ともベンダムスチン,CHOP あるいは CVP とし,施設ごとに併用化学療法が事前に規定され,同一レジメンで治療された。部分奏効以上の効果が得られた症例に,オビヌツズマブあるいはリツキシマブ単独の維持療法を 2 年間継続した。主要評価項目は PFS と設定され,病勢の進行,再発,いかなる理由による死亡が PFS のイベントと定義された。

3. 結果

観察期間中央値34.5カ月における3年後の推定 PFS は、オビヌツズマブ群 80.0%、リツキシマブ群 73.3%で、統計学的有意にオビヌツズマブ群が優れて いた (HR: 0.66, 95%CI: 0.51 \sim 0.85, p = 0.001)。3年 OS はオビヌツズマブ群 94.0%, リッキシマブ群 92.1% (HR: 0.75, 95%CI: 0.49~1.17, p = 0.21)で, 有 意差はなかった。また、全奏効割合はそれぞれ88.5%、 86.9%であった。有害事象は軽症を含めると輸注時関 連反応が最多で、オビヌツズマブ群 59.0%、リツキシ マブ群 48.9%であった。なお重篤な有害事象をオビヌ ツズマブ群で多く認め(74.6% vs. 67.8%), 併用化学療 法時には好中球減少が最多であった(37.1% vs. 34.0%)。 併用化学療法に比べ維持療法中の有害事象は少なかっ たが、重篤な肺炎(2.4% vs. 3.0%)を生じた。両群とも に、ベンダムスチン併用例では、重篤な感染症や二次 発がんの発生が多い傾向を認めた。

4. コメント

進行期 FL の初回治療として、オビヌツズマブ併用 化学療法はリツキシマブ併用化学療法と比較し、統計 学的有意に PFS の延長を認め、新たな治療選択肢の ひとつと考えられた。重篤な有害事象はオビヌツズマブ群で多く、特に維持療法中の感染症関連死亡が多い可能性が報告された。最近、高齢者におけるベンダムスチン治療後の感染症リスク、特にニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎の発症に注意すべきとの報告 17) があり、ベンダムスチンによる CD4 リンパ球抑制作用が関連していることが示唆される。また本試験は、併用した化学療法レジメン間の比較を目的としたものではないため、化学療法サブグループ間で

背景因子が異なるなど、交絡因子による影響がある可能性があり(具体的にはベンダムスチン併用例に高齢者の比率が高い傾向があるなど)、感染症発症リスクを含む今後の追加解析が期待される。

おわりに

未治療悪性リンパ腫の新しい治療選択肢を検証した, 大規模ランダム化比較試験に焦点を当て,その臨床試 験デザインおよび結果を概説した。今後,分子標的治療薬を含む新しい治療レジメンの開発が期待されてい るが,関連する有害事象も変化してきていることに留 意する必要がある。より安全で有効性の高い標準治療 の確立には,新規分子標的治療薬の"育薬"が重要であ り,実診療で得られたクリニカルクエスチョンをベー スとし,よくデザインされた臨床試験の実施が求められている。

利 益 相 反

筆者は、中外製薬株式会社より、講演料および奨学寄附金を 受けている。

文 献

- 1) Swerdlow SH, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; **127**: 2375-2390.
- 2) Younes A, et al: Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol 2013: 14: 1348-1356.
- 3) Connors JM, et al: Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood 2017; **130**: 1375-1377.
- 4) Connors JM, et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage Ⅲ or Ⅳ Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018; **378**: 331-344.
- 5) Straus DJ, et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. Blood 2020: **135**: 735-742.
- 6) Au WY, et al: Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. Ann Oncol 2005; 16: 206-214.
- 7) Fanale MA, et al: Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30⁺ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. J Clin Oncol 2014; **32**: 3137-3143.
- 8) Fanale MA, et al: Five-year outcomes for frontline brentuximab vedotin with CHP for CD30-expressing peripheral T-cell lymphomas. Blood 2018; **131**: 2120-2124.
- 9) Horwitz S, et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2):

- a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019: **393**: 229-240.
- 10) Solal-Celigny P, et al: Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J Clin Oncol 1998: 16: 2332-2338.
- 11) Salles G, et al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377: 42-51.
- 12) Bachy E, et al: Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. J Clin Oncol 2019; 37: 2815-2824.
- 13) Sehn LH, et al: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a

- randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016 ; **17** : 1081-1093.
- 14) Cheson BD, et al: Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. J Clin Oncol 2018: **36**: 2259-2266.
- 15) Marcus R, et al : Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017 ; **377** : 1331-1344.
- 16) Hiddemann W, et al: Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. J Clin Oncol 2018; 36: 2395-2404.
- 17) Fung M, et al: Increased risk of infectious complications in older patients with indolent non-Hodgkin lymphoma exposed to bendamustine. Clin Infect Dis 2019; 68: 247-255.

特集

がん免疫療法の展開と展望

赤塚美樹*

内 容 紹 介

がんに対する免疫療法は免疫チェックポイント阻 害薬の登場で大きく変化した。しかし周知のように, 効果は一部の患者に限られており,有効な対象を見出 すためのバイオマーカーの探索とともに、耐性機序解 明や併用療法の研究が現在精力的に成されている。さ らに次世代シーケンサーの登場や抗原エピトープ予 測アルゴリズムの進歩により、ネオ抗原を標的とした がんの個別化医療も視野に入ってきた。また対象は限 定されるものの、遺伝子改変T細胞を用いた養子免 疫細胞治療も2019年に初めて国内で承認された。

本稿では新たな技術や治療法の紹介とともに、今後 の展開について考察する。

じめに は

1891 年に Coley が、腫瘍に丹毒菌を注射すると腫 瘍が退縮する現象を観察し、炎症や免疫が、がんの治 療に応用しうることを初めて報告した1)。1967年には、 自己の細胞が変異したがん細胞も異物と同様に排除 し生体を防御するという「がん免疫監視説」が Burnet により提唱²⁾され、この免疫からがん細胞が逃避する

ように進化する過程を Schreiber らが「がん免疫編集 説|³⁾としてまとめた。すなわち.遺伝子変異の結果 として免疫原性が高くなった変異細胞は免疫系から攻 撃を受けて排除されている(排除相)が、免疫原性の低 いがん細胞が選択されることで排除を免れ生存(平衡 相)するようになり、やがて免疫抑制機構を獲得して 宿主の免疫監視から逃避し増殖(逃避相)することで、 進行してがんとして発症する。この排除相の過程は 2013年に Chen ら 4)によって「がん免疫サイクル」とし て提唱された(**図1**)。

がん細胞の排除は複数のステップからなり、またこ のサイクルが1周することで終了するわけではなく. がん細胞が傷害される過程で露出した抗原が. 新たな がん抗原(エピトープスプレッディングと呼ばれる)と して次のサイクルを回しながら、より多くのがん細胞 を排除する。このステップのどこにおいても、がん細 胞は免疫抑制機構獲得の標的となり得るし、多くの場 合, 複数のステップに傷害が認められる。これが最新 の免疫療法をもってしても奏効率が30%を超えられ ない原因のひとつであり、複合免疫療法の開発や免疫 療法が、有効な患者集団を特定する新たなバイオマー カーとして求められている理由でもあると言える。

本稿ではこれらの背景をふまえ、 開発が進む新た な免疫療法の現状および今後の展望について述べて みたい。

[—]Kev words 遺伝子改変 T 細胞, 腫瘍遺伝子変異量, ネオアンチゲン,

^{*} Yoshiki Akatsuka:名古屋大学大学院医学系研究科・分子細胞

免疫学

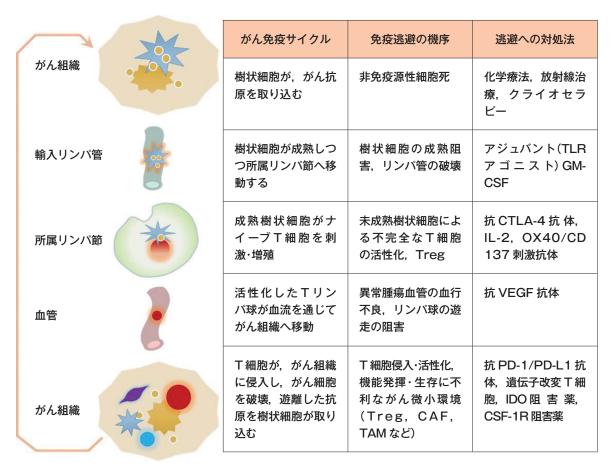


図1 がん免疫サイクルと免疫逃避に対する対処法

がん細胞から遊離した抗原が、マクロファージや未熟樹状細胞に取り込まれた後、成熟し、所属リンパ節で抗原特異的な T 細胞受容体をもつナイーブ T 細胞をプライミングし、増殖を促す。活性化した T 細胞は血流に入り、がん組織中へ遊走し、がん細胞を傷害する。そこでがん抗原の遊離が起こり、さらに新しいがん抗原に対する免疫反応が誘導される。がんは以上の各ステップを抑制・阻害し、免疫逃避を図る。

TLR: toll-like receptor, GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor, CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CD137: tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, VEGF: vascular endothelial growth factor, Treg: regulatory T-cell, CAF: cancer-associated fibroblast, TAM: tumor-associated macrophage, PD-1: programmed cell death-1, PD-L1: PD-1 ligand, IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase, CSF-1R: colony stimulating factor-1 receptor, OX40: known as CD134 or tumor necrosis factor receptor superfamily member 4

(文献4より筆者作成)

I. 各種免疫療法薬について

1. 免疫チェックポイント阻害薬

世界で最初に臨床の場に登場した免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint Inhibitor: ICI)は、2011年に承認された抗CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein⁴⁾抗体のイピリムマブであった。国内では2014年に承認された抗PD-1 (programmed death-1)抗体であるニボルマブに遅れ、2015年に承認となった。その後、ペムブロリズマブ(抗PD-1 抗体)が承認され、適応がん種も徐々に追加されているのは周知のとおりである。ただし2種類の抗PD-1 抗体について、2019年9月時点で病期を問わないのはメラ

ノーマのみで、その他のがん種は再発や根治切除不能 時などが適応であり、first line は承認されていない。 大いに期待された ICI であったが、全体の有効性は 20~30%と決して高くはなく、このため効果が期待で きる患者集団を特定すべくバイオマーカーの検索が続 けられている。

このうち PD-L1 は PD-1 のリガンドということで開発当初から注目されたが、抗体製剤ごとにがん組織の評価に用いる抗体が異なっており、臨床試験間での比較が困難という問題があった。そこで肺がんについて国際共同比較が行われた結果、腫瘍の染色性は類似していたが、浸潤する免疫細胞の染色性は異なり、またカットオフ値の設定によって抗体間で評価が異なって

いた⁵⁾。むしろさらに大きな問題は,腫瘍の採取時期,原発巣と転移巣,同じ腫瘍内部ですら PD-L1 の発現が異なる^{6,7)}ことで,正確な判定には検体採取のタイミングや複数箇所採取も考慮する必要がある。こうした腫瘍内もしくは原発巣と転移巣との形質の多様性はtumor heterogeneity⁸⁾と呼ばれ,治療抵抗性の獲得や再発に大きくかかわっている。

ところで米国では、ニボルマブとペムブロリズマブ の適応疾患として、組織型を超えて13種類のがん化 学療法後に増悪した進行・再発、ないしは他に治療法 のない MSI (microsatellite instability:マイクロサテ ライト不安定性) -high がんが承認された(本稿執筆時 点では、国内ではペムブロリズマブのみが MSI-high がんに承認)。複数のペムブロリズマブの臨床試験の まとめによると、15種類のがん化学療法後の合計149 患者における全奏効割合は 39.6% と高率であった ⁹⁾。 実際、PD-L1 は MSI-high がんでは高発現するとの報 告¹⁰⁾があり、高い有効性を裏づけている。MSI-high がんはミスマッチ修復機能に欠損があり、多くの体細 胞遺伝子変異をもっているため、これがエクソンに存 在する場合、翻訳されるタンパク質のアミノ酸置換が 起こると、がん細胞にだけ存在する新たな抗原(ネオ アンチゲン)となって、多くのがん特異的なエフェク ターT 細胞を誘導できると考えられている。なおネオ アンチゲンの詳細については後述する。

免疫療法は、完全切除後などの腫瘍量がきわめて少ない時期(アジュバント療法)、あるいは初発時の術前(ネオアジュバント療法)や治療初期から併用した場合のほうがより効果が期待できるのではないかという至極当然の考えがあった。ネオアンチゲン数が多く、もともと ICI の効果が高いがんである II 期のメラノーマ患者に対して、手術前後に各 2 コースのイピリムマブとニボルマブ併用ネオアジュバント療法と、術後 4 コースのアジュバント療法が各 10 症例で比較された。前者の評価可能 9 例中 7 例(78%)において病理学的奏効を認め、その 7 例は観察期間中央値 25.6 カ月時点で再発はなかったが III)、後者では観察期間中に 4 例の進行を認めた(症例が少なく有意差なし) III)。

また、未治療の進行期非小細胞肺がんで PD-L1 の発現が 50%以上の症例においては、適用可能なキナーゼ阻害薬のある遺伝子変異がない場合はペムブロリズマブ単剤投与で全生存率・無増悪生存率ともに有意差をもって優っており 120, すでに「肺癌診療ガイドライン2017 年版」で推奨されている。さらに切除可能な未治療非小細胞肺がんにおけるネオアジュバント療法のパ

イロット研究では、9例にニボルマブが投与され、20個の切除標本において45%の病理学的奏効が得られたほか、副作用は許容範囲内で、手術遅延はなかったと報告¹³⁾された。一次治療における化学療法とICIの併用については、進行期小細胞肺がんに対してカルボプラチンと、エトポシドにPD-L1 抗体であるアテゾリズマブを組み合わせた場合に、全生存期間と無増悪生存期間が有意に延長したと報告¹⁴⁾されている。

これ以外にも、ICIと化学療法を組み込むような複数の臨床試験がさまざまながん種において実施中であり、その結果が待たれる。上述した内容には国内未承認の投与法が含まれているが、治療早期でのICI投与で有効例が増える可能性がある。

(註) 2020 年 10 月時点で、非小細胞肺がん、胃がんなどに対する化学療法併用での抗 PD-1 抗体の一次治療が、薬事承認に向けて申請中である。

しかし他方で、ICIにより免疫原性の高いネオアンチゲンの消失が起こった結果、ICI不応性の再発をきたすことが報告 ¹⁵⁾されており、ICIによる免疫編集で耐性クローンが出現しうることに留意が必要である。

最後に、PD-1/PD-L1 抗体治療後の 10%前後の患者で急速な病勢進行が認められることが知られていたが、腫瘍細胞の PD-L1 陽性の程度とは関連が認められず、原因は不明であった ¹⁶。西川らのグループは、同様の急速な病勢進行が認められた胃がん患者の腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)を解析し、そのような症例では FoxP3^{high}CD45RA¯CD4⁺T 細胞(エフェクター制御性 T 細胞に相当)上に PD-1 が発現しており、これが PD-1 抗体で阻害された結果、エフェクター制御性 T 細胞が逆に活性化され、抗腫瘍免疫の抑制に至る機序を示した。ICI 治療はときに重篤な免疫関連有害事象を伴うが、それ以外にこのような負の側面の存在も理解しておく必要がある。

2. 免疫細胞療法

免疫細胞療法には、能動免疫を強化する樹状細胞ワクチンのような手法と、受動免疫療法として体外で拡大培養した NK 細胞や T 細胞を用いる養子細胞免疫療法がある。さらに後者には、サイトカイン等で活性化しただけの抗原非特異的細胞療法、がん抗原に特異的に反応する T 細胞を含む TIL 療法、既知の抗原特異性をもつ受容体を人工的に導入した遺伝子改変 T 細胞療法などがある。特に遺伝子改変 T 細胞療法(図2)は、抗原受容体以外にもさまざまな遺伝子を組み

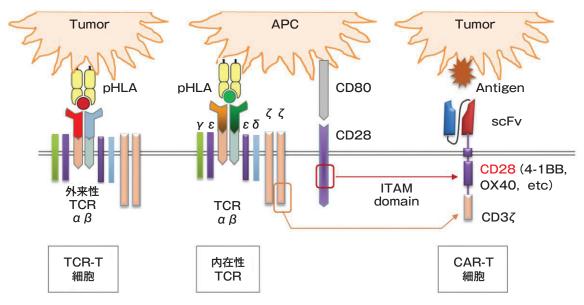


図2 遺伝子改変 T 細胞の構造

T細胞がもともと発現する T細胞受容体(T-cell receptor: TCR) コンプレックスの構造と、TCR 遺伝子改変 T細胞(左端) およびキメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor: CAR) 遺伝子改変 T細胞(右端) の構造を示す。 TCR-T細胞は、導入した TCR も内在する CD3 分子群 (γ , δ , ϵ , ζ 鎖) を利用して TCR コンプレックスを作る。 CAR の細胞外ドメインは抗体の軽鎖と重鎖をタンデムにつないだ構造(single chain variable fragment: scFv) をしており、細胞内ドメインは T細胞へシグナル伝達をするために、CD3 ζ 鎖の一部と副刺激分子 CD28 の ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) の一部を使っている。CD28 以外に 4-1BB (CD137) や OX40 の一部を使うこともある。TCR は HLA 分子に提示された抗原(pHLA) を認識するが、CAR は HLA に拘束されず、直接細胞表面上の抗原分子を認識する。

込んで機能の強化を図ることができる特長がある 17)。

(1) Chimeric antigen receptor 遺伝子改変 T 細胞療法(CAR-T 細胞療法)

2019年3月に国内で最初のCAR-T細胞が承認され、注目を集めたのは記憶に新しい。CAR-T細胞の多くは抗体構造を抗原受容体とし、細胞内にはT細胞の副刺激分子であるCD28もしくはCD137と、T細胞受容体構成分子であるCD3ζのシグナルドメインを組み合わせた構造をもつため、活性化後はT細胞が細胞傷害活性と同時に、増殖やメモリー細胞化などの機能を発揮する。抗体は反復投与を要するが、CAR-T細胞は体内で増殖できるため単回投与で十分なことが多く、また抗原発現量の少ない腫瘍細胞にも効果が期待できる¹⁸⁾ことが大きな特長である。

今回承認されたチサゲンレクロイセルの適応疾患は、再発または難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、および再発または難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫である。承認の根拠となった 2 つの国際第 II 相治験 ^{19,20)}のうち、急性リンパ芽球性白血病に対する報告によると、参加した 92 例のうち 75 例が実際に CAR-T 細胞の投与に至った (うち 8 例は寛解後にさらに同種造血細胞移植を受けた)が、その後 3 カ月以内の完全奏効率は 81%、12

カ月時点での無イベント生存率および全生存率はそれぞれ50%,76%で,再発は22例(36%,うち15例では残存白血病細胞からCD19 抗原が消失)であった $^{19)}$ 。他方,グレード3以上の有害事象は73%,サイトカイン放出症候群は77%,神経毒性は40%であった $^{19)}$ 。

一般的に、再発または難治性の急性リンパ芽球性白血病の予後はきわめて不良であり、12カ月時点での50%の無イベント生存率には目を見張るものがある。ただし、サイトカイン放出症候群を中心とした重篤な合併症の割合が高く、全身管理がきわめて重要であり、また治療後の効果不良や再発(40%)の原因の多くがCD19 抗原の喪失にあることは、将来的には複数の抗原を同時に標的にする必要があることを示唆している。

同様の急性リンパ芽球性白血病患者 53 例を対象とし、CD19 CAR-T 療法後に長期寛解を維持する 45 症例がもつバイオマーカーが解析されている ²¹⁾。治療後にフローサイトメトリー法で残存白血病が陰性化した症例の無イベント生存中央値は 7.6 カ月、陰性化しなかった症例では 0.8 カ月で、再発は 22 例 (49%)であった。CAR-T 細胞治療後にさらに同種造血細胞移植を受けた症例 (18 例) のハザード比は 0.39 であり、CAR-T 細胞療法単独では長期寛解を維持するには不十分である可能性が示された。

CD19 に加えて、同じく B 細胞抗原である CD22 に対する CAR も搭載された dual CAR-T 細胞や、その他さまざまな改良が加えられており、今後再発率は低下していく可能性もあるが、CAR-T 細胞治療後に少なからず同種造血幹細胞移植が引き続き行われていることを考慮すると、CAR-T 細胞療法は同種造血幹細胞移植の機会さえなかった症例に、その機会を与えている(ブリッジング)ことは事実である。

誌面の都合で詳細は割愛するが、B 細胞性腫瘍以外に、米国食品医薬品局(FDA)がオーファンドラッグ指定をした CAR-T 細胞療法には、再発または難治性多発性骨髄腫を対象としたものがあり、B 細胞成熟抗原(B-cell maturation antigen: BCMA)を標的としている。開発が進んでいるもののひとつが bb2121 で、33 例を対象とした第 I 相試験において、客観的奏効率は85%、うち 15 例(45%) が完全奏効に達したが、6 例(40%) は再発、無増悪生存期間の中央値は 11.8 カ月と報告されている 22 。

上述したがん種以外に対し、近い将来承認が見込まれる CAR-T 細胞は、まだない状況にある。強力な抗腫瘍作用ゆえ、症例数が圧倒的に多い固形がんへの開発が期待されるところである。しかし、がん抗原の多くは自己抗原の過剰発現であり、それを標的とした場合、CAR-T 細胞が正常細胞も傷害(On-target 効果)するリスクが高い。また ICI の項で述べたように、血液がんのような liquid cancer に較べ、固形がんの場合はがん微小環境がきわめて免疫抑制的であるため、期待された効果が出ない場合が多く、サイトカインや抗体遺伝子を搭載した腫瘍溶解性ウイルス 23,241 などとの併用療法、がん微小環境に抵抗性を示す遺伝子改変を施した CAR-T 細胞 25,261 などが開発されつつある。

(2) T-cell receptor (TCR)遺伝子改変 T 細胞療法 (TCR-T 細胞療法)

2006 年に Rosenberg のグループが、メラノーマの TIL より分離した T 細胞クローンから得た MART-1 抗原反応性 TCR 遺伝子を導入した患者 T 細胞を用いて養子免疫療法を行い、30%の全奏効率を報告した $^{27)}$ 。 さまざまながん細胞が cancer-testis (CT) 抗原と呼ばれる複数の抗原遺伝子を異所性発現しているが、その中に現在注目を浴びている NY-ESO-1 と呼ばれるがん関連抗原がある $^{28)}$ 。 国内外で、この NY-ESO-1 由来ペプチドを認識する TCR を用いた TCR-T 細胞療法の臨床試験が行われている $^{28,29)}$ 。 NY-ESO-1 を発現する腫瘍を有する患者の頻度は $10\sim50\%$ とされるが、滑膜細胞肉腫は 80% と非常に高く $^{30)}$,症例数はきわめ

て少ないものの、TCR-T細胞療法のよい治療対象となった。奏効率および3年全生存率はそれぞれ60%、38%と高い³¹⁾が、滑膜細胞肉腫で奏効率が高い理由(HLA抗原ロスの頻度、がん微小環境の免疫抑制性など)については十分解明されていない。

MART-1やNY-ESO-1以外では、gp100(メラノーマ)、p53 (さまざまながん種)、MAGE-A3 (メラノーマ、食道がんなど)、CEA (大腸がん)、WT-1 (白血病、骨髄異形成症候群) などが TCR-T 細胞療法の標的抗原として検討されている。

TCR-T 細胞療法時の留意点として、CAR-T 細胞療法と同じようなサイトカイン放出症候群が起こり得るほか、遺伝子導入した TCR α 鎖・ β 鎖と、T 細胞に内在する TCR α 鎖・ β 鎖との相互作用による新たな抗原特異性の獲得や、導入 TCR の発現不良などがあり、これを克服するためにさまざまな工夫が成されている。各技術の詳細は述べないが、根本的な解決法として、がんペプチドを提示する HLA 分子を認識するような抗体を作成し、CAR-T 細胞として治療する試みが、三重大学のグループで開発されている 32 。

(3) 腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法

TIL 療法の歴史は長く、TCR-T 細胞療法が開発さ れてからはそれに取って代わられた印象もあるが、ク ローン化した TCR で単一の抗原を標的とする場合の リスク、すなわちその抗原が喪失してしまえば無効に なるリスクは、CAR-T細胞療法とも共通する大きな 問題である。その点、ポリクローナルな集団である TIL は、HLA 発現喪失による免疫逃避でがん抗原が 一括して消失するような事態が発生しない限り、効果 が期待できるはずである。ただし、TIL はどのがん種 でも効率よく誘導できるわけではなく、ほとんどの成 功例はメラノーマであった³³⁾。これは腫瘍内の遺伝 子変異量(tumor mutation burden: TMB)が全がん種 の中で一番多く³⁴⁾、それにより HLA で提示されるネ オアンチゲン量が多いことが影響していると考えられ ている。しかし、次に TMB が多い非小細胞性肺がん は、抗 PD-1/PD-L1 抗体などの ICI が有効ながん種で あるが、TIL の誘導は困難である。これには上皮系の がんでは免疫抑制的な間質が発達していることなど, さまざまな原因が指摘されている³³⁾。抗原性が強い がんという観点では、ヒトパピローマウイルスや EB (Epstein-Barr) ウイルスが関与するがん、また上述の MSI-high のがんなどは TIL が誘導されやすい。

いずれにしても、これまで TIL 中にどのようながん特異的 T 細胞が含まれているか評価困難なことが

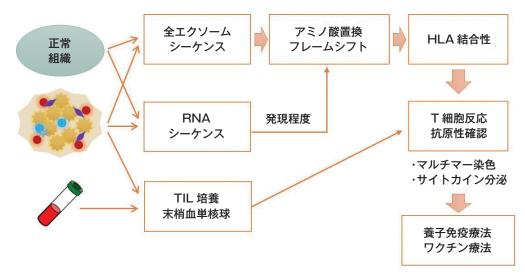


図3 ネオアンチゲンの同定方法と治療応用

まず、腫瘍組織および対照正常組織から DNA や RNA を抽出する。 DNA を用いてエクソンをコードする領域について遺伝子変異(塩基置換によるアミノ酸置換、欠失や挿入に伴う翻訳の読み枠の変化)を検討する。すべてのエクソンが蛋白に翻訳されているとは限らないため、RNA シーケンスを併用して、実際に腫瘍で発現している遺伝子にフォーカスする。アミノ酸置換部分を含んだ8~15 アミノ酸のペプチドが、患者のもつ HLA 分子に一定の親和性以上で結合するかスクリーニングし、ネオアンチゲン候補ペプチドができる。ただ、コンピュータ上の推測はデータベースの量により確度が異なるため、実際は候補の一部しか細胞上の HLA に結合していないか、あるいは免疫原性に乏しく T 細胞に認識されない。このため患者の腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)や末梢血リンパ球と候補ペプチドを反応させ、サイトカイン分泌を測定するか、ペプチドを組み込んだ HLA マルチマー試薬を蛍光標識して、フローサイトメトリーで蛍光染色される細胞群の程度を検討し、バリデーションを行う。以上で反応性 T 細胞が同定できれば、そのペプチド配列をワクチンに使うか、T 細胞から TCR 遺伝子を分離して、遺伝子改変 TCR-T 細胞として養子細胞免疫療法に用いる。

問題であったが、次世代シーケンス技術や付随するネオアンチゲン発掘技術・検出試薬作成技術の発達が相まって、次に述べるような新たな TIL 療法やワクチン、遺伝子改変 T 細胞療法が開発されつつある。

3. ネオアンチゲンを標的とした免疫療法

まずネオアンチゲンの同定方法について述べる(図3)。最初に腫瘍試料について全エクソームシーケンスを行い、アミノ酸置換をきたすようなエクソン領域の変異部位を同定する。さらにRNAシーケンスを行って、実際にその変異部位をもつ遺伝子が発現しているか確認できれば、さらに絞り込みができる。次いで、この変異部位を含む前後のアミノ酸配列が、患者のもつHLAに良好な親和性で結合し提示されうるかをアルゴリズムで解析し、エピトープペプチドを推測する。ここで推測された候補ペプチドはコンピュータ上の解析結果に過ぎないため、引き続き該当患者のT細胞(TIL 由来もしくは末梢血由来)への反応性を確認する必要がある。

具体的には、分離したT細胞に候補ペプチドを添加してインターフェロン γ などのサイトカイン産生能を見るか、あるいは生化学手法で候補ペプチドを

HLA 分子に組み込んだ試薬を候補ペプチドの数に応じて個別に準備し、この試薬が結合する T 細胞が存在するか、その場合は何%程度か等を検討する。免疫原性の確認がとれれば、ネオアンチゲンペプチドを用いたワクチン療法や、反応性 T 細胞の TCR 遺伝子を用いた TCR-T 細胞療法への展開が考えられる 350。

しかし、多くのネオアンチゲンは各患者のがんにユニークなもので、症例間に共通して存在する抗原はほとんど存在しないため、ペプチドや試薬はオーダーメイドとなり、解析に必要な時間やコストがきわめて高額になることは想像に難くない。

Rammensee らのグループ³⁶⁾は、マルチオミックスを駆使して16例の肝細胞がん試料を解析し、平均5,188個のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を特定した。その中で、各患者のHLA分子に結合しうるアミノ酸配列を前後に有するものが244個(4.7%)、実際にmRNA発現が確認できたものが118個(2.3%)、蛋白レベルで発現が確認できたものが23個(0.4%)であったが、細胞膜上のHLAに結合していたことが確認できたものはひとつもなかったと報告した。同グループはメラノーマについても同様の解析を行ったが、平均12.250

個のアミノ酸置換を伴う遺伝子変異のうち、実際にHLA に結合していたものは3 個(0.02%)であった $^{36)}$ 。

最近ではイスラエルの Samuels らのグループ 37)が、 メラノーマの解析において候補ペプチドの免疫原性の 検証時に TIL を用いたほか、ネオアンチゲンのみな らず、がんで過剰発現する腫瘍関連抗原(tumorassociated antigen: TAA) も同時に解析し、それぞれ の腫瘍免疫における意義を検討した。7例のメラノー マから得られた16個の腫瘍上に発現しているHLA 分子からペプチドを剥離して質量分析法で解析したと ころ、HLA クラス I 分子、クラス II 分子からそれぞ れ 30,496 種類, 19,932 種類のペプチドが同定され, そ のうち 511 種類. 641 種類が変異のない TAA で、ネ オアンチゲンは合計でわずか5種類であった。さらに 5種類中、実際に TIL と反応したネオアンチゲンは 3 種類のみで、うちひとつは次世代シーケンサーデータ から HLA 分子に結合しうると予測されていた。また、 TAA は 117 種類の異なった蛋白質由来であった ³⁷⁾。 逆に次世代シーケンサーデータから予測された一部の ネオアンチゲンに対する T 細胞が TIL 中に検出され ており、これはがん細胞がこれらのペプチドを HLA 分子に提示させない機構を獲得した結果として、HLA 結合ペプチドの中に検出されなかったと推測した 37)。 また、TIL は HLA 分子に結合していた一部の TAA への反応性も示し、TIL はネオアンチゲンおよび TAA 双方に反応する T細胞を含んでいることが示さ れたが、抗腫瘍活性はネオアンチゲン反応性 T 細胞 を含む TIL のほうが高い傾向にあった ³⁷⁾。

以上の所見は、ネオアンチゲンを標的とした個別化治療のほうが高い抗腫瘍効果を期待できるが、TAAに対する反応も確実に抗腫瘍活性に寄与していることを示唆している。さらなる技術革新で、ネオアンチゲン特異的T細胞の濃縮や拡大培養が迅速に、かつリーズナブルな価格でできるようになれば、固形がんの治療に大きな変革がもたらされるであろう。他方、TAA は患者間で共通する抗原となりうるため、そのTAA が発現しているがんであれば、短期間でTCR-T細胞等の形で提供できる off-the-shelf の治療法となるであろう。

4. 併用療法について

以上, さまざまな新しい治療のモダリティを述べてきたが, すでに単一の治療による限界が見えはじめたものもあり, 多くの併用療法が検討されている。以下に述べるものは単独・単剤としても開発されているが, 相乗効果が期待できるとして併用試験も多く実施され

ている。本項では代表的なものを簡潔に述べる。

(1) PD-1/PD-L1/CTLA-4 以外の ICI

リガンドの結合により抑制的なシグナルを誘導する T細胞側での免疫チェックポイント分子には、PD-1. CTLA4以外に、LAG-3 (lymphocyte activation gene 3, CD223), TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucindomain containing-3, CD366), TIGIT (T cell Ig and ITIM domain, CD134), VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation) などがあるが、これら分 子に対する阻害抗体の開発は、国内外で概ね第Ⅰ~Ⅱ 相までの進捗となっている。この中で開発が一番進ん でいるのは抗 LAG3 抗体である。LAG3 は抗原提示細 胞上のHLA クラス Ⅱ分子がリガンドであるが、この 経路を阻害することで、疲弊したエフェクターT細胞 の機能が強化される。メラノーマではLAG3の発現と PD-1 の発現が相関しており 38), 2 つの分子を同時に阻 害することでシナジーが得られるとの期待から、第Ⅱ ~Ⅲ相試験(ClinicalTrials番号:NCT03470922)が海外 で進行中である。

(2) 腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性ウイルスは正常細胞では増殖せず、腫瘍細胞の中でのみ複製できるように改変されたもので、ウイルスはがん細胞を溶解して周囲のがん細胞に感染を広げていく仕組みとなっている。国内ではヒト単純疱疹ウイルス (HSV) -1 の弱毒化株である canerpaturev や、遺伝子改変が加えられた HSV-1 である $G47 \Delta$ 、アデノウイルス 5 型を改変した OBP-301、HSV-1 に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)遺伝子を挿入した talimogene laherparepvec (米国ではFDAが世界に先駆けて承認済み)などがあり、それぞれメラノーマ、廖芽腫、食道がんに対して臨床試験が行われている 39 。

これらのウイルスは、多くの患者の血清中に中和抗体が存在し、全身投与では効果が期待しづらいため、腫瘍への局所投与のみが承認されている。また、ウイルス単独投与と併用療法の臨床試験が国内外で行われており、うち canerpaturev はイピリムマブとの併用療法(NCT03153085)が単独での成績を上回った結果⁴⁰⁾をもとに、併用療法としての適応で国内製造販売承認申請中(本稿執筆時点)である。国外では麻疹ウイルス(子宮頸がん)、ワクシニアウイルス(卵巣がん、腎がんなどの固形がん)、レオウイルス(メラノーマ、膵がん)などが、PD-1/PD-L1 阻害薬やイピリムマブなどとの併用で臨床試験中である⁴¹⁾。

(3) がん微小環境構成細胞に対する治療

最近、マスサイトメーターと呼ばれる40種類程度 までの異なった抗体で細胞を染色する技術が普及し、 多様な細胞を詳細なサブグループに分けて表示するこ とが可能となった420。さらに単一細胞レベルでの RNA 発現解析手法 43) も普及しはじめ、がん微小環境 を構成するさまざまな細胞について、ICI 治療などの 介入前後でどのような変化が起こるかが手に取るよう にわかるようになった。Schreiberら⁴⁹は、マウスに メチルコラントレン誘発腫瘍を接種し、その後、抗 PD-1 抗体 ± 抗 CTLA4 抗体で治療を行って、腫瘍が 縮小をはじめるタイミングで摘出し、上記の解析を 行ったところ、腫瘍に浸潤するエフェクターCD4陽性 T細胞, 制御性T細胞, マクロファージの割合に大 きな変化を認めた。特にマクロファージについて経時 的に観察したところ、治療群で腫瘍関連マクロファー ジの減少と M1 マクロファージの増加を認めた ⁴⁰。こ のように、ICI は T 細胞抑制解除による腫瘍の破壊に とどまらず、がん微小環境も大きく変えていることが わかる。

また腫瘍関連マクロファージ以外にも、がん関連線 維芽細胞, 骨髄由来抑制性細胞, 制御性T細胞など が免疫抑制性の環境を作っている。介在する分子とし て、IDO (indoleamine 2,3-dioxgenase)、IL (interleukin) -10, TGF (transforming growth factor) - β , PGE2 (prostaglandin E2), アルギナーゼ, iNOS (inducible nitric oxide synthase)などがある。特に経口 IDO 阻害 薬は第Ⅰ~Ⅱ相試験で注目を集めたが、ICIとの併用 効果は示されず、併用療法も慎重な検討が必要だと考 えるきっかけとなった。経口以外の多くの IDO 阻害薬, アルギナーゼ阻害薬. 腫瘍関連マクロファージに高発 現するコロニー刺激因子-1受容体阻害薬や抗体,基 礎研究としてがん関連線維芽細胞に発現する FAP (fibroblast activation protein)を標的とする CAR-T 細 胞 ⁴⁵⁾や、抗 FAP: CD3 二重特異性抗体を産生する腫 瘍溶解性ウイルス⁴⁶⁾など、さまざまな検討が続けら れている。

5. 今後の展望

Chen らによって提唱された「がん免疫サイクル」を 見直せば、がんが抵抗性を獲得するために、いかに多 くの攻略ポイントがあるかが明らかであり、それぞれ のポイントに対して治療介入方法が検討されている (図1)。今後は TMB・ネオアンチゲンの多寡、がん微 小環境のプロファイリング(病理組織やマスサイト メーターによる包括解析、RNA シーケンス、ドライ バー変異の有無), 患者側の遺伝学的要因, マイクロバイオームなどを複合的に考慮するアルゴリズムが必要になるかと思われる。

利 益 相 反

筆者は、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の寄付講座に所属し、共同研究費を受理しています。

文 献

- 1) Coley WB: II. Contribution to the knowledge of sarcoma. Ann Surg 1891; **14**: 199-220.
- 2) Burnet FM: Immunological aspects of malignant disease. Lancet 1967; 1:1171-1174.
- 3) Schreiber RD, et al: Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011; **331**: 1565-1570.
- 4) Chen DS, et al: Oncology meets immunology: the cancerimmunity cycle. Immunity 2013; **39**: 1-10.
- 5) Hirsch FR, et al: PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. J Thorac Oncol 2017; **12**: 208-222.
- 6) Madore J, et al: PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. Pigment Cell Melanoma Res 2015; **28**: 245-253.
- 7) McLaughlin J, et al : Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncol 2016 ; **2** : 46-54.
- 8) Heppner GH: Tumor heterogeneity. Cancer Res 1984; 44: 2259-2265.
- 9) Marcus L, et al: FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. Clin Cancer Res 2019: **25**: 3753-3758.
- 10) Le DT, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017; **357**: 409-413.
- 11) Blank CU, et al : Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage Ⅲ melanoma. Nat Med 2018 : **24** : 1655-1661.
- 12) Reck M, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; **375**: 1823-1833.
- 13) Forde PM, et al : Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. N Engl J Med 2018 ; **378** : 1976-1986.
- 14) Horn L, et al : First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2220-2229.
- 15) Anagnostou V, et al : Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. Cancer Discov 2017 ; **7** : 264-276.
- 16) Champiat S, et al: Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. Clin Cancer Res 2017; 23: 1920-1928.
- 17) Adachi K, et al: IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor. Nat Biotechnol 2018; **36**: 346-351.

- 18) Watanabe K, et al: Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 zeta chimeric antigen receptor-modified effector CD8⁺ T cells. J Immunol 2015: **194**: 911-920.
- 19) Maude SL, et al: Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; **378**: 439-448.
- 20) Schuster SJ, et al: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019; **380**: 45-56.
- 21) Hay KA, et al: Factors associated with durable EFS in adult B-cell aLL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. Blood 2019; **133**: 1652-1663.
- 22) Raje N, et al: Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2019; **380**: 1726-1737.
- 23) Watanabe K, et al: Pancreatic cancer therapy with combined mesothelin-redirected chimeric antigen receptor T cells and cytokine-armed oncolytic adenoviruses. JCI Insight 2018; **3**: e99573.
- 24) Wing A, et al: Improving CART-cell therapy of solid tumors with oncolytic virus-driven production of a bispecific T-cell engager. Cancer Immunol Res 2018: **6**: 605-616.
- 25) Cherkassky L, et al: Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. J Clin Invest 2016; 126: 3130-3144.
- 26) Kloss CC, et al: Dominant-negative TGF-beta receptor enhances PSMA-targeted human CAR T cell proliferation and augments prostate cancer eradication. Mol Ther 2018; **26**: 1855-1866.
- 27) Morgan RA, et al: Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science 2006; **314**: 126-129.
- 28) Chen YT, et al: A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening. Proc Natl Acad Sci USA 1997; **94**: 1914-1918.
- 29) UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧 https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000038412 最終アクセス日 2019 年 9 月 18 日
- 30) Jungbluth AA, et al: Monophasic and biphasic synovial sarcomas abundantly express cancer/testis antigen NY-ESO-1 but not MAGE-A1 or CT7. Int J Cancer 2001; **94**: 252-256.
- 31) Robbins PF, et al: A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. Clin Cancer Res 2015; **21**: 1019-1027.
- 32) Akahori Y, et al: Antitumor activity of CAR-T cells

- targeting the intracellular oncoprotein WT1 can be enhanced by vaccination. Blood 2018; **132**: 1134-1145.
- 33) Radvanyi LG: Tumor-infiltrating lymphocyte therapy: addressing prevailing questions. Cancer J 2015; **21**: 450-464
- 34) Lawrence MS, et al: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013; 499: 214-218.
- 35) Gubin MM, et al: Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J Clin Invest 2015; **125**: 3413-3421.
- 36) Loffler MW, et al: Multi-omics discovery of exome-derived neoantigens in hepatocellular carcinoma. Genome Med 2019; 11:28.
- 37) Kalaora S, et al: Combined analysis of antigen presentation and T-cell recognition reveals restricted immune responses in melanoma. Cancer Discov 2018; **8**: 1366-1375.
- 38) Woo SR, et al: Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. Cancer Res 2012; **72**: 917-927.
- 39) Taguchi S, et al : Oncolytic virus therapy in Japan : progress in clinical trials and future perspectives. Jpn J Clin Oncol 2019 : **49** : 201-209.
- 40) Nakayama T, et al: Immunological impact of canerpaturev (C-REV, formerly HF10), an oncolytic viral immunotherapy, with or without ipilimumab (Ipi) for advanced solid tumor patients [abstract]. J Clin Oncol 2019; 37 (suppl): abstr 2610
- 41) Pol JG, et al: Trial watch: oncolytic viro-immunotherapy of hematologic and solid tumors. Oncoimmunology 2018; 7: e1503032.
- 42) Simoni Y, et al: Mass cytometry: a powerful tool for dissecting the immune landscape. Curr Opin Immunol 2018; **51**: 187-196.
- 43) Andrews TS, et al: Identifying cell populations with scRNASeq. Mol Aspects Med 2018; **59**: 114-122.
- 44) Gubin MM, et al: High-dimensional analysis delineates myeloid and lymphoid compartment remodeling during successful immune-checkpoint cancer therapy. Cell 2018; 175: 1014-1030.e19.
- 45) Schuberth PC, et al: Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific redirected T cells. J Transl Med 2013: **11**: 187.
- 46) Freedman JD, et al: An oncolytic virus expressing a T-cell engager simultaneously targets cancer and immunosuppressive stromal cells. Cancer Res 2018; **78**: 6852-6865.

原著

名古屋市における 2020 年 2 月から同年 9 月の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行

山本尚範* 長谷川好規** 石川 薫***

■内容紹介

2020~2021 年冬期に予測される新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 大規模流行への備えの一助となることを目的に、公表されているデータを基に名古屋市における 2020 年 2~9 月の COVID-19 流行の実態と、名古屋市の COVID-19 への対応を検証した。

■はじめに

2020年1月に中国・武漢で発生した SARS-CoV-2による COVID-19 の流行はパンデミックに至り、いまや地球上の全世界で人類への挑戦として猛威を振るっている。名古屋市も例外ではなく、2~5月の第1波、7~9月の第2波の COVID-19 の流行に晒された。2020~2021年の冬期に、どれくらいの規模の COVID-19流行に名古屋市が晒されるのか予測は困難ではあるが、これまでの名古屋市を襲った第1波、第2波の流行の実像、および名古屋市の COVID-19 対応を検証し、参考にすべき点、反省すべき点を抽出、冬期への備えの一助としたい。

■方法

厚生労働省,内閣官房,総務省,愛知県,名古屋市, 東京都,大阪府,世界保健機関(WHO)などの公的機

-Key words

COVID-19, アウトブレイク, 名古屋市

関から公開、公表されてきたデータを基に、オックスフォード大学の Our World in Data¹⁾、民間有志が立ち上げた愛知県 COVID19 情報:新型コロナウイルス感染症対策サイト(非公式) $^{2)}$ の情報も参考にして検討した。

現在も COVID-19 の流行は進行中であり、データは 日々刻々と更新されている。本稿の数値は 2020 年 9 月 21 日の 24 時時点のものである。新規感染者数の推 移などは、実数値に加えて、1 週間の 7 日移動平均(7 days moving average、各図中では 7DMA と略す)で 示した。人口 10 万対比感染者数などの算出にあたっ ての都道府県人口は、総務省統計局による 2019 年 10 月 1 日現在の人口推計値を用いた。名古屋市、各区の 人口は名古屋市総務局企画部統計課の 2020 年 7 月 1 日現在の人口推計値を用いた。

日ごとの感染者数には、報道発表日、PCR(含, 抗原検査)検査陽性判定日、検体採取日などが用いられているが、本稿ではPCR(含, 抗原検査)検査陽性判定日を用いた。発症日は公表された症例ごとに確認した。

名古屋市の2020年9月21日時点の累計感染者数は2,820人, うち陽性判明時の無症候感染者が235人,調査中など発症日不明が207人で,発症日に基づく流行曲線・エピカーブは2,378人の感染者で作成した。なお,名古屋市のCOVID-19流行の分析にあたっては,便宜的に5月31日までを第1波,6月1日以降を第2波と区分して検証を行った。

■結果と考案

最初に、本邦の中で名古屋市の COVID-19 の流行が どれほどであったかを、東京都、沖縄県などと比較し、

^{*} Takanori Yamamoto:名古屋大学医学部附属病院救急科/ 救急·内科系集中治療部

^{**} Yoshinori Hasegawa:独立行政法人国立病院機構名古屋医療 センター

^{***} Kaoru Ishikawa:後藤·太田·立岡法律事務所

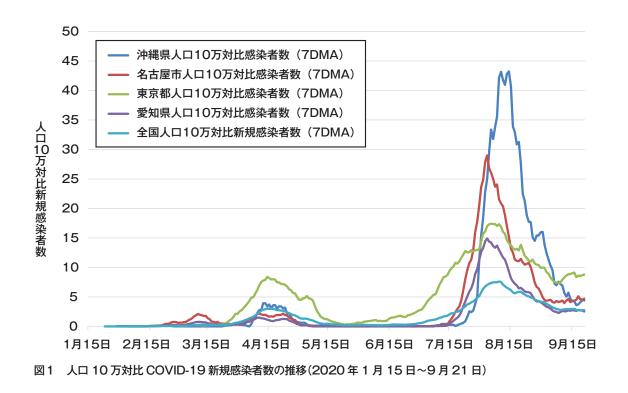


図1に示した。人口10万対比新規感染者数の推移で俯瞰すると、名古屋市の第1波は全国と比べても軽微に済んだが、第2波では、医療崩壊の危機に晒された沖縄県にまでは至らなかったが、東京都を凌駕するほどの規模の流行であったことが読み解ける。より身近に名古屋市のCOVID-19の流行を捉えるために、第2波での7~8月の名古屋市各区の居住地ベースの累計感染者数を、人口10万対比で図2に示した。名古屋市において夜の接待を伴う飲食店が集中する中区は、東京都新宿区に匹敵する流行であった。

本邦でCOVID-19が最初に確認されたのは2020年1月15日の武漢からの帰国者で、愛知県では1月26日に、武漢からの中国人観光客(発症日1月23日)が初めてCOVID-19の感染者と診断された。名古屋市の最初の感染者の確認は2月14日で、米国ハワイ州の観光から帰国した60歳代男性であった(発症日2月8日、後述する第1波の第1峰のインデックス・ケース)。図3は名古屋市における2月8日から9月21日に至るCOVID-19の流行の全容である。第1波と2波では、その規模と感染流行の実像が異なるため、まずは第1波について検証する。

図4に、名古屋市の第1波の新規感染者数の推移を クラスターもわかるように示した。全国と比べて2つ の峰があるのが特徴的である。2月中旬から3月中旬 に観察された第1の峰は、前記のハワイ州から帰国し た名古屋市第一例目の高齢者に端を発し、スポーツジムを介して拡大したクラスター(図中のクラスター1)と、市内の高齢者福祉施設でのクラスター(図中のクラスター2)で構成される。この2つのクラスターについて、後日その制圧に関して、国立感染症研究所より派遣されたクラスター班と、名古屋市保健所チームがその成功を高らかに謳い上げている³⁾。

全国の第1波と軌を一にする第2の峰は、全国レベルよりも軽微で終息に向かった。4月10日に愛知県独自に発出された「緊急事態宣言」の効果か、あるいは別の要因が絡んだのかは推測の域を出ないが、あまり指摘されていないひとつの事実を表1に示した。名古屋市を含む愛知県での帰国者・接触者相談センターから帰国者・接触者外来受診に到達する道はきわめて狭く、多くの軽症感染者が見逃された可能性は否定できない。この傾向は現在に至るも大きくは変化していない。なお、山梨県は人口当たりの帰国者・接触者外来受診数が全国第一位で、COVID-19感染疑いの県民に医療の門戸が広い県である。

図5に、名古屋市における7月中旬からの規模の大きい第2波COVID-19流行の実像を示した。発端のインデックス・ケースは、東京都の劇場で感染したと推測される30歳代女性、東京都に滞在歴のある50歳代男性、経路不明の20歳代男性の2人、20歳代女性の1人、以上の合計5人により夜の繁華街の飲食店を介

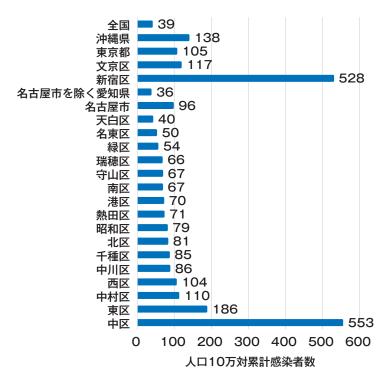
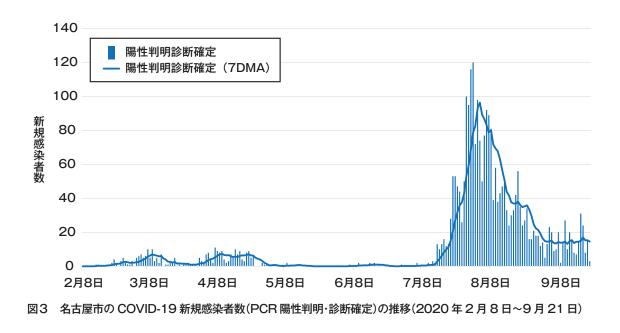


図2 名古屋市各区居住地ベースでの 2020 年 7 月 1 日~8 月 31 日の COVID-19 累計感染者数(人口 10 万対比)



した5つのクラスターが形成され(図中のクラスター7~11), クラスター追跡だけでは対応できない大規模な感染流行に至った。

第1波で成功したようには対応できなくなった証左 のひとつを**図6**に示した。第1波で、全国、東京都、 大阪府の発症から診断までに要する平均日数は7日、 あるいはそれ以上だったのを尻目に、名古屋市は2~4日ときわめて優れた実績であった。しかし第2波では、それまでの PCR 検査体制が感染規模に対応できず、名古屋市の発症から診断までに要する日数は延長し、7日に近づいた。なお、全国と東京都のデータは国立感染症研究所から第3回新型コロナウイルス感染症対

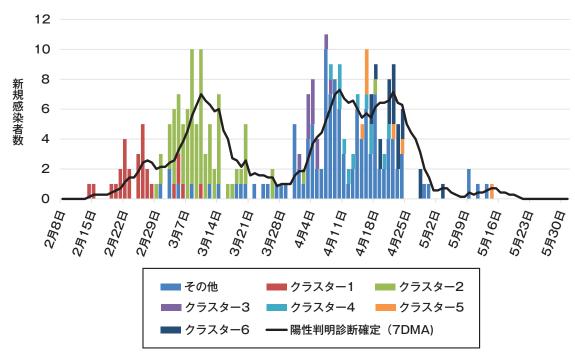


図4 名古屋市の第1波(2020年2月8日~5月31日)のCOVID-19新規感染者数(PCR陽性判明・診断確定) の推移

クラスター感染者を色分けて表示した。

表 1 2020 年 2 月 1 日~5 月 31 日期間の人口 10 万対比での症状電話累計相談件数,外来累計受診件数,PCR 検査累計実施数および COVID-19 累計感染者数

2月1日~5月31日	帰国者・接触者相談 センター・症状に関する 累計相談件数	帰国者・接触者外来累計受 診数(電話相談から 受診できた割合%)	PCR 検査累計実施数 (電話相談から検査 できた割合%)	累計感染者数
東京都	817	102 (12%)	87 (11%)	38
山梨県	1,930	407 (21%)	379 (20%)	8
大阪府	978	157 (16%)	137 (14%)	20
愛知県	543	63 (12%)	57 (11%)	7
全国	879	111 (13%)	96 (11%)	13

(人口10万対比)

策アドバイザリーボード(2020年7月14日)で提出されたもの、大阪府のデータは大阪府が公表している個々の感染者属性のエクセル・データから算出した。

図7は、名古屋市のPCR(含、抗原検査)検査人数と陽性率の推移である。第2波が急拡大した7月下旬から8月上旬には陽性率が40%に迫る異様な状態となり、対応が困難になった2つ目の証左とも言える。名古屋市は、PCR検査体制の立て直しプランを第7回名古屋市新型コロナウイルス感染症対策本部会議(2020年8月6日)で策定し、目標値も公開している。その効果か、8月中旬からはPCR検査数が1日400人ほどに増加し、陽性率も5%前後で落ち着くに至っ

ている。

図8は、名古屋市が8月10日より公表を始めたPCR検査の内訳の推移である。保健所、PCR検査所(ドライブスルー)、診療所で採取されたPCR検体は民間検査機関に、医療機関で採取された検体は名古屋市衛生研究所、採取医療機関、民間検査機関に振り分けられて検査に供されている。診療所での検体採取が大いに貢献している。未だに名古屋市の帰国者・接触者外来施設の公表が行われていない中、唾液によるPCR検体を採取する診療所施設名が名古屋市ホームページ上に8月26日に公開され、診療所の諸先生の医師としての使命感に感嘆を禁じ得ない。なお付言するが、

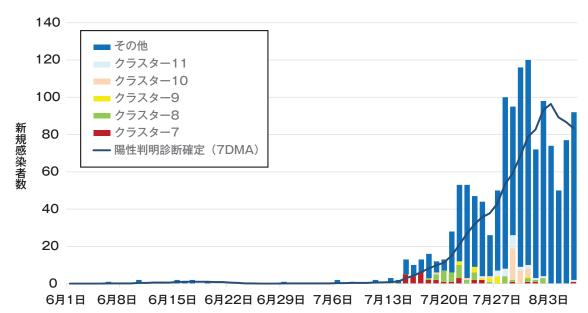


図5 名古屋市の第2波(2020年6月1日~9月21日)における感染流行拡大期の COVID-19 新規感染者数 (PCR 陽性判明・診断確定)の推移

クラスター感染者を色分けて表示した。

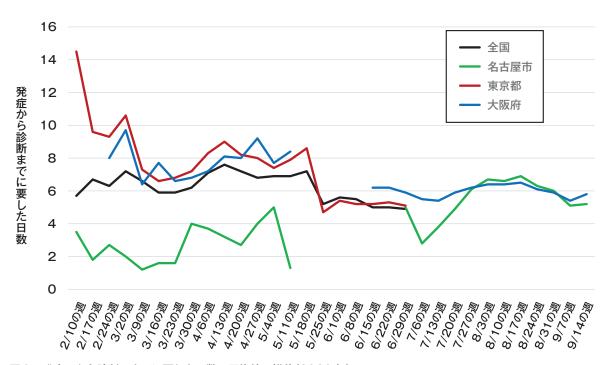


図6 発症日から診断日までに要した日数の平均値の推移(2020年)

7月以降の東京都,全国のデータは公表されていない。5月中旬から6月中旬の名古屋市,大阪府の新規感染者は5名/ 週以下と少なく欠損値扱いとした。

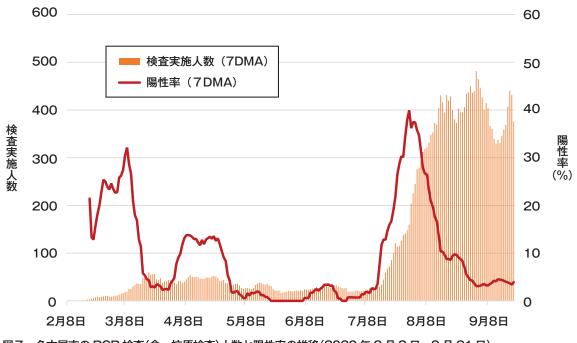


図7 名古屋市の PCR 検査(含, 抗原検査)人数と陽性率の推移(2020年2月8日~9月21日)

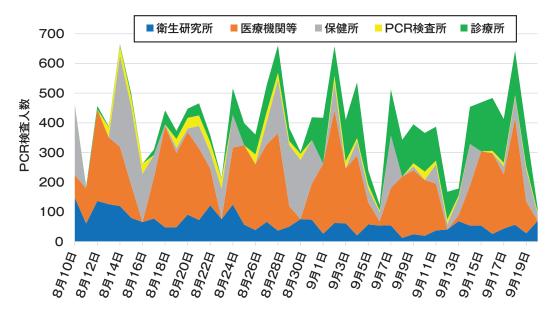


図8 名古屋市の PCR 検査(含, 抗原検査)の検査実施, 検体採取機関の内訳の推移(2020 年 8 月 10 日 ~9 月 21 日)

診療所, PCR 検査所(ドライブスルー), 保健所は検体採取のみで, 検体はすべて民間検査機関で検査実施。 医療機関等は検体採取し, 一部は名古屋市衛生研究所, 当該医療機関, 民間検査機関で検査実施。名古屋市 衛生研究所は検査実施のみ。

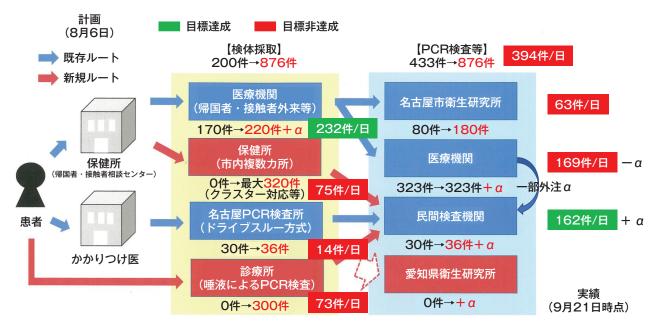


図9 名古屋市の PCR 検査体制強化プラン(2020年8月6日策定)と9月21日時点の実績

計画目標を達成しているのは、検体採取場所として保健所、診療所が立ち上げられたこと、医療機関の検体採取が微増したこと、 検査実施で民間検査機関が著増したこと、以上3点である。

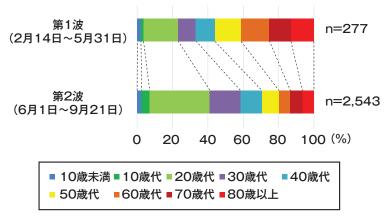
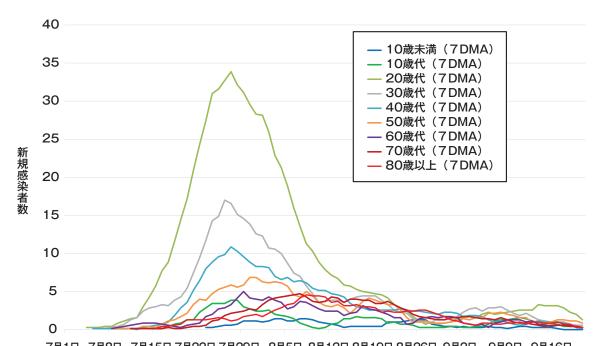


図 10 名古屋市の第 1 波と第 2 波の COVID-19 感染者の年齢階級分布 (2020年)

8月6日の名古屋市 PCR 検査強化プランの目標値は 未だほとんど達成されていないため、冬期に向け、早 急な目標達成が望まれる。**図9**に策定された目標値と、 9月21日時点の実績値を示した。

名古屋市の第2波は、その発端、契機より20歳代を主とする若年者優位の感染流行である。図10には

第1波, 第2波の感染者の年齢構成を示した。小児, 若年者はCOVID-19に感染しても無症候, 軽症が多く, 楽観視する向きも一部にみられる。しかし感染の規模は大きく, リスクの高い高齢者への感染の浸透は確実に進行している。ちなみに, 70歳代以上の感染者の絶対数は第1波で70人, 第2波で334人と, 第2波



7月1日 7月8日 7月15日 7月22日 7月29日 8月5日 8月12日 8月19日 8月26日 9月2日 9月9日 9月16日 図 11 名古屋市の第 2 波における年齢階級別の発症日ベースの流行曲線エピカーブ(2020 年 7 月 1 日~9 月 21 日)

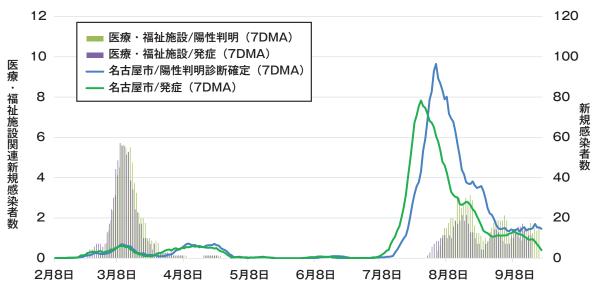


図 12 名古屋市の医療・福祉施設関連クラスターの新規感染者数の推移(2020年)

がはるかに多くなっている。

図11は、名古屋市の7月1日から9月21日の年齢階級別に作成した発症日に基づく流行曲線エピカーブである。20歳代の感染者発症日ピークから約10日遅れで、70歳、80歳以上のピークが生じている。軽微ではあるが10歳未満のピークも約10日遅れであり、家庭内感染としてもCOVID-19が浸透していることが

窺われる。

COVID-19 の重症度,予後に大きな影響を及ぼすハイリスクの高齢者,有既往症への感染浸透を防ぐ手立ては色々と講じられてきた。図 12 は,名古屋市における COVID-19 の医療施設,福祉施設でのクラスター感染者の動向である。先述したように,第1波のひとつ目の峰を構成した一部が,高齢者介護施設のクラス

表 2 名古屋市における第 1 波と第 2 波の COVID-19 感染者の年齢階級別の中等症, 重症(死亡を含める)の比較(2020年)

(A)

第1波 (2月14日~5月31日)	感染者数	重症度					
		中等症	重症	重症中の死亡 (割付)	小計		
10 歳未満	6	0	0	0	0	0%	
10 歳代	4	0	0	0	0	0%	
20 歳代	54	3	0	0	3	6%	
30 歳代	28	4	1	0	5	18%	
40 歳代	30	6	0	0	6	20%	
50 歳代	41	7	2	0	9	22%	
60 歳代	44	10	7	2 (1)	17	39%	
70 歳代	34	4	14	7 (2)	18	53%	
80 歳以上	36	3	24	14 (4)	27	75%	
総計	277	37	48	23 (7)	85	31%	
形心百十		13%	17%	8%	31%		

(B)

第2波 (6月1日~9月21日)	感染者数	重症度					
		中等症	重症	重症中の死亡 (割付)	小計		
10 歳未満	62	0	0	0	0	0%	
10 歳代	116	3	0	0	3	3%	
20 歳代	827	12	0	0	12	1%	
30 歳代	423	15	0	0	15	4%	
40 歳代	301	28	0	0	28	9%	
50 歳代	232	31	2	0	33	14%	
60 歳代	152	28	7	5 (2)	35	23%	
70 歳代	166	47	12	9 (3)	59	36%	
80 歳以上	158	50	18	16 (5)	68	43%	
総計	2,437	214	39	30 (10)	253	10%	
形心日		9%	2%	1%	10%		

(A)死亡23 例(致死率8%)。うち年齢および経過が非公表7例のため、死亡は重症に含めて記載。なお7例は、60歳代に1例、70歳代に2例、80歳代に4例を割付け。年齢公表も経過不明8例は重症でカウント。重症のダブルカウントの可能性あり。死亡を除く全体の実際の重症率は9%。

(B)死亡30例(致死率1%)。うち年齢および経過が非公表10例のため、死亡は重症に含めて記載。なお10例は、60歳代に2例、70歳代に3例、80歳以上に5例を割付け。年齢公表も経過不明8例は重症でカウント。重症のダブルカウントの可能性あり。死亡を除く全体の実際の重症率は0.4%。感染者数から症状調査中106例は除外している。

ターであった。第2波でも感染流行の開始から約2週間遅れで、8月、9月に小規模ながら医療施設、福祉施設でのクラスターが発生し、今後の注視が肝要と考えられる。

未だ第2波は終息していないため、評価は早いかもしれないが、**表2**は第1波、第2波の重症度の中間的な比較評価である。死亡例では、その多くが「ご家族の希望」で、一部は年齢を含めまったく情報公開されない。どうしても年齢階級がわからない死亡例は、60歳、70歳、80歳以上に推測で割付け、死亡は重症区

分に含めて検討した。10歳代を除いた全年齢階級で、第2波の中等症、重症の発症頻度は明らかに低い。この COVID-19 の軽症化を示唆する名古屋市の傾向は全国的にも認められ、「ウイルスの弱毒化」、「季節性」等の議論を巻き起こしている。しかし本稿の主旨ではないため、別稿で述べたく考えている。

■結論と提言

来たる冬期に、イタリアのロンバルディア州や、米 国のニューヨーク市で経験されたような大規模な流行

が、愛知県、名古屋市に到来しないと断言できる識者 はみえるであろうか。「想定外」と後日に言い訳をしな いためにも、大規模感染流行への警戒と備えが、いま この時こそ肝要と思われる。その第一歩は、帰国者・ 接触者外来設置の施設名の公開で始まると筆者らは考 える。ちなみに、今冬に向けてすでに国の新型コロナ ウイルス感染症対策分科会は、「帰国者・接触者相談セ ンター(保健所)」→「帰国者・接触者外来」という従来 の流れから、「かかりつけ医」→「診療・検査医療機関(仮 称)」に舵を大きく切っている。加えて、できうれば名 古屋市の中に、現存の第3次医療機関から少なくとも 1施設を COVID-19 専門病院に指定, 医師が主導する COVID-19 コントロール・センター司令塔の設立(米国 疾病予防管理センターCDC に相当), COVID-19 医療 情報システムの構築(HER-SYS に加えて、感染者収容 施設の振り分け搬送を短時間で行えるシステム)が望 まれる。

■利益相反

本論文に関連して、筆者らに開示すべき利益相反状態はあり ません。

文 献

- 1) Our World in Data: Statistics and Research. Coronavirus Pandemic (COVID-19). https://ourworldindata.org/coronavirus
- 2) 愛知県 COVID19 情報:新型コロナウイルス感染症対策サイト(非公式). https://stopcovid19.code4.nagoya/
- 3) 加藤博史ほか:名古屋市における新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行の評価:検査数・陽性数・陽性率および検査対象の層別化の重要性. IASR 2020; 41:119-121. https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/coronavirus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/9646-485p01.html

臨床トピックス

非穿孔式内視鏡的壁内反切除術

藤 城 光 弘*

内容紹介

消化管腫瘍に対する根治切除においては、内視鏡的 切除の適応から外れると、定型的な消化管切除を行う ことが基本であるが、切除範囲を必要最小限にとどめ、 機能温存を図り,患者の術後 QOL (quality of life)低下 を防ぐという考え方は、やや希薄であったと言わざる を得ない。腫瘍によっては、局所を切除することで根 治が得られるものも多く、腹腔鏡手術と内視鏡的粘膜 下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD) の技術とを組み合わせた「腹腔鏡・内視鏡合同手術 (laparoscopic and endoscopic cooperative surgery: LECS)」と呼ばれる消化管壁全層切除術が、近年、転 移を有さない消化管腫瘍に行われるようになり、注目 を集めている。本稿ではそのうち、我々が開発に携わっ た非穿孔式内視鏡的壁内反切除術(non-exposed endoscopic wall-inversion surgery: NEWS)を中心に概 説する。

はじめに

厚生労働省が公表する NDB (レセプト情報・特定健 診等情報データベース)オープンデータ(https://www.

— Key words — 腹腔鏡手術, 内視鏡的粘膜下層剥離術, 腹腔鏡·内視鏡合同手術, 全層切除, 消化管腫瘍

mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182. html)によると、保険診療で行われている上部消化管内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy: EGD)件数は年間約900万件に上る。2016年(平成28年)度から対策型胃がん検診にEGDが導入されたが、人間ドックなどの任意型検診に加え、対策型検診での施行件数も合わせると、現在年間1,000万件を超えるEGDが本邦で行われていることになる。このことは単純計算で、全国民の10人に1人がEGDを受けていることを意味し、我々は、他国に類を見ない"EGD大国"に暮らしていることがわかる。

EGDへのアクセスのよさは、無症状、かつ、ごく早期の段階での上部消化管腫瘍の発見を可能にしており、転移の可能性がないと考えられる腫瘍に対しては、基本、臓器切除を伴わず、完全な機能温存が可能な内視鏡的切除が選択される。しかし技術的側面から、内視鏡的切除が適さない病変は少なからず存在し、そのような病変に対しては外科的切除が行われている。内視鏡的切除と外科的切除のあいだには、治療の侵襲度や臓器の機能維持において、未だに大きなギャップがあり、そのあいだを埋める治療として、近年、胃腫瘍に対する新たな治療となる腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)が開発され、他の消化管臓器へも応用されるようになった。

I. 腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)とは

広義には、腹腔鏡と内視鏡を組み合わせた腹部手術 全般を連想する用語であるが、狭義には、腹腔鏡手術

^{*} Mitsuhiro Fujishiro:名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座(消化器内科学分野)

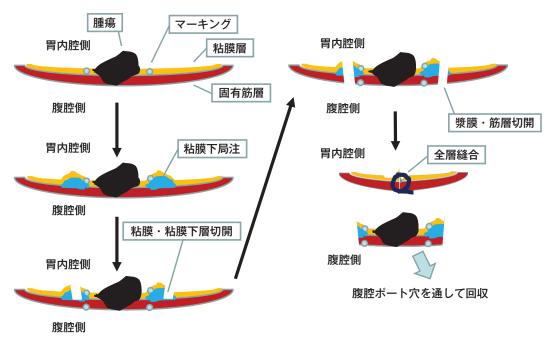


図 1 Classical LECS 手技の流れ

と ESD の技術とを組み合わせた、粘膜層から漿膜層までの消化管壁全層を一括切除する局所切除術を指す。理論上は、下部食道から大腸まで腹腔鏡操作が可能な範囲に適応可能であるが、技術的な難易度と対象病変の存在頻度から、胃における治療成績の報告が圧倒的に多く、十二指腸、大腸が続く。消化管壁全層を一括切除可能であることから、転移のない粘膜下腫瘍(特に消化管間質腫瘍[gastrointestinal stromal tumor:GIST])がよい適応であるが、ESD が困難である上皮性腫瘍(腺腫や早期がん)への適応の報告もみられる。

2008年、Hiki らは、腹腔鏡手術に胃内腔側からの内視鏡操作を組み合わせることで、胃の切除範囲を必要最小限とし、再建術は不要で組織欠損部の縫合閉鎖のみで済む、新たな低侵襲、機能温存手術を LECS として報告した¹⁾。

具体的には、内視鏡下で ESD の要領で、① 病変周囲の粘膜面にマーキング、② 10%グリセリン溶液などを粘膜下局注、③ 病変周囲を全周性に粘膜・粘膜下層切開、④ 胃内腔側から ESD 用高周波デバイスを用いて、意図的に筋層・漿膜を貫き穿孔させ、⑤ ESD 用高周波デバイスもしくは腹腔鏡用エネルギーデバイスを用いて、粘膜・粘膜下層切開ラインに沿って、全周性に漿膜・筋層切開し病変を切離、⑥ 腹腔鏡ポート穴を通して病変を回収、⑦ 自動縫合器を用いて消化管壁を縫合閉鎖する術式である(図1)。

本術式は、消化管切除は壁外側から行うという常識を打ち破り、術後の回復も早く、機能障害もほとんど残らないため、胃に限らず、他の消化管臓器への応用も成されている。さらにその後、腹腔鏡と内視鏡を組み合わせた、消化管壁全層切除を行う新たな術式もいくつか考案されたため、本術式自体は現在、Classical LECS と呼称されている。現在までに開発が成され、臨床応用されている LECS の各種術式を表1に示す。

II. 非穿孔式内視鏡的壁内反切除術(NEWS) とは

LECSの術式のひとつに NEWS がある²⁾。 NEWS はその名の示すように、非穿孔式の術式であるため、腹腔内感染や腫瘍の腹腔内播種の可能性を危惧することなく、消化管壁全層切除を行うことが可能である。 胃腫瘍に対する治療として開発されたが、理論上は、大腸など他の消化管臓器にも応用可能である。

具体的には、① ESD の要領で病変周囲の粘膜面にマーキング、② 腹腔鏡下で病変周囲の漿膜面にマーキング、③ ESD の要領でヒアルロン酸溶液などを粘膜下局注、④ 腹腔鏡下で病変周囲を全周性に漿膜・筋層切開、⑤ 腹腔鏡下に、病変を含む消化管壁全層を管腔側に押し込み(内反させ)ながら、持針器を用いて漿膜・筋層縫合、⑥ ESD の要領で、病変周囲を全周性に粘膜・粘膜下層切開し病変を切離、⑦ 内視鏡下で経

表 1 LECS 手技の一覧

手技	報告者	報告年	胃内腔と 腹腔の交通	病変の回収	縫合
Classical LECS	HIki N, et al (文献 1)	2008	あり	腹部創	自動縫合器 (持針器も可)
NEWS	Goto O, et al (文献 2)	2011	なし	経口	持針器
CLEAN-NET	Inoue H, et al (文献 3)	2012	なし	腹部創	自動縫合器
Inverted LECS	Nunobe S, et al (文献 4)	2012	あり	経口もしくは 腹部創	自動縫合器 (持針器も可)
Closed LECS	Kikuchi S, et al (文献 5)	2017	なし	経口	持針器

(文献1~5より筆者作成)

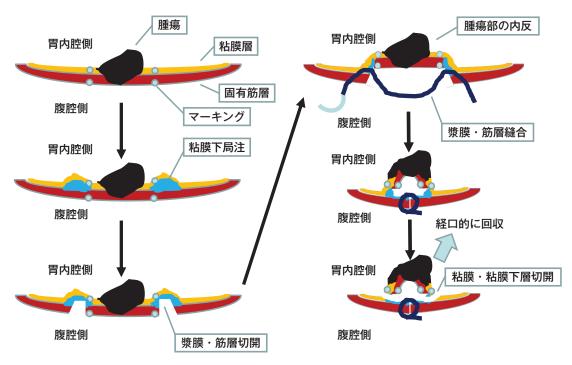


図2 NEWS 手技の流れ

口(肛門)的に病変を回収する術式である(図2)。

Ⅲ. 適応

NEWS は切除した組織を経口(肛門)的に回収する方法であるため、適応は経口(肛門)で回収可能なサイズの病変に限定される。粘膜下腫瘍においては、短径3cm以下の腔内/壁内発育型粘膜下腫瘍(主に GIST、潰瘍の有無を問わない)がよい適応となる。上皮性腫瘍においては、リンパ節転移がないと考えられる場合、

基本、ESDを中心とした内視鏡的切除が行われるため適応病変は限られるが、その中でも、UL-II以上の(組織欠損が固有筋層に達する)潰瘍合併例、高度線維化症例、遺残再発症例など、ESDが技術的に困難な病変はNEWSの適応となり得る。上皮性腫瘍の場合、粘膜下腫瘍と異なり短径3cm以上でも経口(肛門)的に回収可能であるが、潰瘍合併例の場合、胃分化型粘膜内がんにおけるリンパ節転移がない条件が長径3cm以下であることから、当面のあいだ、長径3cm以下

の症例を対象とするのがよいと考えている。また、 NEWSとセンチネルリンパ節ナビゲーション手術と を組み合わせることで、リンパ節転移の可能性がある 病変に適応を広げようという試みも行われている⁶。

Ⅳ. 治療成績

PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) を用いて、"non-exposed wall-inversion surgery"をキーワードに 2019 年 8 月までの英語論文を検索したところ、4 編の原著論文(日本 3 編、チェコ共和国 1 編) $^{7\sim10)}$ と 7 編の症例報告(日本 4 編、タイ 2 編、韓国 1 編) $^{6.11\sim16)}$ が抽出された。2 編の原著論文は同一施設からの報告であり $^{7.8)}$ 、重複例を除くと 88 症例 89 病変(胃 88 病変、十二指腸球部 1 病変)が検討対象となった。

胃88病変の存在部位および組織診断の内訳は、胃 上部54病変,中部24病変,下部10病変であり, GIST 59 病変,異所性膵 7 病変,平滑筋腫 5 病変,早 期胃がん3病変、その他14病変であった。平均病変 長径は25.0mm, 術中穿孔をきたしたものが5病変 (5.7%) (classical LECS に移行した1例を除く4例は 再縫合で修復)であった。経腹的に病変が回収された のが2病変(2.3%)であり、1病変はNEWSを予定す るも、腔内発育型 GIST のため腹腔鏡側から病変範囲 を同定できず、classical LECSへ移行したためであり、 もう1病変は短径が35mmであり、食道胃接合部を 通過しなかったため、胃壁縫合部を開窓しての回収と なった⁸。術後合併症は4病変(4.5%)でみられたが、 いずれも外科的再手術を要さず軽快した。早期胃がん の3病変のうち、1病変はセンチネルリンパ節ナビゲー ション手術が行われ60,2病変は所属リンパ節切除も 同時に行われていたが、最終病理診断でいずれも転移 を認めなかった 100。3編の原著論文における術時間中 央値はそれぞれ, 184分⁸, 198分⁹, 103分¹⁰⁾であった。

十二指腸病変は 13mm の神経内分泌腫瘍に対する NEWS の報告であり、262 分の術時間を要したが、特に合併症などなく根治切除が行われた $^{13)}$ 。

おわりに

LECS の開発以来, 臓器機能を温存する消化管壁全層切除が見直され, 特に胃腫瘍においては, 2014年(平成 26年) 度の診療報酬改定において, "腹腔鏡下胃局所切除術・内視鏡処置を併施するもの"として保険承認を得た。NDB オープンデータによると, 2017年(平成 29年) 度には少なくとも年間 1,312 件の LECS が行

われたと推定される。その一部は NEWS によって治療されているはずであるが、他の各種 LECS 手技との適切な使い分けについての検討や、同一条件の病変に対する手技間の比較検討は成されておらず、今後の課題である。また、NEWS の手技としてのコンセプトは確立しているものの、未だに術者の技量に依存するところもあり、手技を容易にするデバイスの開発なども求められる。NEWS 自体はまだ大腸での臨床報告はみられていない。しかし、胃より穿孔による感染リスクが危惧される大腸にこそ、非穿孔式の本術式が有用な可能性があり、大腸への応用に向けた、倫理面も含めた体制の整備も必要と思われる。今後のさらなる発展に期待したい。

利 益 相 反

筆者は、オリンパス、富士フイルムより講演料を受けている。

文 献

- 1) Hiki N, et al: Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. Surg Endosc 2008; **22**: 1729-1735.
- 2) Goto O, et al: New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an *ex vivo* porcine model. Gastric Cancer 2011; **14**: 183-187.
- 3) Inoue H, et al: Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET). Surg Oncol Clin N Am 2012: **21**: 129-140.
- 4) Nunobe S, et al: Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. Gastric Cancer 2012; 15: 338-342.
- 5) Kikuchi S, et al: Nonexposure laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (closed laparoscopic and endoscopic cooperative surgery) for gastric submucosal tumor. Gastric Cancer 2017; **20**: 553-557.
- 6) Goto O, et al: First case of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery with sentinel node basin dissection for early gastric cancer. Gastric Cancer 2015; 18: 434-439.
- 7) Mitsui T, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. Gastric Cancer 2014; **17**: 594-599.
- 8) Mitsui T, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastrointestinal stromal tumor. Transl Gastroenterol Hepatol 2018; **3**:17.
- 9) Aoyama J, et al: Clinical outcomes of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for gastric submucosal tumors: long-term follow-up and functional results. Gastric Cancer 2020; **23**: 154-159.
- 10) Hajer J, et al: Non-exposure endoscopic-laparoscopic cooperative surgery for stomach tumors: first experience from the Czech Republic. Clin Endosc 2018; **51**: 167-173.
- 11) Kim DW, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion

- surgery for gastrointestinal stromal tumor of the stomach: first case report in Korea. Clin Endosc 2016; **49**: 475-478.
- 12) Mahawongkajit P, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for a gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a case report. Oncol Lett 2017; **1**: 4746-4750.
- 13) Mahawongkajit P, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for submucosal tumor of the duodenum: novel case report. Dig Endosc 2017; **29**: 818-819.
- 14) Ebi M, et al: A gastric glomus tumor resected using non-

- exposed endoscopic wall-inversion surgery. Clin J Gastroenterol 2017; **10**: 508-513.
- 15) Matsumoto S, et al: Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery for pediatric gastrointestinal stromal tumor: A case report. Asian J Endosc Surg 2019; **12**: 322-325.
- 16) Sugiyama T, et al: Gastric schwannoma with high accumulation on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography resected by non-exposed endoscopic wall-inversion surgery. Clin J Gastroenterol 2019: 13:50-54.

臨床トピックス

難治性皮膚疾患への新たな光線療法の応用

森田明理*

内容紹介

名古屋市立大学皮膚科では、過去にさかのぼれば、外用 PUVA 療法を開発し、近年では、311 nm ナローバンド UVB、ターゲット型光線療法である 308 nm エキシマライト、312 nm ターゲット・フラットタイプ・ナローバンド UVB などの開発を進めてきた。今後は、新たな UVA1 療法、さらには在宅光線療法の開発も進めていく。皮膚科疾患においても、生物学的製剤の登場によって、医薬品費は急増した。その中で比較的安価な光線療法については、波長特性とメカニズムをベースにして、生物学的製剤と同等の効果が得られるように開発を進めていきたい。

はじめに

名古屋市立大学皮膚科(以下,当教室と略す)の過去を振り返れば、1968年に皮膚科第2代教授として東京大学から着任された水野信行先生によって、その21年間の在籍のあいだに光線療法に関する大きな実績が作られた。いまから45年前の1975年、水野教授らによる外用PUVA(Psoralen [ソラレン]+UVA)療法が、世界に先駆けて、本邦でスタートした。その効果は、当時の乾癬に対する治療としては群を抜き、画

─ Key words ─ エキシマライト,ナローバンド UVB,PUVA,UVA1,UV-LED 期的な治療であったと思われる。

1970年代初め、尋常性乾癬に対する治療は、ステ ロイド外用治療とゲッカーマン療法(コールタール+ 紫外線)が主体であった。PUVA療法については、現 在のような手技は確立されていなかった。大野盛秀先 生が名古屋市立大学皮膚科同門会会報第11号(1998 年 11 月 10 日) に書かれているように, 「手技がまった く手探りの状態であるため、処置に手間暇がかかる上 に、水疱などの急性副作用を引き起こして患者さんに 嫌がられ、術者らは困り果てながら PUVA 療法を実 施していた」という。このような状態の中、教室員総 出で治療に取り組み、1972年末頃には、尋常性乾癬 に対する外用 PUVA 療法を確立させた。さらに水野 教授らは、治療法の確立のみならず、PUVA療法、 UVB 療法に使用する国産の照射装置の開発・臨床応用 も行った。その結果、当教室には PUVA 療法などを はじめとした光線療法に関する膨大なノウハウが蓄積 された。

その後、PUVA療法におけるいくつかの問題を解決するため、乾癬皮疹に対して複数の波長を照射した。その効果と紅斑反応から311~313 nm の優位性が明らかとなり、きわめて幅の狭い波長特性をもった光線療法(紫外線療法)が開発された。光線療法を最適化するには、紫外線でも短波長側を使用しないことで、過剰な紅斑反応を抑えながらも治療効果を高めることであり、それが一般診療でも用いやすい治療方法につながった。きわめて幅の狭い波長特性をもった光線療法(紫外線療法)が311 nm ナローバンド UVB療法とい

^{*}Akimichi Morita:名古屋市立大学大学院医学研究科加齢·環境 皮膚科学

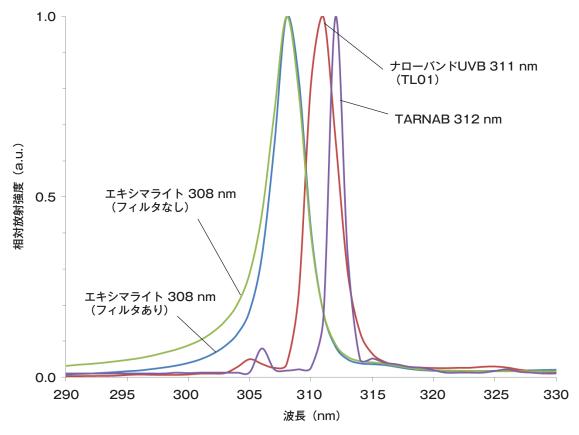


図1 311 nm ナローバンド UVB・308 nm エキシマライトの分光分布

うものである。

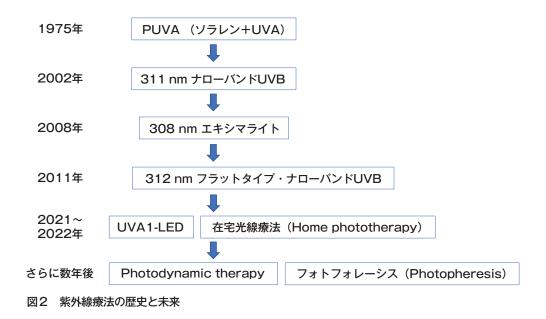
ナローバンド UVB は、通常の UVB (ブロードバン ド UVB)とは違い、ピークだけでなくほとんどが 311 ~312 nm に分布する非常に幅の狭い波長で、フィリッ プス TL01 というランプが用いられる(**図1**)。2002 年 の国産照射器の上市と共に一般臨床レベルでの治療が 進み、乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎などでは使用頻 度が高くなり、クリニックや病院などで広く使用され ている。しかしながら、311 nm ナローバンド UVB で使用される TL01 は、水銀を封入した蛍光灯である ため、環境の面からも新たな光源が期待されるところ である。2013年に「水銀に関する水俣条約」という国 際条約が結ばれ(発効は2017年), 今後特殊用途とし て10年の製造・輸出入は認められるが、TL01の使用 は次第に制限がかかるであろう。2008年には、ナロー バンド UVB から、わずか 3nm 短波長側に波長のピー クをずらした 308 nm エキシマライトが登場し、局所 的な照射方法、ターゲット型光線療法として普及した。

当教室に膨大に蓄積されたノウハウから、これらの 国産ナローバンド UVB, さらには 308 nm エキシマ ライトの開発を進めてきたが、今後、さらに波長特性を生かした紫外線療法として、波長をコントロールしやすい深紫外光 LED の開発と共に、いよいよ UV-LED 照射機器が登場することが予想される(**図2**)。皮膚がんに対する光線力学療法などが海外で一部使用されているが、本邦では行われていない治療方法である。Made in Japan の機器開発が今後大いに期待される部分でもある。

I. どのように乾癬に有効な波長が発見されたか?

1. 311 nm ナローバンド UVB

1976年の Fisher らの報告¹⁾では、UVB領域の313 nm、UVA領域の334 nmと365 nm、可視光線領域である405 nm(ブルーライト)を乾癬皮疹に照射したところ、334 nm 以降のUVA領域では30 J/cm²の照射量であるが、313 nm が乾癬に対してもっとも効果があることがわかった。また、1981年の Parrish らの報告²⁾によれば、UVC領域から254 nm、UVB領域から280 nm、290 nm、296 nm、300 nm、304 nm、



313 nm で、296 nm 以上であれば紅斑反応を生じる照 射量で乾癬に効果がみられたが、290 nm 以下では紅 斑反応が生じるのみで効果はみられなかった。313 nm のみが紅斑を生じる照射量以下でも効果がみられ た。313 nm では最小紅斑量 (minimal erythema dose: MED)以下でも乾癬に効果があることが明らかとなり、 MED を基準とするスタンダードレジメンという照射 方法が確立されるに至った。基本として、紅斑を生じ ない照射量で治療を行うため非常に扱いやすく、効果 が得られやすいことが、本邦・海外で汎用されること になったと思われる。この研究成果によって、1980 年代前半にオランダ フィリップス社で,ピーク値 311 $\pm 2 \text{ nm} \mathcal{O}$ + 10 TLO + 10 TLO + 10 TLO開発された。ナローバンド UVB は、中波長紫外線の 領域に含まれる非常に幅の狭い波長(311 ± 2 nm)の 紫外線である(図1)。

ナローバンド UVB の照射方法には、① MED を基準とした照射方法、②スキンタイプを基準とした方法、③初回照射量・増量幅も一定した方法が取られるが、スキンタイプを用いた方法は本邦ではあまり行われてはいない。乾癬では、どの施設でも同様に効果が得られやすい、スタンダードレジメンと言われる MED を基準とした代表的な照射治療が推奨されるが³)、現在では、日本人の平均 MED (約700 mJ/cm²) の半分~70%で開始し、その後、20%増量を行うことが多くの施設で行われている。紅斑を生じにくいため、照射機器としては扱いやすく、治療効果も得やすい。乾癬、

白斑,アトピー性皮膚炎,皮膚T細胞性リンパ腫などに使用され,2020年4月の保険診療の改定では,円形脱毛症に対してナローバンド UVB 治療が認められた。

2. 308 nm エキシマライト

ナローバンド UVB 治療では、正常部位の皮膚への 照射が成されるため、無疹部において不必要な光老 化や発がんのリスクが高くなること、頻回および比 較的長期間の照射が必要であること、本治療のみで 十分な効果を得るためには1週間に2回以上の照射 が必要であることなどが問題となってきた。特に、働 く世代に対して光線療法を継続的に行うことは、労 働生産性の意味から見ても次第に難しくなり、また 高齢者では、頻回にクリニックを含めた医療機関を 受診することが困難となることから、在宅光線療法 (Home phototherapy)の必要性があると考えられる。 光線療法は、乾癬やアトピー性皮膚炎などの生物学的 製剤に比べて安価であり、また大きな副作用もないこ とから、今後医療費の軽減を考える上で、重要な位置 づけとなることは間違いないだろう。そのためには、 疾患ごとの照射プロトコールの確立や、照射回数や週 当たりの受診数を少なくすることが、現在の光線療法 での課題である。

これらの解決方法のひとつとして, 乾癬や白斑皮疹 部のみに照射されるターゲット型光線療法が考案され, 開発が行われた。308 nm エキシマライトが代表的な ターゲット型光線療法の光源である。 エキシマ(excimer)とは、excited dimmer (励起2量体)からの造語で、励起2量体からの発光がエキシマ発光と呼ばれる。エキシマライト療法には誘電体バリア放電エキシマランプが用いられている。誘電体バリア放電エキシマランプは、エキシマガスの励起により各種の波長を放射することができるが、現状、Ar:126 nm、 $F_2:158$ nm、Xe:172 nm、KrF:249 nm、Cl:259 nm、XeCl:308 nmが商品化されている。医療への光放射の応用としては、XeCl:308 nmが用いられている。図1に示すように、エキシマランプには、308 nm よりも短波長側の紫外線が含まれるため、ナローバンド UVB に比べると紅斑反応を惹起しやすい。照射機器にもよるが、MED はナローバンド UVB に比べ、 $1/2\sim1/5$ 程度になる。

ターゲット型光線療法であるエキシマライト療法は、 乾癬では初回を含め MED 以上で照射されることが多 く、さらに増量幅も 1 MED 以上であり、強力に照射 を行うが、白斑ではナローバンド UVB と同様に照射 されることが多い。当教室では、1 MED から開始し、 20%ずつ増量、もしくは 0.1 J/cm² の増量を行うよう な照射を行っている。乾癬と掌蹠膿疱症に対してのエ キシマライトの効果では、乾癬患者 35 例に週 2 回照 射し、改善 74.6%、寛解 36.7% が得られた。また、掌 蹠膿疱症の患者 15 例に対して週 1 回照射し、改善 52.5%、寛解 6.7% が得られ、高い効果が確認された 4)。 エキシマライト照射によって、掌蹠膿疱症患者の末梢 血中で制御性 T細胞の誘導・上昇がみられ、寛解期間 が長くなることとの関与が推定された 5)。

3. 312 nm ターゲット・フラットタイプ・ナロー バンド UVB

エキシマランプは高輝度であるため、比較的短時間で照射を行うことが可能であるが、紅斑や色素沈着が生じやすく、照射にはある程度の習熟が必要である。当教室では、効果や安全性が高く、省スペース・省エネルギー(発熱量を少なく)、環境にやさしい(水銀を使用しない)ユーザーフレンドリーな照射機器が必要と考え、従来型のTL01ランプとは異なる新たな蛍光体[YAI3 (BO3) 4: Gd]を用いた平面発光ランプを開発し、臨床応用に成功した^{6.7)}(製品名 TARNAB)。

TARNAB (ターナブ)の波長特性は、ピーク波長が312 nmであり、波長幅が非常に短い。従来のナローバンド UVB 光源に比べ、薄型で均一にターゲット照射を可能にする光源であり、高出力・小型・軽量であることが特徴である。また、スタートアップ(起動時間)が早く、発熱量が少なく、水銀フリーで環境にも配慮

したデバイスである。持ち運びが可能なため、往診などに持参することができる。また、付属の MED アタッチメントを装着することにより、 MED 測定(簡易)を可能とした 70 。

II. UVA1 療法(340~400 nm)

UVA1 療法は、UVA のうち長波長側 340~400 nm を用いる光線療法である。UVA の短波長側は UVA2 (320~340 nm)と言われ、紅斑反応を惹起し、光生物 学的には UVB に類似していると考えられているため 除かれた(図3)。T細胞が真皮に浸潤することが病態 と考えられるアトピー性皮膚炎、T細胞リンパ腫、異 汗性湿疹などの皮膚疾患に UVA1 が有効である。こ れらの疾患に対する作用機序のひとつとして、浸潤 T 細胞がアポトーシスに陥り、病変がよくなることを明 らかにしてきた⁸⁾ (**図4**)。また, 全身性強皮症の硬 化部位に対しても, 浮腫の軽減や硬化の改善などの有 効性を明らかにすると共に、その奏効機序としてコラ ゲナーゼの誘導. TGF-βタイプ II レセプターの発現 低下を明らかにした^{9,10)} (**図4**)。メチルハロゲンラン プの3枚のフィルターを用いて、340~400 nm を出力 する照射機器は特別であることから、必要電力量が多 く. 本邦では未承認の機器であった。照射方法は. UVA の光線過敏がある人への照射を防ぐため、10~ 30 J/cm²で開始し、その後、60~90 J/cm²で照射す る定量照射が用いられる。比較的容易な方法である。

アトピー性皮膚炎に対する UVA1 では、真皮に浸潤する CD4 陽性 T 細胞の減少と共に、皮疹の軽快がみられた。同時に、照射 1 回ごとに CD4 陽性 T 細胞のアポトーシスを解析したところ、照射回数に従ってその数が増加することが明らかとなった 8,11 。また末梢正常 T 細胞に比べ、悪性 T 細胞のほうが UVA1 によってアポトーシスに陥りやすいことを見出し、悪性 T 細胞は末梢白血球に比べ紫外線に対して感受性が高いこと、すなわち UVA1 によって選択的に悪性細胞がアポトーシスに陥ることが、治療として有利に働くであろう 12 。

Ⅲ. 在宅光線療法

海外では、在宅光線療法でナローバンド UVB 療法を行うことは、臨床試験や実績で治療効果、安全性については問題ないとされ、外来での照射と較べて、医療経済上のメリットや患者の QOL (quality of life)から考えると、有利な点が多い。いまのところ、本邦では在宅光線療法として承認を受けた照射機器はなく、

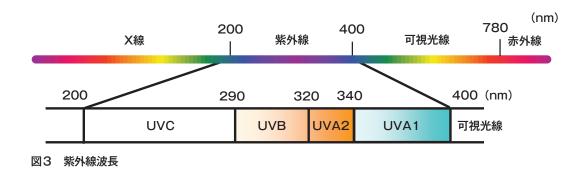




図4 UVA1 療法の作用メカニズム

まだ実施されていない。現在,本邦での在宅光線療法は開発段階である。QOLを第一に考えれば,在宅で扱いやすい照射機器の開発,安全で患者の経済的負担が少ないレンタル・管理システム作り,医療者,行政の理解,保険点数(在宅光線療法指導管理料)の設定など解決すべき課題は多いが,今後十分検討に値する治療法であろう。さらに,電子カルテと在宅光線療法機器をインターネットで結び,治療状況を電子カルテ内に読み込むか,もしくはICチップなどに照射量や回数を入れて,在宅光線療法の安全性を高く,また有効性が出るようにしていくかなどの機器開発が期待される部分でもある。

利 益 相 反

筆者は本論文について, ウシオ電機株式会社, 澁谷工業株式 会社, 株式会社インフォワードにおいて, 利益相反を有している。

文 献

- 1) Fischer T: UV-light treatment of psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1976: **56**: 473–479.
- 2) Parrish JA, et al: Action spectrum for phototherapy of

- psoriasis. J Invest Dermatol 1981; 76: 359-362.
- 3) Krutmann J, et al: Therapeutic photomedicine phototherapy: in Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 6th ed. Freedberg IM, et al ed. McGraw-Hill, New York 2003: 2469-2477.
- 4) Han L, et al: Evaluation of 308 nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008; **24**: 231.
- 5) Furuhashi T, et al: Efficacy of excimer light therapy (308 nm) for palmoplantar pustulosis with the induction of circulating regulatory T cells. Exp Dermatol 2011; **20**: 768-770.
- 6) Nishida E, et al: Successful treatment of psoriasis vulgaris with targeted narrow-band UVB therapy using a new flattype fluorescent lamp. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011; **27**: 248-250.
- 7) Morita A, et al: Feasibility and accuracy of a newly developed hand-held device with a flat-type fluorescent lamp for measuring the minimal erythema dose for narrow-band UVB therapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009; **25**: 41-44.
- 8) Morita A, et al: Evidence that singlet oxygen-induced human T-helper cell apoptosis in the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. J Exp Med 1997; **186**: 1763-1768.
- 9) Morita A, et al: Ultraviolet A-1 (340-400 nm) phototherapy

- for scleroderma in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 2000; $\mathbf{43}$: 670-674.
- 10) Yin L, et al: The crucial role of TGF-beta in the age-related alterations induced by ultraviolet A irradation. J Invest Dermatol 2003; **120**: 703-705.
- 11) Krutmann J, et al: Mechanisms of ultraviolet (UV) B and
- UVA phototherapy. J Invest Dermatol Symp Proc 1999 ; $\boldsymbol{4}$: 70-72.
- 12) Yamauchi R, et al: Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T-cells towards ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. J Invest Dermatol 2004; **122**: 477-483.

臨床トピックス

薬剤耐性菌の最新動向

土 井 洋 平*

内容紹介

細菌や真菌の薬剤耐性化の進行が世界的な問題となっている。その一方で、今世紀に入ってから新規の抗菌薬の開発・上市が滞っていることから、これまで容易に治療できた感染症が治療困難な時代になることが懸念されている。特に懸念されている耐性菌としては、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌、セファロスポリン系に耐性を示す基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、それに多剤耐性淋菌などがあげられる。これにはヒトへの抗菌薬投与だけでなく、畜産、漁業、農業などでの広範な抗菌薬の使用が影響している。このため医療だけではなく、抗菌薬を用いるすべてのセクターが協力して問題解決しようという One Health の考え方が浸透しつつある。

はじめに

20世紀前半にサルファ剤とペニシリンが臨床に供されて以降、さまざまな種類の抗菌薬が開発され、感染症の治療に貢献してきた。しかし、これまで臨床に用いられた抗菌薬に対しては例外なく耐性菌が発見され、場合によってはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などのように広く拡散し、抗菌薬の有効性が

 損なわれる事例が増加した。これに対し、さらに新規 抗菌薬を開発することで対処できた時期もあったが、 21世紀に入ってからは新たな抗菌薬の開発は停滞し ており、一方で細菌や真菌の薬剤耐性化は続いている。 このような背景から、世界保健機関(WHO)は薬剤耐 性の問題を「公衆衛生上の重大危機」のひとつにあげて おり、既存の抗菌薬の適正使用の推進、感染予防対策 の改善、新規抗菌薬の開発の活性化などを政策的に進 める動きが広がっている。

本稿では薬剤耐性菌を取り巻く状況、問題となる耐性菌、そして One Health の概念について概説する。

I. 薬剤耐性菌問題を取り巻く状況

個々の病原菌により違いはあるものの、全体として 薬剤耐性菌および薬剤耐性菌による感染症は世界的に 増加しており、英国政府が2016年に発表した薬剤耐 性菌に関するレポートでは、現状のまま対策が打たれ ない場合、2050年には世界で年間1千万人が耐性菌 による感染症で死亡する可能性があるとの試算が出さ れている¹⁾。また、その大多数は、人口が多く、医療 水準が発展途上にあるアジア・アフリカの国々で発生 するとされている。

薬剤耐性菌が与える臨床的なインパクトとしては、 本来治療可能であった感染症が適切に治療できず、死 亡や後遺症に至るといった直接的・短期的な健康被害 に加え、侵襲や免疫抑制により、感染症のリスクを伴 う先端医療全般の安全性が長期的に担保されなくなる ことが懸念される。また、医療費および就業機会の逸

^{*} Yohei Doi:藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科 / ピッツバーグ大学医学部感染症内科

= 4	14/11/0	による薬剤耐性菌対策の優先度リスト	
ᅏᅵ	WHO	による楽削剛性鼠紅束の愛力侵り入り	•

緊急の対応が必要	早急な対応が必要	対応が必要
カルバペネム耐性アシネトバクター	バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)	ペニシリン非感性肺炎球菌
カルバペネム耐性緑膿菌	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)	アンピシリン耐性インフルエンザ菌
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE) ESBL 産生腸内細菌科細菌	バンコマイシン中間耐性・耐性黄色ブドウ球菌 (VISA, VRSA)	キノロン耐性赤痢菌
ESDL 座生/物内和IM FTAILM	クラリスロマイシン耐性ピロリ菌	
	キノロン耐性サルモネラ	
	セファロスポリン耐性・キノロン耐性淋菌	

(文献2より引用)

失による経済への悪影響も、米国の場合で年間数兆円 に上ると試算されている。

WHO は、治療の困難度を指標に、薬剤耐性菌対策 の優先度リストを 2017 年に発表した(**表 1**) 2 。この 表で明らかなように、もっとも緊急性が高いとされる 耐性菌4種類はすべてグラム陰性菌で、そのうち3つ はカルバペネム耐性菌である。これには複数の原因が あるが、2000年代に入りカルバペネム耐性グラム陰 性菌による集団感染事例が世界各地の病院で発生し. 治療に難渋する場面が増えたにもかかわらず、グラム 陰性菌に抗菌力をもつ新規抗菌薬の開発が進まなかっ たことが、もっとも大きな理由にあげられる。これに は、グラム陰性菌は水溶性低分子を通さない外膜を保 有するため、これを透過できる抗菌薬の開発が(グラ ム陽性菌に比べ)困難であることが関係している。い ずれにせよ、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感 染症に対する治療薬としてコリスチンやチゲサイクリ ンといった、有効性にも安全性にも懸念がある抗菌薬 を使わざるを得ず、院内死亡率が40%を超えるといっ た報告が相次いだことが問題視された³⁾。これが新規 抗菌薬の開発を後押しし、直近の3年間では、カルバ ペネム耐性グラム陰性菌に抗菌力をもつ複数の新薬が 米国と欧米で臨床に供され、患者予後の改善に貢献し ている。しかしこれらの新規抗菌薬のうち、本邦で開 発されているものは残念ながらごく一部に限られる。

グラム陰性菌が問題となる以前には、主要な薬剤耐性菌は MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などのグラム陽性菌であった。これらグラム陽性菌に対する抗菌薬の開発は比較的低調が続いている。

Ⅱ. 問題となる耐性菌

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は 1980 年 代以降,本邦でも医療施設に蔓延している。β-ラク タム系抗菌薬すべてに耐性を示すため、治療に難渋す ることがある。 β - ラクタムの標的であるペニシリン 結合蛋白に変異があり、親和性が大きく低下している ことが耐性の原因である。臨床分離される黄色ブドウ 球菌に占める MRSA の割合は、長く5割を超えていた。 この 10 年は世界的に MRSA が減少しており、4 割程 度まで下がっている国が多いが、この原因は不明であ る。また、減少しているのは医療関連(HA)-MRSA 感染症であり、市中感染(CA) -MRSA 感染症は減少 していないとの報告もある⁴⁾。HA-MRSA が入院中の 患者などに敗血症や肺炎を起こしやすいのに対し, CA-MRSA は生来健康なヒトに皮膚・軟部組織感染症 を起こしやすいとされ、これは MRSA 菌株そのもの の違いに起因すると考えられている⁵⁾。MRSAによる 重症感染症の治療は現在でもバンコマイシンが第一選 択であるが、皮膚・軟部組織感染症などで外来治療が 可能な場合はST (スルファメトキサゾール - トリメ トプリム)合剤、クリンダマイシンなどを用いること もある。

2. バンコマイシン耐性腸球菌

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) は、1980 年代に欧州で家畜から分離されたのがはじまりであるが、臨床的には 1990 年代に米国の医療施設で広がったことで問題となった。 VRE のほとんどは Enterococcus faecium であり、これはペニシリンを含む β - ラクタム系抗菌薬に生来耐性であることから、治療法がきわ

めて限られることとなる⁶。 腸球菌でもっとも多い *E faecalis* からも VRE は報告されているが、その数は少ない。 VRE は主に長期入院患者の腸管に定着し、ときに腹腔内感染症やカテーテル関連感染症を起こすことがある。治療にはダプトマイシン、リネゾリドが用いられる。

本邦では VRE は現在でも稀であるが、周期的に病院での集団感染事例が発生することから、注意が必要である。

3. カルバペネム耐性緑膿菌

緑膿菌は元来薬剤耐性傾向が強く,最初のカルバペネムであるイミペネムが臨床に供された 1980 年代後半から,すでにカルバペネム耐性菌が報告されている。カルバペネムは細胞外膜を透過する際に通過する外膜蛋白を減少させる,あるいは逆に細胞外膜の外にカルバペネムを排出するポンプを活性化させることで耐性化するほか,カルバペネムを分解できる β -ラクタマーゼ(カルバペネマーゼ)を産生する場合もある 7 。

本邦では1990年代末~2000年代初頭にかけて、カルバペネム耐性を含む多剤耐性緑膿菌による集団感染事例が多く発生し、社会的に注目された。その後、感染制御対策の向上などが奏効し、耐性率は大幅に低下してきているが、緑膿菌感染症そのものが医療環境では多くみられる疾患であるため、本邦でみられるカルバペネム耐性菌の過半数は緑膿菌である。カルバペネムに耐性を示す場合でも、他のβ-ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬などに感性を示すことが多く、治療の選択肢となりうる。稀にすべての抗菌薬に耐性のものがあり、この場合にはコリスチンやセフトロザン・タゾバクタムなどの抗緑膿菌薬による治療が必要となる。

4. カルバペネム耐性アシネトバクター

アシネトバクターは、歴史的には環境菌とみなされていたが、1980年代頃よりその一部が免疫不全患者などに日和見感染症を起こすことが認識され、1990年代には米国や欧州でカルバペネム耐性菌による感染事例が報告されるようになった。2000年代に入りカルバペネム耐性アシネトバクターによる集団感染が頻発し、先進国ではその後沈静化しつつあるものの、一部の途上国では現在もICU入室患者の肺炎や血流感染症の大きな原因となっている®。カルバペネム耐性アシネトバクターはOXA型と呼ばれるカルバペネマーゼを産生するものがほとんどで、他の種類の抗菌薬にも耐性を示すため、治療薬はコリスチンやチゲサイクリンなどに限られ、単剤での治療効果は不明瞭な

ため、複数薬剤が用いられることが多い。

本邦では8年ほど前に関東の大学病院で大規模な集団感染事例があったことで注目を集めたが⁹, その後現在までのところは大きな問題とはなっていない。

5. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

腸内細菌科細菌には大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなど、日常臨床でよく出会うグラム陰性菌が含まれる。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)は1990年代初頭に本邦から報告され、IMP型カルバペネマーゼを産生するものであった 100。これはプラスミドにより菌から菌に伝達されうるカルバペネム耐性であったことから、世界的にも注目された。その後現在まで、本邦の医療機関で分離される CRE の大半はIMP型カルバペネマーゼ産生菌であるが、その分離率は腸内細菌科細菌の1%以下にとどまっている。

一方, 2000 年代初頭に KPC 型と呼ばれる別のカル バペネマーゼを産生する CRE, 特に肺炎桿菌が米国 北東部の病院において広範に集団感染を引き起こした ことから、米国では CRE とは主にこの KPC カルバ ペネマーゼ産生菌を指している。その後、KPC 産生 菌は米国各地、イスラエル、イタリア、ギリシャ、南 米諸国、中国などに拡散し、各国で腸内細菌科細菌の CRE 化に寄与してきた¹¹⁾。たとえばギリシャでは. 臨床分離される肺炎桿菌の半数以上が CRE という状 態が続いている。これに並行し、インドを含む南アジ ア諸国では NDM 型, 地中海沿岸諸国では OXA 型の カルバペネマーゼを産生する菌株が広がるなど、CRE は複雑な動向を示している。米国に多い KPC 型 CRE に対しては、複数の新たな抗菌薬が開発・上市され、 コリスチンで治療していた時代に比べると患者予後は 大幅に向上している。その一方で、本邦で主にみられ る IMP 型カルバペネマーゼ産生菌に対しては、有効 な抗菌薬の開発が遅れている点が憂慮される。

6. 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌

基質特異性拡張型 β - ラクタマーゼ(ESBL) とは、ペニシリンや第一・第二世代セファロスポリンに加え、第三世代セファロスポリンを分解することができ、かつ β - ラクタマーゼ阻害薬であるクラブラン酸により阻害される β - ラクタマーゼのことを指す。ESBL は、第三世代セファロスポリンが導入された 1980 年代に肺炎桿菌や大腸菌から発見され、その後、特に大腸菌で世界的に広がっている 12 。

ESBLの遺伝子はプラスミドに担われており、菌株から菌株へ、また菌種から菌種へ水平伝播することで拡散する。臨床分離される大腸菌のうち、欧米先進国

では10~20%, 多くの発展途上国では40%以上, 本 邦では20~30% が ESBL 産生菌であり、ペニシリン とセファロスポリンに耐性を示す。また、ESBL 産生 菌の多くはその他の経口抗菌薬(キノロン、ST 合剤な ど)にも耐性であることが多く、市中で発生する ESBL 産生大腸菌による尿路感染症が、 経口抗菌薬で 適切に治療できないことが問題である。昨今、尿路感 染症の経験的治療にキノロンを用いないことが推奨さ れているのは、この点を背景にしている。入院を要す るような ESBL 産生菌による重症感染症の治療には、 カルバペネムが第一選択である¹³⁾。ただ、ESBL 産生 菌を想定した経験的治療でカルバペネムが多用される ことにより、先述した CRE やその他のカルバペネム 耐性菌が選択される懸念がある。ESBL 産生菌大腸菌 による感染症はその発生率が高く、多くが市中で発生 することから、現在世界的にもっとも懸念されている 耐性菌のひとつである。

7. 多剤耐性淋菌

世界で年間8千万人近くが淋菌感染症に罹患していると推定されている。淋菌による尿道炎は、1990年代まではキノロン系抗菌薬の単回投与で治療することができた。しかし、今世紀に入り淋菌のキノロン耐性化が進み、米国で20%、欧州諸国で50%に達している¹⁴⁾。

一方、本邦の淋菌は80%がキノロン耐性であり、世界的にもきわめて耐性化が進んでいる¹⁵⁾。キノロンを用いることができなくなった現在、第一選択薬はセフトリアキソンの筋注であるが、本邦ではこのセフトリアキソンに対しても5%程度が耐性となっていることから、近い将来に淋菌感染症の外来治療ができなくなることが強く懸念される。なお、近年の淋菌感染症の増加と淋菌の耐性化の原因としては、ソーシャルメディアの発達やHIVに対する警戒感の低下による不特定多数との性行動の増加、海外旅行の大衆化による国境を越えた拡散、またオーラルセックスの普及による淋菌性咽頭炎の増加などがあげられている。尿道に比べ咽頭には抗菌薬が到達しにくいため、耐性化が生じやすく、治療失敗例も多いとされる。

III. One Health

ここまで、ヒトで問題となる主要な薬剤耐性菌について概説した。薬剤耐性菌を封じ込めていくには、抗菌薬の適正使用を進めること、また医療機関では感染予防のための対策を励行することが鍵となる。その一方で、世界で生産される抗菌薬のうちヒトで用いられ

るのは 1/4 程度であり、残りは産業目的(畜産、水産 での疾病予防.成長促進)に使われている。こうした 環境では飼料への抗菌薬の添加が日常的に行われてお り、購買する飼料にすでに入っているため、畜産農家 が気づいていない例もある。また、ヒトで用いられる 抗菌薬の大半は先進国ではなく開発途上国で使われて いるが、こうした国では処方なしで自由に抗菌薬を購 入し内服できることも多い。さらに、こうして環境中 に放出された多量の抗菌薬が、最終的に健常人を含め たヒトの体内に入り、これがさらに薬剤耐性菌を選択 していくというサイクルが存在する。このように、耐 性菌をヒトだけではなく環境全体の問題と捉えて解決 策を模索していく考え方は、ヒトの健康と動物や環境 の健康は不可分であるとする「One Health」の概念に基 づいている ¹⁶⁾。今後、薬剤耐性菌問題は、この One Health の考え方を枠組みに議論が深まり、実現可能 な対策につながっていくことが期待される。

おわりに

薬剤耐性菌は、微生物の生存戦略の結果として2億 年以上前から存在していることが知られているが、人 類が抗菌薬を大量生産・大量使用する時代となり、新 たな耐性菌の出現と拡散が加速している。医療環境で 広がりやすいもの、市中でよくみられるものなど、さ まざまな耐性菌があり、本稿ではそのうち、近年特に 問題となっているものを一部取り上げた。これに対し 新たな抗菌薬の開発は頭打ちとなっているため、創薬 を奨励する枠組みを作りつつも、一方で既存の抗菌薬 をいかに大切に、上手に使っていくかが大きな課題で ある。またヒトに用いられるより、はるかに多くの抗 菌薬が畜産や水産などの産業で疾病予防や成長促進を 目的に使われており、これが広く環境を汚染する結果 にもなっている。 抗菌薬による加療が有効なヒトや, 動物の感染症にはきちんとこれを使いつつ、それ以外 での使用を極力抑えることで、現存する抗菌薬の効果 が今後も長く保たれるよう、社会全体で努めていくこ とが求められている。

利 益 相 反

筆者は過去1年間に、Gilead、Pfizer、Janssen からコンサルト費用、またMSD、アステラス製薬、塩野義製薬、ファイザー、Janssen、関東化学から研究費を受け取っていることを申告する。

文 献

- 1) The Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the future health and wealth of nations. 2014.
- 2) Tacconelli E, et al: Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. The World Health Organization, 2017.
- 3) Tzouvelekis LS, et al : Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae : an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012 : **25**(4) : 682-707.
- 4) Dantes R, et al: National burden of invasive methicillinresistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. JAMA Intern Med 2013; **173**(21): 1970-1978.
- 5) DeLeo FR, et al: Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2010: **375**(9725): 1557-1568.
- 6) Miller WR, et al: Vancomycin-resistant enterococci: therapeutic challenges in the 21st century. Infect Dis Clin North Am 2016; **30**(2): 415-439.
- 7) Alvarez-Ortega C, et al: The intrinsic resistome of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams. Virulence 2011; **2**(2): 144-146.
- 8) Doi Y, et al: Acinetobacter baumannii: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. Semin Respir Crit Care Med 2015: **36**(1): 85-98.
- 9) Alshahni MM, et al: Genotyping of Acinetobacter baumannii

- strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing. J Infect Chemother 2015; **21**(7): 512-515.
- 10) Osano E, et al: Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994; **38**(1): 71-78.
- 11) Munoz-Price, et al: Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013: **13**(9): 785-796.
- 12) Doi Y, et al: The ecology of extended-spectrum betalactamases (ESBLs) in the developed world. J Travel Med 2017; **24**(suppl 1): S44-S51.
- 13) Harris PNA, et al: Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. JAMA 2018; **320**(10): 984-994.
- 14) Unemo M, et al: Antimicrobial resistance in *Neisseria* gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev 2014; **27**(3): 587-613.
- 15) Yasuda M, et al: Antimicrobial susceptibility of *Neisseria* gonorrhoeae in Japan from 2000 to 2015. Sex Transm Dis 2017: **44**(3): 149-153.
- 16) Hernando-Amado S, et al: Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. Nat Microbiol 2019; **4**(9): 1432-1442.

臨床トピックス

悪液質(カヘキシア) - 炎症を伴う疾患関連性低栄養 -

森 直治*

内容紹介

悪液質は炎症を伴う疾患関連性の低栄養で,骨格筋 量の低下をもたらす代表的な病態である。慢性消耗性 疾患患者の日常臨床において悪液質の頻度は高いが、 医療者の認識は低く、悪液質の診断が成されないまま 栄養状態が悪化し、骨格筋量や身体機能の低下をきた している症例が少なくない。今世紀に入り、コンセン サスの得られた悪液質の定義が提唱され、この領域の 研究報告数は大きく増加した。悪液質が医療のアウト カムや生活の質に悪影響を与えることが知られるよう になったが、悪化した栄養状態、骨格筋量の低下を根 本的に改善する薬剤や対策は未だない。早期栄養介入、 多方面からの集学的ケアが悪液質に対する基本戦略で あり、必要栄養量の充足と、アナボリックレジスタン スの要因を最小限にすることにより、栄養状態の悪化、 骨格筋量の低下を最小限に抑える予防的ケアが求めら れる。

はじめに

悪液質(カヘキシア)は、がんや慢性心不全、慢性腎 不全、自己免疫疾患などの慢性疾患を背景とした低栄

 養で、骨格筋量の低下を特徴とする。骨格筋量の減少や衰えは、生活の質(QOL)や生命予後に悪影響を与えることが報告され、近年、サルコペニアとして広く知られるようになった $^{1,2)}$ 。先進諸国で高齢化が進む中、加齢に伴うサルコペニア対策が注目を集めている $^{3)}$ 。一方、慢性疾患によって続発性にサルコペニアを生ずる悪液質は $^{2)}$ 、日常診療において接する機会は多いものの、医療者の中での認識は低いままである $^{4,5)}$ 。

本稿では、近年、メカニズムや対策が少しずつ解明 されている悪液質の現状と課題について概説する。

I. 悪液質とは

悪液質は、栄養状態が悪化し、衰弱した状態を指す 言葉として古くから用いられてきた^{6,7)}。悪液質を意 味する英語 "cachexia" は、ギリシャ語の kakos (bad) と hexis (habit) に由来し²⁾, 紀元前1世紀のローマの 医師の記述に登場している。しかし、最近まで悪液質 には明確な定義がなく、臨床現場や研究面において混 乱があった。2006年末に米国ワシントンで行われた. Evans ら欧米のエキスパートによるコンセンサス会議 で,「悪液質は基礎疾患によって引き起こされ,脂肪量 の減少の有無にかかわらず、骨格筋量の減少を特徴と する複合的代謝異常の症候群である。臨床症状として. 成人では体重減少、小児では成長障害がみられる。食 欲不振、炎症、インスリン抵抗性、筋蛋白分解を高頻 度に認める。悪液質は、飢餓、加齢による筋肉量の減少、 うつ病. 吸収障害や甲状腺機能亢進とは異なる病態で. 疾患罹患率を増加させる」と定義づけられた(図1)4。

^{*} Naoharu Mori:愛知医科大学医学部大学院医学研究科緩和·支持医療学;愛知医科大学病院緩和ケアセンター/栄養治療支援センター

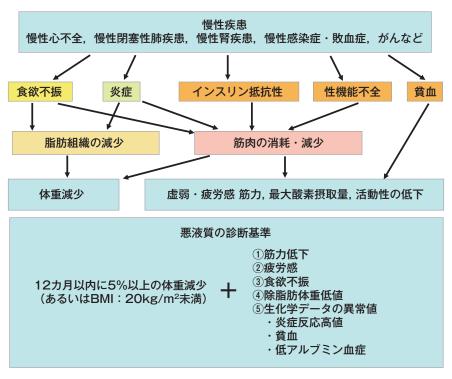


図1 悪液質の病態と診断基準

(文献4より引用)

その後、2011年に Fearon らによって、がんに特化した悪液質の定義が提唱され 8 、これらの定義が過去約10年における悪液質研究の基礎となり、この間に発表された研究報告数は大きく増加した(\mathbf{Z} **2**)。

また 2017 年に、欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)から出された栄養不良の分類では、悪液質は"炎症を伴う慢性疾患関連性の栄養不良"と同義であると位置づけられた(図3)⁹⁾。疾患に起因しない栄養不良である飢餓や、疾患がもたらすものの炎症を伴わない吸収障害などとは異なる病態であることが示されている。

1. 悪液質の診断基準

悪液質の診断基準は、前述のEvans らの定義の際に提唱された基準(図1)など、いくつかのものが発表されているが、日常診療において広く活用されているものは未だない。悪液質の診断基準を作成することが困難な理由として、①悪液質の本態である骨格筋量の減少を正確に評価することが容易でない、②古典的に悪液質診断に用いられてきた体重や body mass index (BMI)は、近年増えているサルコペニア肥満患者(BMI 値が高いサルコペニア患者)や浮腫患者では骨格筋量と解離するため、悪液質の状態が反映されない、③骨格筋量や BMI は、欧米とアジアでは分布や標準値が異なり、人種に応じた基準が必要、④悪液質の成因は

複雑で、背景となる疾患によって表現型、進展の速度などが異なるといったようなものがある⁴⁾。近年、がんやリウマチといった基礎疾患ごとに、いくつかの診断基準が提唱されている^{10,11)}。

2. 前悪液質

明らかな低栄養状態である悪液質に陥る前の段階として、前悪液質(precachexia)という概念が提唱されている^{2,8)}。前悪液質は軽度の体重減少、炎症反応と食欲不振のある状態とされ、①5%以下の体重減少、②食欲不振、③代謝異常が診断基準として提案されているが、十分なコンセンサスは得られていない。悪液質のリスクの高い患者に対して、早期からの栄養ケアにより栄養不良の進展を予防することを目的に提唱された重要なコンセプトである。しかし、低栄養の所見や徴候が顕著ではないこの段階を捉えることは難しいため、生物学的指標の探究が続いている。

Ⅱ.悪液質の頻度と認知度

悪液質の頻度は、各疾患の重症度などの要因によりばらつきがみられる $^{12)}$ 。Farkas らは、がんで 28 ~ 57 %、慢性心不全で 16 ~ 42 %、慢性腎不全で 30 ~ 60 %の頻度と報告している(**表 1**) $^{13)}$ 。悪液質は臨床現場で遭遇する頻度が高いにもかかわらず、あまり

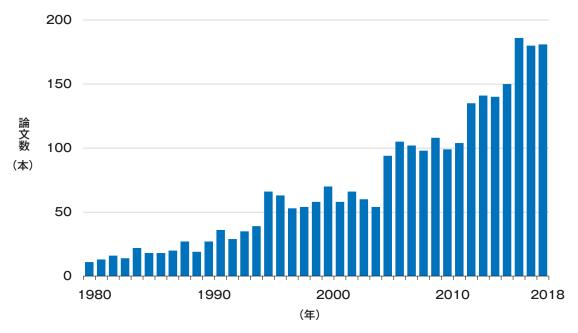


図2 Medline における年別の悪液質の発行論文数

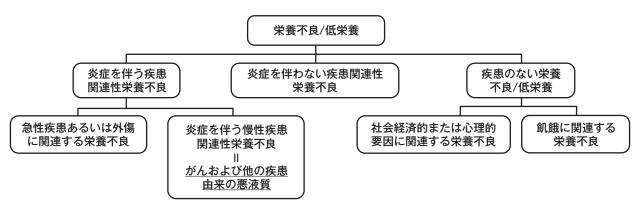


図3 欧州臨床栄養代謝学会(ESPEN)の栄養不良における悪液質の位置づけ

(文献9より引用)

認識されず、十分な対応がされていないと考えられている ^{14~16}。最近行われた本邦のがん患者とその家族、および医療従事者を対象とした悪液質の認知度調査では、悪液質を知っている患者あるいは家族は少なく、病院に勤める医療従事者においても、よく理解されていないという結果が報告されている ⁵⁾。

Ⅲ. 悪液質のメカニズムとアナボリック レジスタンス

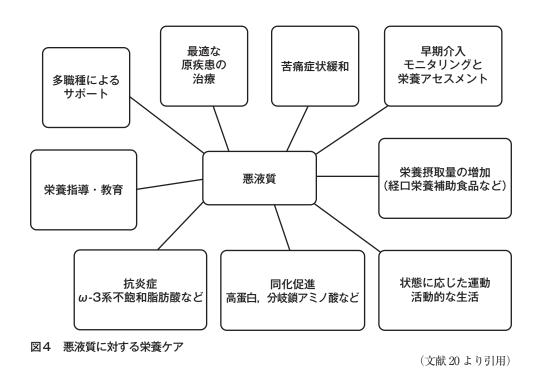
悪液質は、がん、慢性心不全、慢性腎不全、慢性閉塞性肺疾患、自己免疫疾患、慢性の感染症・敗血症などの慢性消耗性疾患に伴いみられ(図1)⁴、異化亢進をもたらす代謝異常と、食欲不振などによるエネルギー摂取量の減少が複雑に関連して、栄養不良の状態

表 1 慢性消耗性疾患における悪液質の頻度

疾患	頻度(%)
がん	28~57
慢性心不全	16~42
慢性腎不全	30~60
慢性閉塞性肺疾患	27~35
慢性関節リウマチ	18~67
HIV/AIDS	10~35

(文献 13 より引用)

を形成している^{4,17)}。悪液質の発症機序は次第に解明 されつつあるが、未だ不明な点も多い。炎症性サイト



カインの活性化は、さまざまな代謝異常や食欲不振に深く関与し、悪液質のメカニズムの中心的な役割を果たしていることが明らかとなり、近年、悪液質は種々のサイトカインを介する全身の炎症状態として捉えられるようになっている^{2.9)}。悪液質を呈する慢性消耗性疾患では、持続的、慢性的な高サイトカイン血症が、食欲不振や慢性炎症、蛋白分解亢進等をもたらし、これに加齢や治療などの要因が加わることで、病態を複雑にしている。また、がんでは腫瘍における独自の代謝反応、腫瘍から放出されるproteolysis-inducing factor (PIF)、lipid mobilizing factor (LMF)等の関与があり、腫瘍の進展速度や生物学的態度、抗がん治療による副作用などの要因に重症度が大きく影響される。

アナボリックレジスタンスは、手術や外傷などの急性疾患、種々の慢性消耗性疾患、加齢、運動不足、副腎皮質ステロイド投与などの要因により、アミノ酸を含めた栄養素の摂取後、筋組織での蛋白合成が正常に行われなくなる同化の抵抗性を呼ぶ¹⁸⁾。多くの場合、悪液質患者は基礎疾患による慢性炎症に加え、加齢や不動といった要因が加わり、アナボリックレジスタンスが高い状態にある。基礎疾患が増悪すると、炎症反応や代謝異常も高度になり、アナボリックレジスタンスもより高度となる。

Ⅳ. 悪液質に対する栄養ケア

早期栄養介入による予防的アプローチが、悪液質対

策の基本である。多くの進行した悪液質患者は、アナボリックレジスタンスのため、栄養療法に抵抗性になっている。したがって、栄養状態が悪化する前から栄養ケアをはじめることにより、栄養摂取不足(飢餓)や運動不足など、回避可能な栄養状態の悪化要因を最小限に抑え、栄養状態を維持し、悪液質の進行を防ぐことが重要になる^{19,20)}。悪液質に陥るリスクの高い患者の栄養状態のモニタリング、アセスメントが推奨されており、経口摂取量の減少や体重減少に留意し、漫然と体重減少、筋肉量の減少が進行しないように、早い段階から栄養ケアを行う。

悪液質に対する薬物療法の効果は限定的で、悪液質 患者の高度に減少した筋肉量を根本的に回復させるこ とは難しい。抗炎症薬や食欲改善薬、同化促進作用の ある薬剤の悪液質患者に対する有用性が報告されてき たが、その効果は QOL の改善に留まり、限定的なも のであった。しかし、グレリン受容体作動薬²¹⁾や選 択的アンドロゲン受容体調節剤²²⁾など、臨床試験で 悪液質患者の筋力や筋肉量を回復させることが示され た薬剤も登場し、薬物療法の今後の発展が期待される。

悪液質患者は複合的な要因によって栄養状態が悪化することから、多面的なアプローチが必要と考えられている。経口補助食品(oral nutritional supplement: ONS)などを利用した栄養摂取量の増加に加え、栄養指導や運動療法、有害症状の適切なマネジメントなどを、原疾患の治療と共に行う(図4)²⁰⁾。

1. 栄養指導,教育

悪液質に対する栄養指導や教育の有効性については、すでに多くの報告がある²³⁾。患者あるいはその家族が栄養状態の維持や栄養摂取の意義を理解していなかったり、誤った知識により、不適切な栄養摂取を行っていることが少なくない。医師あるいは管理栄養士による適切な栄養指導や教育は、悪液質のリスクが高い患者の栄養状態の維持に不可欠である^{20,24,25)}。

2. エクササイズ

運動不足はアナボリックレジスタンスの要因のひとつで、体蛋白維持のために、筋肉の収縮による同化刺激が必要である²⁶⁾。栄養摂取量の不足がなければ、症例個々の身体機能に応じて、積極的な運動療法を併用する^{19,20)}。他方、悪液質が進んだ段階での運動療法の有用性の検証はされていないため、十分な栄養摂取量が確保できない状態や、代謝障害が高度となった段階では、過度な運動は消耗につながる可能性もあり、注意を要する。

3. 経口補助食品(ONS)

ONSの利用は、経口的に摂取栄養量を増加させる目的で、まず行うべき栄養ケアである^{20,27)}。薬価収載される ONS の種類が増え、また食品扱いの栄養剤も、薬局やコンビニエンスストアなどで数多く販売されるようになり、多種多様な ONS が利用できる。高濃度あるいは高蛋白といった栄養素を強化したものや、テクスチャーを変え、ゼリータイプにしたものなど、味付けの多様さも含め、多くの選択肢がある。ONS の服用コンプライアンスを向上させ、有効に利用するために、適切な摂取方法を指導し、服用意義の十分な説明を行うことが必要である。

おわりに

悪液質の国際的な定義が提唱されてから 10 年余が経過し、メカニズムの解明や対策も少しずつ進んでいる。今後、臨床現場で、悪液質の認知と早期栄養ケアが浸透し、慢性疾患の治療と共に、栄養状態が悪化する前から適切な栄養ケアが行われることにより、骨格筋量の低下が予防され、予後を含めた医療のアウトカムや QOL が向上することを期待したい。

利 益 相 反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Rosenberg IH: Summary comments. Am J Clin Nutr 1989; **50**: 1121–1235.
- 2) Muscaritoli M, et al: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clinical Nutrition 2010: **29**: 154-159.
- 3) Chen L-K, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014 ; **15** : 95-101.
- 4) Evans WJ, et al : Cachexia: a new definition. Clinical Nutrition 2008 ; **27** : 793-799.
- 5) 森本貴洋ほか:がん悪液質に関する Web アンケート調査 Japanese Evidence for Patients Of Cancer Cachexia (J-EPOCC) ②がん悪液質の疾患理解度. 癌と化学療法 2020; 47:1075-1080.
- 6) Bozzetti F, et al: Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group. JPEN 2009; **33**: 361–367.
- 7) Bennani-Baiti N, et al: What is cancer anorexia-cachexia syndrome? A historical perspective. J R Coll Physicians Edinb 2009; **39**: 257–262.
- 8) Fearon K, et al: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; **12**: 489–495.
- 9) Cederholm T, et al: ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clinical Nutrition 2017; **36**: 49-64.
- 10) Argilés JM, et al: The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. J Cachex Sarcopenia Muscle 2011; **2**: 87–93.
- 11) Zhou T, et al: Development and validation of a clinically applicable score to classify cachexia stages in advanced cancer patients. J Cachex Sarcopenia Muscle 2018; **9**: 306–314.
- 12) Morley JE, et al: Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006; 83: 735-743.
- 13) Farkas J, et al: Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. J Cachex Sarcopenia Muscle 2013: **4**: 173–178.
- 14) Tan BHL, et al : Cachexia: prevalence and impact in medicine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008 ; **11** : 400–407.
- 15) Lemmey AB: Rheumatoid cachexia: the undiagnosed, untreated key to restoring physical function in rheumatoid arthritis patients? Rheumatology 2016; **55**: 1149–1150.
- 16) Vagnildhaug OM, et al: A cross-sectional study examining the prevalence of cachexia and areas of unmet need in patients with cancer. Support Care Cancer 2018: 26: 1–10.
- 17) Argilés JM, et al : Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. Curr Opin Pharmacol 2015; **22**: 100-106.
- 18) Biolo G, et al: Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. Clin Nutr 2014: **33**: 737–748.
- 19) Deutz NEP, et al: Protein intake and exercise for optimal

- muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr 2014; **33**: 929–936.-
- 20) Arends J, et al : ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr 2017 ; **36**: 1187–1196.
- 21) Katakami N, et al: Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). Cancer 2018: **124**: 606-616,
- 22) Dobs AS, et al: Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2013; **14**: 335–345.
- 23) Lee JLC, et al: Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review.

- Support Care Cancer 2016; **24**: 469–480.
- 24) Jürgen Bauer, et al: Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. JMDA 2013; **14**: 542–559.
- 25) Hanna RM, et al: A practical approach to nutrition, proteinenergy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. Blood Purif 2020: 49: 202–211.
- 26) Biolo G, et al : Short-term bed rest impairs amino acidinduced protein anabolism in humans. J Physiol 2004 ; 558 : 381–388.
- 27) Rozentryt P, et al: The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. J Cachex Sarcopenia Muscle 2010; 1:35–42.

病理の現場から

リスクファクターの異なる 粟粒結核の2割検例

櫻井映子* 前田侑里** 丹羽義和** 今泉和良**石川清仁*** 横井豊治* 塚本徹哉*

内容紹介

結核とは結核菌群(Mycobacterium tuberculosis complex)による感染症である。本邦において、結核は戦後の衛生環境の改善と共に減少の一途をたどっていたが、1980年代よりふたたび増加傾向にある感染症である。本稿では、背景の異なる2例の結核について病理解剖症例を報告する。1例目は70代男性で、十二指腸乳頭部がん術後再発し、入院後、結核感染が判明し死亡に至った剖検例である。2例目は発熱を主訴とした70代男性で、入院後に多発性筋炎と診断され、経過中に結核感染が判明し治療開始したものの、死亡に至った剖検例である。悪性腫瘍や膠原病を有する患者が結核を併発した症例を検討し、これら疾患と結核の関連を考察する。

はじめに

本邦における結核罹患率は他の先進国と比較し依然 として高く,厚生労働省によると,2018年(平成30年) に新たに結核患者として登録されたのは15,590人で

— Key words — 如期亜ル ぶり

あった¹⁾。潜在性結核の再活性化のリスクファクターとして、悪性腫瘍、糖尿病などの基礎疾患、副腎皮質ホルモンなどの薬物療法等があげられる²⁾。本稿では、吻合部膵管がん(1 例目)、多発性筋炎(2 例目)に併発した結核の剖検 2 例を提示し、病理学的検討および結核とリスクファクターについて考察する。

I. 症例 1

【患者】70歳代,男性

【主訴】食思不振,全身倦怠感,腰痛悪化

【既往歴】腰痛症, 高血圧, 十二指腸乳頭部がん術後(0.年)

【生活歴】 喫煙:20本/日16年間,30年前から禁煙 【身体所見】

身長 165 cm, 体重 42.4 kg, 体温:39.5℃, 血圧: 100/71 mmHg, 呼吸数:20 回 / 分, 脈拍:109 回 / 分, 呼吸音:清, 左右差なし

【血液生化学検査】

白血球数 9,400/ μ L, 赤血球数 426 万 / μ L, 血小板数 27.2 万 / μ L, 総蛋白 5.9g/dL, アルブミン 2.3 g/dL, Na 122 mmol/L, K 2.6 mmol/L, Cl 83 mmol/L, AST 264 U/L, ALT 140 U/L, クレアチニン 0.91 mg/dL 尿素窒素 16.1 mg/dL, CEA 12.5 ng/mL, CA19-9 7.1 U/mL, CRP 7.05 mg/dL

【臨床経過】

死亡半年前,腹部 CT にて主膵管拡張,多発肝腫瘤, 多発肺結節を認めたが,十二指腸乳頭部がんから 9 年 経過していることから,すぐには再発とは考えず経過

粟粒結核, リスクファクター, 初期悪化, がん, 膠原病

^{*} Eiko Sakurai, Tetsuya Tsukamoto:藤田医科大学医学部病理診断学

^{**} Yuri Maeda, Yoshikazu Niwa, Kazuyoshi Imaizumi:藤田医科大学医学部呼吸器内科学

^{***} Kiyohito Ishikawa:藤田医科大学病院医療の質・安全対策部 感染対策室

[#] Toyoharu Yokoi:津島市民病院病理診断科

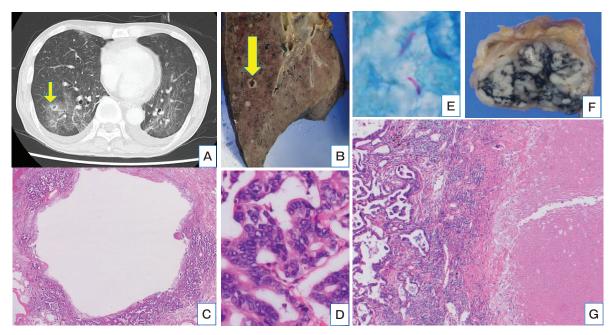


図1 症例1

(A) 胸部 CT。右下葉の空洞影とすりガラス影。(B) 肺肉眼所見。CT で認められていた 7 mm 大の空洞病変を認めた。(C) 肺空洞病変組織所見。空洞形成を伴った転移巣(Hematoxylin-Eosin [HE] 染色×25)。(D) 腺がん組織像(拡大、HE 染色×200)。(E) Ziehl-Neelsen 染色にて染色される抗酸菌(×1,000)。(F) 胸部のリンパ節肉眼所見。炭粉沈着を伴う不規則な白色結節であった。(G) 組織学的には広範な乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫と腺がんの転移が隣り合っていた(HE 染色×40)。 (筆者提供)

観察とした。死亡3週前に食思不振,腰痛悪化,弛張熱を認め,誤嚥性肺炎を疑い,セフトリアキソン,レボフロキサシンで入院加療した。入院8日目,CTにて両肺野に多数粒状影,すりガラス影,右下肺に7mm大の空洞影を認めた(図1A)。空洞影から結核が疑われ,検査を施行したところ,ガフキー5号,PCR陽性,尿抗酸菌塗抹試験陽性となり,粟粒結核と診断された。肝機能障害のため,リファンピシン,イソニアジドの2剤(この2剤は後日,感性であることを確認)で治療を開始した。一時状態は改善するも,入院11日目に呼吸状態が悪化し,胸部X線写真にて両肺野透過性低下を認めた。原因として,結核の初期悪化,薬剤性肺炎,急性呼吸窮迫症候群を鑑別にあげた。結核の初期悪化を第一に考え,ステロイドパルス療法を開始したが,入院後24日に死亡した。

1. 病理所見

(1)胸部所見

両肺に多数の白色小結節、右下葉にCTで確認された空洞病変を認めた(図1B)。白色結節は腺がんの転移であり、空洞病変も、チェックバルブ機構によって空洞を形成した腺がんの転移であった(図1C,D)。また類上皮肉芽腫を複数認め、中心部には乾酪壊死、辺縁にはLanghans型巨細胞がみられ、Ziehl-Neelsen

染色陽性の抗酸菌を認めた(図1E)。周囲肺組織は、肺胞内外の線維化、リンパ球浸潤、肺胞内肉芽がみられる含気に乏しい肺であり、結核治療の初期悪化による急性期びまん性肺胞障害が2週間経過し、器質化期びまん性肺胞障害に変遷した状態だったと推察される。胸部の腫大リンパ節は、乾酪壊死を伴う類上皮肉芽腫と腺がんの転移が隣接した状態であった(図1F, G)。(2)腹部所見

吻合部の膵体尾部内に灰白色の結節病変を認め、線 維化を伴う腺がんがみられた。残膵吻合部に新たに発 生した膵管がんと考えた。肝臓にも肺やリンパ節と同 様に、がんと結核性病変が隣り合ってみられた。

2. 剖検診断

- (1)二重がん
 - ① 十二指腸乳頭部がん(高分化型管状腺がん)
 - ・膵頭十二指腸切除+残膵肝門部吻合後9年の状態
 - ・再発・転移なし
 - ②吻合部がん
 - ・膵管がん 中分化型管状腺がん
 - · 転移: 肺(左610g, 右800g), 肝臓(1,080g)
 - ・リンパ節(傍大動脈弓リンパ節,縦隔リンパ節3A,右腕頭動脈外側リンパ節)
- (2) 粟粒結核治療中の状態(肺, 肝臓, 脾臓, リンパ節

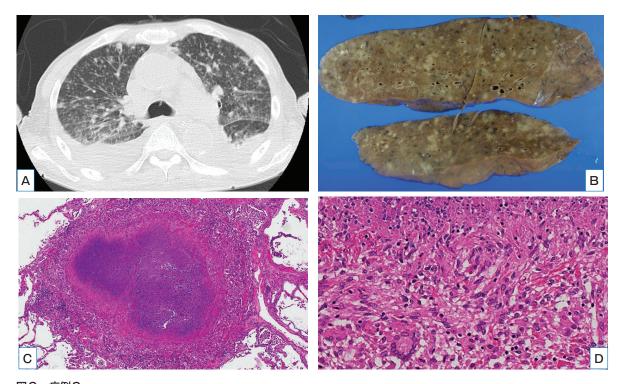


図2 症例2 (A)胸部 CT。全肺野に散布性の陰影を認めた。(B)肺肉眼所見。肺野には大小のびまん性の白色結節を認めた。(C, D)肺組織所見。Langhans 巨細胞の出現を伴った肉芽腫と乾酪壊死がみられた(C: HE × 25, D: HE × 200)。

(筆者提供)

〔傍大動脈弓リンパ節,縦隔リンパ節3A,右腕頭動脈外側リンパ節〕)

①初期悪化+びまん性肺胞障害(器質化期) 死因:吻合部膵管がんと結核による全身状態不良, および,びまん性肺胞障害

Ⅱ. 症例 2

【患者】70 歳代. 男性

【主訴】発熱,筋原性酵素(CPK および CPK-MB)上昇, ミオグロビン上昇

【既往歴】腹部手術歴あり(詳細不明)

【生活歴】職業歴:清掃業,警備員

【身体所見】

体温:38.0 ℃, 血圧:125/75 mmHg, 呼吸数:22 回/分, 心拍数:120回/分, 呼吸音:喘鳴著明, 下肺野にてラ音, 腹部:平坦, 軟, 圧痛なし, 臍部からやや右寄りに拍動性腫瘤あり

【血液生化学検査】

白血球数 11,300/ μ L, 赤血球数 431 万 / μ L, 血小板数 20.7 万 / μ L, 総蛋白 5.2 g/d L, アルブミン 1.7 g/dL, Na 125 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 92 mmol/L, AST 172 U/L, ALT 112 U/L, CPK 503 U/L, CPK-

MB 59.6 ng/mL, ミオグロビン 960.7 ng/mL, クレアチニン 0.44 mg/dL, 尿素窒素 30.9 mg/dL, CRP 6.0 mg/dL, リウマトイド因子 <15 U/mL (基準値:15 U/mL 未満), 抗 Jo-1 抗体 116 U/mL (基準値:7.0 U/mL 未満), 抗 CCP 抗体 2.4 U/mL (基準値:4.5 U/mL), NT-proBNP 2,253 pg/mL (基準値:125 pg/mL 以下)

1. 臨床経過

死亡2ヵ月前に全身状態不良,発熱のため近医受診。 誤嚥性肺炎と診断され,スルバクタム,アンピシリンで加療されたが,CPK上昇のため筋炎を疑い,死亡2 週間前に藤田医科大学病院に転院した。上肢,下肢の近位筋筋力低下,筋原性酵素上昇,発熱,CRP上昇,抗 Jo-1 抗体陽性が認められ,診断基準4項目を満たし,多発性筋炎と診断された。しかし誤嚥性肺炎の治療を優先し,セフトリアキソン,パズフロキサシンを開始した。状態の改善なく,真菌やサイトメガロウイルス感染も考慮し,ボリコナゾール,ガンシクロビルも追加されたが治療効果が乏しく,結核も考慮し検査した。ガフキー1号,PCR陽性が判明し,CTにて全肺野に散布性陰影を認め(図2A),抗結核薬を開始したが,死亡が確認された。

2. 剖検所見

(1)胸部所見

肺野には大小のびまん性の結節(**図2B**)を認め、組織学的には Langhans 巨細胞の出現を伴った肉芽腫と乾酪壊死がみられた(**図2C**, **D**)。傍気管リンパ節も著明に腫大しており $(3.2 \times 1.2 \text{cm})$,肺と同様の組織所見であった。

(2)腹部所見

肝, 脾, 腎には, 肉眼的には明らかな異常所見は観察されなかったが, 組織学的には多数の乾酪壊死巣が確認された。右大腿部骨格筋や横隔膜では, 正常の筋線維に混じて, 不規則な萎縮を伴った細い筋線維が50%以上認められた。大動脈では, 全体に高度の粥状硬化がみられ, 腹部では大動脈瘤が観察された。

3. 剖検診断

(1) 粟粒結核

両肺下葉うっ血水腫(640 g, 720 g), 両側胸水(300 mL, 550 mL)を伴う, 肝臓(1,400 g), 脾臓(220 g), 腎臓(170 g, 150 g), 副腎, 精巣, 骨髄, リンパ節(傍気管, 右腋窩)

(2)急性左心不全

両肺うっ血水腫(640 g, 720 g), 両側胸水(300 mL, 550 mL)を伴う

(3)動脈硬化症

腹部大動脈瘤(長さ 12.5 cm×横径 7 cm)+陳旧性 血栓, 陳旧性心筋梗塞, 冠動脈粥状硬化, 動脈硬 化性腎梗塞

- (4)多発性筋炎
- (5) 胃部分切除後状態

死因:結核の増悪と左心不全に起因する両肺うっ 血水腫

Ⅲ. 考察

結核菌は長さ $1\sim10~\mu m$, 幅 $0.2\sim0.7~\mu m$ の細長いグラム陽性桿菌である。脂質に富む厚い細胞壁をもつため,通常の染色法では染まりにくく,Ziehl-Neelsen 法などの抗酸性染色法が用いられる。遅発育菌であり,固定培地上では 10 日前後で 1 回の分裂速度である。低酸素状態下では抗酸性の低下した短桿菌に変化し,長期に生存し潜伏を続け,乾酪病変内で生き続けることができる 3 。

結核菌群には、結核菌、牛型結核菌、アフリカ型結核菌、ネズミ結核菌が含まれる。牛型結核菌の弱毒株が BCG ワクチンに用いられる。 結核菌属には、Mycobacterium kansasii、M. marimum、M. avium、M.

intracellulare, M. xenopi などの菌種がある 4)。本邦では M. avium, M. intracellulare, M. kansasii などが原因となるものが抗酸菌陽性患者の 10 数% 5)を占める。結核菌群を除いた抗酸菌による感染症は非結核性抗酸菌症(Nontuberculous mycobacteria 症: NTM 症)と呼ばれている 6)。従来, 非定型抗酸菌(Atypical mycobacteria)と呼ばれていたが,必ずしも意味が明確でないとして,近年は NTM 症という名称が使用されている。Mycobacterium avium complex (MAC)症が全 NTM 症の 80%を占めており, MAC 症は厳密には NTM 症の一部である。菌種によって臨床経過,治療法などが異なるため、菌種を決めることが重要である 6)。

結核菌は気道から侵入し、胸膜直下の肺胞に定着し て、肺胞マクロファージ中で増殖をくり返し、みずか ら侵入したマクロファージを殺して滲出性病巣を作る (初期原発巣)。結核菌を細胞内に含む一部のマクロ ファージは肺門リンパ節に移行する。初感染原発巣と 肺門リンパ節病変は合わせて初期変化群と呼ばれる。 マクロファージによって結核菌の抗原提示を受けた T リンパ球が特異的に感作され、免疫を獲得する。感作 T 細胞はインターフェロン γ (IFN- γ) を産生し、活性 化マクロファージが病巣部分に集積する。組織学的に は類上皮細胞肉芽腫となり、中心部は乾酪壊死巣とな る。多くの場合、初期変化群はその後、被包化、線維 化、石灰化などの過程をたどるため、発病には至らな いと考えられている 6)。しかし、一部の結核菌は被包 乾酪巣の中で生きているとされる 7)。粟粒結核とは、 リンパ血行性に結核菌が散布された状態で、2つ以上 の臓器に病変が生じた状態を指す 6)。

結核菌の検査方法⁶としては、ツベルクリン反応、培養、喀痰塗抹検査、IFN-γ遊離試験(IFN-γ release assay: IGRA)、遺伝子検査などがある。ツベルクリン反応は抗結核菌免疫成立を反映するものとして有用であるが、現感染か既感染かの判定には不能である。培養に関しては、本邦で古くから活用されている小川培地では1~2か月、米国で用いられているバクテック法では10日~2週間かかり、結核菌か非結核性抗酸菌かの判別はできない。しかし、培養では菌の生死がわかるほか、薬剤感受性検査に有用であり、新しい検査法が開発された昨今においても重要な検査である。

喀痰塗抹検査は、結核菌か非結核性抗酸菌かの鑑別 や、菌の生死は鑑別できないが、感染性の診断ができ、 結果が1時間程度で得られるのが利点である。IFNy 遊離試験として、QuantiFERON-TB blood test ⁸ (以 下、クオンティフェロンと略す)、T-SPOT®.TB (英国 Oxford Immunotec 社、本検査は"T-SPOT"と呼称されることが多いが、T-SPOT.CMV という検査もあるため、本稿では正式名称で記載する)⁹⁾が知られており、感染者の血液を結核菌特異抗原(ESAT-6 [6-kDa early secretory antigenic target]、CFP-10 [10-kDa culture filtrate protein])と共に培養することにより、血液中の感作 T リンパ球が産生した IFN-y を測定する。ESAT-6、CFP-10 は牛型菌(BCG 菌)や NTM 症の代表である M avium、M intracellulare には存在しないため、BCG ワクチン接種歴や非結核抗酸菌症の影響を受けない。クオンティフェロンは IFN-y量を、T-SPOT®、TB は IFN-yを生産する細胞数を測定する 100。

核酸(RNA または DNA)を用いた検査法で汎用されているものにポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法があげられる。非常に少量の菌でも検出でき、数時間で菌種の同定も可能である。生菌と死菌が同様に検出され、菌数の多少にかかわらず陽性と判定されるため感度的には優れているが、感染性の診断には不確実である。また、最近開発されたRFLP (restriction fragment length polymorphism)解析は、感染者から分離した結核菌 DNA を制限酵素で切断後、電気泳動で解析する方法である。DNA レベルで菌株が同一か否かの判定が可能になり、感染源の追跡など疫学的側面や、再発か再感染かの鑑別の点で実用性が期待される50。

本稿で紹介した症例は、2例とも結核に罹患した症例で、それぞれ膵がんと多発性筋炎を併発していた。悪性腫瘍、糖尿病、腎不全などの基礎疾患を有する者、HIV 感染、塵肺、臓器移植歴、胃切除歴、空腸回腸バイパス術歴がある者、薬物治療(副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、化学療法)、放射線療法を受けている者は潜在性結核が再活性化しやすいと言われている^{2,11)}。2例の症例は、いずれも過去に結核罹患歴があったかどうかは不明であるが、それぞれ基礎疾患を有し、今回が結核の初回感染というより、潜在性結核が再燃した可能性が示唆される。

がんと結核の関連性については、さまざまな見解が報告されている。結核が原因でがんになるひとつの仮説として、結核が瘢痕化されると、化生、異形成を経てがんを引き起こすと考えられている。一方、がんが潜在性結核再燃の原因になるのは、免疫不全の状態(低栄養、免疫抑制剤の使用)であるとの指摘がある¹²⁾。

2009 年から 2014 年まで、Cakar ら 2 は自国において、374 人の結核患者のうち 16 人が悪性腫瘍を併発しており、そのうち 8 例が肺がん、2 例が乳がん、舌がん、

下咽頭がん、子宮体がん、胃がん、膀胱がん、上顎洞がんがそれぞれ1例ずつであったと報告している。また、口腔がん、鼻咽頭がん、食道がん、肺がん、血液系のがんは、特に結核のリスクファクターであるとの指摘もある ¹³⁾ 。

肺がんと結核に関しては、他のがんよりも報告が多いため、一部を紹介する。Byunら¹⁴⁾および Harikrishnaら¹²⁾により、肺がんと肺結核の関連性について以下の3つの仮説が唱えられている。①結核による組織の瘢痕が発がんの原因となる、②結核に感染したマクロファージが酸化窒素を産生し、DNA 損傷を引き起こす、③がんが潜在性結核を再活性化するという仮説である^{12,14)}。

肺がんの2~5%に活動性結核,活動性結核の1~2%に肺がんが合併したとの報告がある¹⁵⁾。肺がんの種類としては扁平上皮がんが多い¹⁵⁾。特に肺がんと肺結核が合併すると,発熱,寝汗,食欲不振,体重減少,胸痛など症状が似ていることや,画像診断で類似する点があることから診断が遅れることがある。1例目のように,結核を疑う契機となった肺空洞病変は転移性の腺がんで,チェックバルブ機構による空洞化であった。空洞病変の鑑別には,より慎重な判断が必要であると考えられる。

また Nagayama ら ¹⁶⁾は、ステロイド治療を長年受けてきた多発性筋炎の患者に粟粒結核が合併した例を紹介しており、皮膚筋炎や関節リウマチなどでステロイドや免疫抑制剤を使用した易感染者が、結核性筋膜炎を合併した症例を 7 例紹介している。

結核の治療には、イソニアジド、リファンピシン、 ピラジナミド、ストレプトマイシンまたはエタンブ トールの4剤を用いる⁶⁾が、治療開始後2週間~3カ 月で初期悪化と呼ばれる症状の増悪がみられることが ある。大量の死滅した菌体に対する細胞性免疫の局所 アレルギーと考えられている¹⁷⁾。

結核とがんが併発した例の治療に関しては,抗結核薬と抗がん剤との薬剤相互作用の問題などから,確立した治療法はまだない¹⁴⁾。

本邦においても、化学療法,免疫抑制剤療法の患者 が今後ますます多くなることが予想され,経過中の結 核発症には細心の注意が必要であると考える。

おわりに

結核は感染力が強く、公衆衛生的にも早期発見、早期治療が望まれる。今回の症例のように、基礎疾患を有する患者は結核の診断が困難で、治療が遅れること

もある。結核のリスクファクターを有する人に対して は、基礎疾患の治療中に結核が合併する可能性に留意 して治療することが重要である。

利 益 相 反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) 厚生労働省: 平成30年 結核登録者情報調査年報集計結 果について https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/ bunya/0000175095_00002.html. 2020 年2月末日参照
- 2) Cakar B, et al : Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. Respir Med Case Rep 2018; **23**: 33-37.
- 3) 岩井和郎: 図説・結核の病理 結核症の発症、進展、重症化の機序. 公益財団法人結核予防会, 東京都 2012.
- 4) Koh W-J: Nontuberculous mycobacteria-overview. tuberuculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 7th ed. Schlossberg D, ed. Washington, DC: ASM Press 2017; 655-662.
- 5) 山本三郎: 感染症の話 結核 (Tuberculosis). Infectious Diseases Weekly Report Japan (感染症発生動向調査週報): 厚生労働省/国立感染症研究所感染症情報センター 2003; 13-16.
- 6)日本結核病学会教育委員会:結核症の基礎知識(改訂第4版).結核2014;89:521-545.

- 7) 堤寬: 感染症病理アトラス. 文光堂, 東京. 2000.
- 8) Streeton JA, et al: Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. Int J Tuberc Lung Dis 1998: **2**: 443-450.
- 9) Meier T, et al: Sensitivity of a new commercial enzymelinked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005: **24**: 529-536.
- 10) 日本結核病学会教育委員会: インターフェロン γ 遊離試験 使用指針. 結核 2014: **89**: 717-725.
- 11) 山岸文雄: 結核の医学的リスク要因と対策. 結核 2002; 77: 799-804.
- 12) Harikrishna J, et al : Cancer and tuberculosis. J Indian Acad Clin 2012 ; **13** : 142-144.
- 13) Wu CY, et al: Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for tuberculosis: an 8-year population-based study. Int J Tuberc Lung Dis 2011; **15**: 125-130.
- 14) Byun HG, et al : Coexistence of lung adenocarcinoma and pulmonary tuberculosis within a single lesion : a rare case report. Medicine (Baltimore) 2019 : **98** : e17378.
- 15) Tamura A: Tuberculosis and lung cancer. 結核 2016; **91**: 17-25.
- 16) Nagayama I, et al: Tuberculous fasciitis in polymyositis: a rare case of extrapulmonary tuberculosis. Intern Med 2016; 55: 3205-3209.
- 17) 大村春孝ほか: 初期悪化が死因に関与した低肺機能患者の 肺結核症の1例. 結核 2011; **86**: 509-514.

グラフ

脳のMRI画像

- この画像をどう読むか? - その15

奥田 聡*

【症 例】66歳, 男性

【既往歴】55歳時に胃がんで胃全摘

【**生活歴】**飲酒 – 缶ビール2本 / 日。喫煙なし

【家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】

某年8月21日,起床時から両下肢の脱力があり,何かにつかまらなければ立てない状態であった。夜にはまったく立てなくなった。翌22日から左まぶたの下垂が出現した。さらに23日からは眠りがちの状態となり,症状が改善しないため,24日に家族が救急要請した。

【一般理学的所見】

身長 159 cm, 体重 47 kg, 体温 37.4 ℃, 血圧 99/ 58 mmHg, 脈拍 88 回 / 分, 心音・呼吸音異常なし, 腹部は平坦・軟, 下腿浮腫なし, 皮疹なし

【神経学的所見】

傾眠傾向であるが簡単な口頭指示には従える。見当 識障害を認める。両側眼瞼下垂を認める。瞳孔は 3mm/3mm同大,対光反射は両側微弱。眼球は正中 固定した状態で全方向に注視困難。明らかな顔面神経 麻痺はなし。両上肢は何とか挙上可能であるが,両側 に下垂手を認める。両下肢は弛緩した状態で,随意運 動は認めない。温痛覚は保たれているが,位置覚は上

肢で低下,下肢については評価困難。深部腱反射は上下肢とも消失。病的反射は陰性。導尿で1,300mLの排尿があり,尿閉と考えられた。

以下に示す初診時の頭部 MRI 画像(**図1**) から, どのような疾患が疑われるか?

I. 解説

MRI T2 強調画像, FLAIR 画像で, 中脳水道・第3 脳室・第4 脳室周囲, 両側視床内側に左右対称の高信 号域を認める。病変は FLAIR 画像でより明瞭であり, 左頭頂葉にも小さな高信号領域が認められる(図2)。 その他, 側脳室周囲, 大脳白質に, 慢性虚血性変化を 疑わせる非特異的な高信号を認める。

次に入院治療開始 10 日後の FLAIR 画像を示す(**図 3**)。中脳水道・第3 脳室・第4 脳室周囲,両側視床内側および左頭頂葉の高信号域はほぼ消失している。

本例は,数日の経過で歩行障害、眼瞼下垂,意識障害が進行し,初診時の神経学的所見では意識障害,眼瞼下垂,眼球運動障害,両側下垂手,深部腱反射消失,四肢筋力低下などの異常を認めた。MRIで中脳水道・第3脳室・第4脳室周囲,両側視床内側に左右対称性の高信号を認めたことからウェルニッケ脳症を疑い,チアミン静注を開始すると共に,治療開始前のビタミン血中濃度を測定したところ,ビタミンB₁:12.9ng/mL(正常24~66 ng/mL),ビタミンB₁₂:160pg/mL(正常180~914 pg/mL)と低値であることが判明した。さらに神経伝導検査では,正中神経,尺骨神経,後脛骨神経,腓腹神経の伝導速度の遅延,尺骨神経(運動)

^{*} Satoshi Okuda: 国立病院機構東名古屋病院

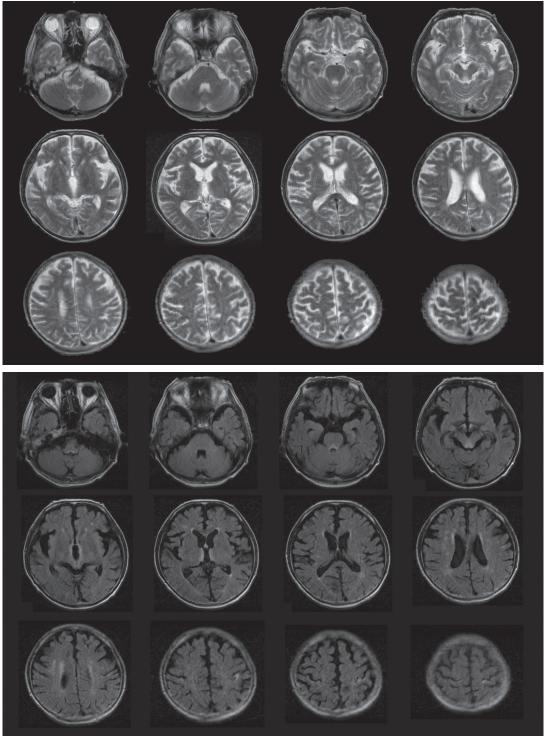


図1 初診時, 頭部 MRI 水平断画像 (上段) T₂ 強調画像, (下段) FLAIR 画像

(筆者提供)

と後脛骨神経、腓腹神経では電位の低下も認めた。

以上,臨床症状,血液検査所見,MRI所見,神経生理学的検査結果より,ビタミン欠乏症による多発ニューロパチーを伴うウェルニッケ脳症と診断した。チアミン静注により眼瞼下垂,眼球運動はすみやかに改善,意識障害も軽快した。しかし見当識障害は残存

し、長谷川式認知症スケール HDS-R は 9/30 であった。また、下垂手、両下肢の筋力低下も残存したため、ビタミン B_1 、 B_{12} の補充療法を継続し、3 週間後にリハビリ転院した。

ウェルニッケ脳症はチアミン(ビタミン B_1)欠乏による脳症である。欧米ではアルコール依存症が最大の

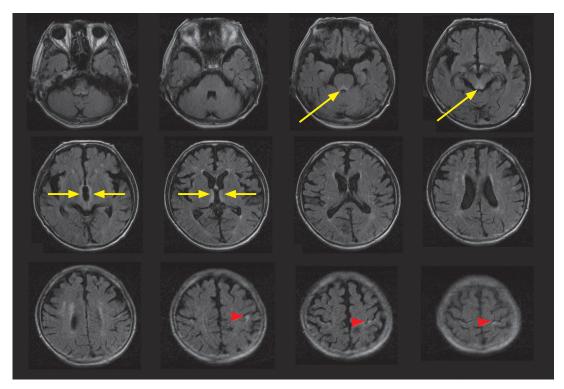


図2 初診時,頭部 MRI FLAIR 画像(再掲)

中脳水道・第3脳室・第4脳室周囲,両側視床内側に左右対称の高信号域を認める(矢印)。左頭頂葉に小さな高信号領域が認められる(矢頭)。

(筆者提供)

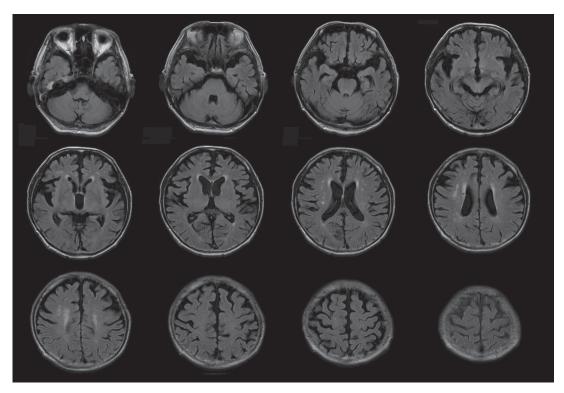


図3 治療開始 10 日後の MRI, FLAIR 画像 陳旧性の慢性虚血性変化と思われる非特異的高信号域以外の高信号域はほぼ消失している。

(筆者提供)

原因とされる。アルコール依存以外にも,偏食,悪性腫瘍,腸疾患,妊娠悪阻,がん化学療法など,さまざまな要因に伴う栄養障害で生じうる。本例では飲酒習慣はあるもののアルコール依存とまでは言えず,胃全摘に伴う吸収障害にアルコール摂取が重なり,ビタミン欠乏が生じていたものと考えられる。チアミンはTCA回路の α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼ,ピルビン酸デヒドロゲナーゼなどの重要な酵素の補酵素として働いており,その欠乏により脳のエネルギー代謝障害をきたす。チアミンの体内貯蔵量はビタミン類の中でもっとも少なく,成人で25~30mgと推定されている。過剰分は尿中へ排泄されるため過剰症は生じない1.20。

ウェルニッケ脳症の臨床症状としては、意識障害、 眼球運動障害、失調歩行が古典的3徴候として有名で ある。しかし、実際にはこれら3徴候が揃っているの はウェルニッケ脳症の一部に過ぎず、臨床的に見逃さ れ、剖検にて初めて診断されることも少なくないとさ れる^{1.3}。もっともよくみられる症状は意識障害であり、 軽いものでは無欲、無関心、軽度の認知機能低下から、 重症例では昏睡に至るまで程度には幅がある。一方、 眼症状は眼球運動障害に限らず、水平性眼振、網膜出 血、乳頭浮腫、瞳孔不同、縮瞳など、さまざまなもの がある。歩行障害もわずかな歩行障害から起立不能ま で、さまざまである。剖検でウェルニッケ脳症と診断 された症例のうち、これらの神経徴候が1徴候単独、 あるいは2徴候の組み合わせ、あるいはいずれの徴候 もなかったものが8割程度を占める^{1.3)}。

適切に治療されなかった場合,80%が作話を伴う永 続的な記憶障害であるコルサコフ症候群を発症する。 コルサコフ症候群は、慢性的なチアミン欠乏により ウェルニッケ脳症のような急性症状をきたすことな く発症することもある。ウェルニッケ脳症はチアミン 投与によりすみやかな改善が期待でき、またチアミン の安全性はきわめて高いことから、栄養障害を有する 患者には潜在的に本疾患が存在しうることを意識す ることが重要である。また、チアミン欠乏患者に不用 意に炭水化物を負荷すると、ウェルニッケ脳症、乳酸 アシドーシスを誘発することがあり、注意が必要であ る^{1,2)}。

チアミン欠乏症は従来から脚気と呼ばれ、症状により乾性脚気(dry beriberi、神経障害)、湿性脚気(wet beriberi、心血管障害・心不全)、乳児脚気(infantile beriberi、乳児に生じる心不全、失声症、深部反射消失)、消化管脚気(gastrointestinal beriberi、腹痛、嘔吐、乳

酸アシドーシス) などに分類される。本例は四肢の多発性ニューロパチーを合併した。乾性脚気である末梢神経障害は通常は慢性的な経過で発症するが,稀に本例のようにウェルニッケ脳症の発症と合併して,急性,亜急性の経過で発症することもある $^{4.5}$ 。本例では,ビタミン B_{12} 欠乏症による巨赤芽球性貧血,亜急性連合性脊髄変性症は認めなかったが,末梢神経障害に,チアミン欠乏と共にビタミン B_{12} 欠乏が関与した可能性は否定できない。

MRI は本疾患の診断上きわめて有用である。典型 的な所見は本例で認められたように、T₂強調画像、 FLAIR 画像でみられる中脳水道周囲, 第三脳室周囲, 蓋板、乳頭体、視床内側に認められる対称性の高信号 域であり、チアミン欠乏による脳組織の細胞障害性浮 腫を反映したものと考えられる。非典型的な所見とし ては, 小脳, 小脳虫部, 脳神経核, 赤核, 歯状核, 尾 状核、脳梁膨大、および大脳皮質に高信号を認めるこ とがあり、非アルコール依存症のウェルニッケ脳症患 者にみられやすいとされる⁶⁾。MRI 拡散強調画像 (DWI)は水分子の拡散の変化を検出でき、脳虚血の初 期変化の検出にはきわめて有用であるが、本疾患では それほど有用とは言えない。両側視床と中脳水道周囲 領域内の信号のわずかな増加のみを示す場合がある (**図4**)。一方,頭部 CT は中脳水道周囲,視床内側に 低吸収域を呈することがあるが(図5)、MRIに比べ て感度が低く,本疾患における有用性は低い ⁶⁾。

本疾患の治療の決め手は、いかにチアミンをすみやかに投与するかであり、チアミンが比較的安価かつ安全であることから、診断が疑われたら、血中チアミン濃度の結果を待たずに躊躇なく開始すべきである。チアミンの迅速な投与は不可逆的なコルサコフ症候群への進行を防ぐ。チアミンの有効量、投与経路、治療期間についてのエビデンスは得られていないが、経験的に非経口的にチアミン 100mg/日以上を静注あるいは筋注する 10。低栄養の患者では、グルコースの投与前にチアミンを投与することが医原性のウェルニッケ脳症を防ぐことになる。また、マグネシウムはチアミンの補因子として機能するため、低マグネシウム血症の場合には、そのマグネシウム濃度も確認し、低マグネシウム血症がある場合は、経口または非経口投与によって補充する必要がある 10。

謝辞

本例の担当医であり、データの提供にご協力いただきました、元・国立病院機構名古屋医療センター神経

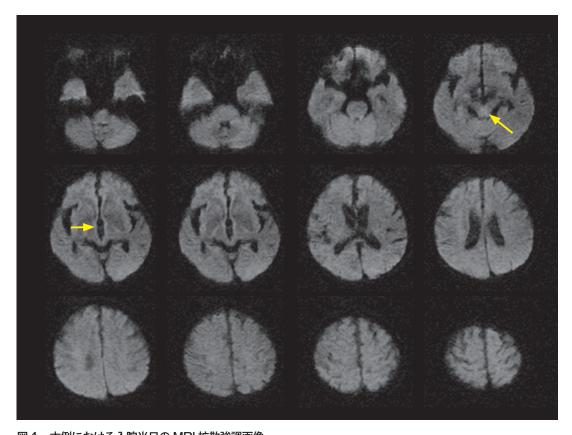


図4 本例における入院当日の MRI 拡散強調画像 中脳水道および第三脳室周囲にわずかに高信号を認めるが、診断的有用性は高くない。

(筆者提供)

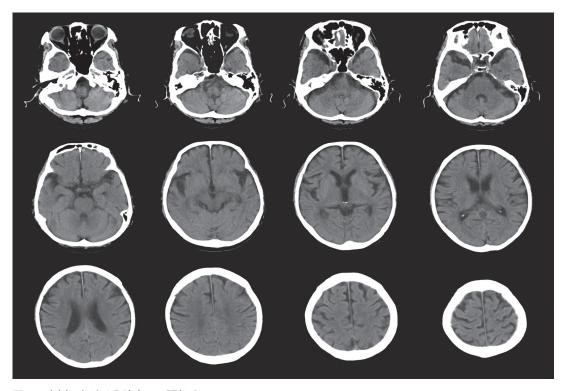


図5 本例における入院当日の頭部 CT

中脳水道および第三脳室周囲にわずかに低吸収域を認めるが、診断的有用性は高くない。

(筆者提供)

内科の高谷美和先生(現・京都府立医科大学神経内科)に深謝いたします。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Sinha S, et al : Wernicke encephalopathy-clinical pearls. Mayo Clin Proc 2019 : **94**(6) : 1065-1072.
- 2)水谷雅臣ほか:ビタミン B1. JSPEN 2019; **1**(2):104-107.
- 3) Harper CG, et al: Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff

- complex: a retrospective analysis of 131cases diagnosed at necropsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; **49**(4): 341-345
- 4) Ishibashi S, et al: Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke-Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; **74**(5): 674–676.
- 5) Di Marco S, et al : Wernicke-Korsakoff syndrome complicated by subacute beriberi neuropathy in an alcoholic patient. Clin Neurol Neurosurg 2018 : **164** : 1–4.
- 6) Zuccoli G, et al: Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. AJR 2009; **192**: 501–508.

オピニオン

糖尿病と新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

中村二郎*

はじめに

糖尿病では、多核好中球の遊走能、接着能、貪食能および殺菌能が低下することから、糖尿病に罹患していることは、細菌感染症および特定のウイルス感染症の罹患や重症化のリスクであると一般的に考えられている。そこで、現時点での糖尿病と新型コロナウイルス感染症(COVID-19)との関連に関する報告について略説したい。

I. 糖尿病と新型コロナウイルス感染リスク

米国糖尿病学会の現時点での見解では、糖尿病患者が非糖尿病者よりも新型コロナウイルスに感染しやすいか否かについては、未だ十分な成績は揃っていない¹⁾。

中国からの報告を見ると、対象患者数が300人に満たない研究においては、COVID-19患者における糖尿病の有病率は、一般人口における糖尿病有病率よりも高いという成績も散見されるが、対象患者数が1,000人を超える規模の研究では、その有病率が一般人口における糖尿病有病率よりも低いという報告が多く、Chinese Center for Disease Control and Preventionによる報告では、20,982人のCOVID-19患者の糖尿病有病率はわずか5.3%であった。

ニューヨーク市の COVID-19 患者 5,279 人(全例 19

歳以上)における糖尿病有病率は22.6%であり、20歳以上のニューヨーク市民における糖尿病有病率16.0%よりも高く、米国 COVID-19-Response Team の報告でも、COVID-19 患者7,162人の糖尿病有病率は10.9%と、米国成人の糖尿病有病率9.7%よりもわずかに高かった。

英国の20,133人を対象とした研究では、COVID-19 患者のうち、糖尿病性合併症のない糖尿病の有病率は20.7%、糖尿病性合併症を有する糖尿病の有病率は7.4%であり、英国の全人口における糖尿病の有病率5.0%に比してかなり高く、感染者の多かったことで知られているイタリアのロンバルディア州においても同様の傾向が認められている。

以上の疫学的調査から判断する限り, アジア人においては糖尿病が感染リスクに影響しない可能性が高く, 欧米人においては感染リスクを増大させる可能性を現時点では否定できない。

Ⅱ. 糖尿病と COVID-19 重症化リスク

糖尿病患者が新型コロナウイルスに感染した場合,糖尿病がその重症化に関連するという報告がある。中国における72,314人を対象とした研究では、糖尿病合併患者では全患者に比して死亡率が3倍高いと報告されている(7.3% vs. 2.3%)。1,590人の患者を対象とした研究においても、年齢および喫煙状況で補正した解析で、糖尿病はICU入院・人工呼吸器管理および死亡で構成される、複合アウトカムの独立した危険因子であることが示されている(ハザード比1,59)。

^{*} Jiro Nakamura:愛知医科大学医学部内科学講座糖尿病内科

また、イタリアにおける全 COVID-19 患者の死亡率は7.2%と高く、その死亡者の35.5%に糖尿病が併存していた。33の研究(16,003人)のメタ解析からは、糖尿病患者では糖尿病が併存しない患者に比べて、重症化や死亡のリスクが2倍程度にまで上昇することが示されている。同様に、30の研究(6,452人)のメタ解析では、糖尿病は死亡・重症化および急性呼吸窮迫症候群の相対危険度を、それぞれ2.12倍、2.45倍および4.64倍上昇させると報告されている。しかしながら、これまでの多くの報告は、研究デザインや解析方法に関して問題がないとは言えず²⁾、今後の体系的な前向き研究が必要である。

Ⅲ. 血糖コントロールと COVID-19 の発症 および重症化リスク

糖尿病患者の血糖コントロールが COVID-19 の発症に関連するかどうかに関しては一定の見解は得ら

れていないが、糖尿病の有無にかかわらず、入院中に見出された高血糖状態を放置した場合に重症化リスクが高く、血糖値を管理することの重要性が示唆されている 3 。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) American Diabetes Association: Are people with diabetes more likely to get COVID-19? https://www.diabetes.org/covid-19-faq 2020 年 6 月 17 日現在
- 2) Selvin E, et al: Diabetes epidemiology in the COVID-19 pandemic. Diabetes Care 2020; **43**: 1690-1694.
- 3) Zhang Y, et al: The clinical characteristics and outcomes of diabetes mellitus and secondary hyperglycaemia patients with coronavirus disease 2019: a single-center, retrospective, observational study in Wuhan. Diabetes Obes Metab 2020; **22**: 1443-1454.

オピニオン

急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)

中川喬市*

今回、わが国の心不全ガイドラインが改訂された。慢性心不全ガイドライン(2010年)と急性心不全GL(2011年)が一本化され、日本循環器学会と日本心不全学会の合同で「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」として公開された。文献を含めて154ページに及ぶ充実したものである。

主な改訂点は、①心不全の定義を明確化すると共に、 一般向けにわかりやすい定義も新たに記載した。② 心不全とそのリスクの進展のステージと治療目標を 新たに記載した。③心不全を、左室駆出率(LVEF)が 低下した心不全(Heart Failure with reduced Ejection Fraction), LVEF が保たれた心不全(HF preserved EF), LVEF が 40~49 % の 心 不 全 (HFmrEF [midrange]) に分類して記載した。さらに、HFpEF improved, HF with recovered EF についても記載した。 ④心不全診断アルゴリズムを新たに作成した。⑤心 不全進展のステージをふまえ, 心不全予防の項を新 たに設定した。⑥心不全治療アルゴリズムを新たに 作成した。⑦併存症の病態と治療に関する記載を充 実させた。⑧急性心不全の治療において、時間経過 と病態をふまえたフローチャートを新たに作成した。 ⑨急性心不全における補助人工心臓治療のアルゴリ ズムを新たに作成した。⑩緩和ケアに関する記載を 充実させた。最後の章に、「今後期待される治療」とし て"新しい治療薬"を4種類紹介し、かつ、"経皮的僧

帽弁接合不全修復システム(MitraClip)"のような新技術もこの章において紹介された。。

「心不全とそのリスクの進展ステージ」については、まずリスクステージを、リスク因子をもつが器質的疾患のない患者:ステージ A、器質的疾患をもつが心不全症候のない患者:ステージ B に分類し、次に、器質的疾患をもち、心不全症候を有する患者:ステージ C、および、概ね2回以上の心不全での入院があり、有効性の確立されたすべての治療法によって、NYHA 心機能分類〈New York Heart Association functional classification〉Ⅲ度より改善しない、治療抵抗性の患者:ステージ D の 4 段階に分類して扱うこととした。

「心不全の診断」では、自覚症状およびその他ルーチン諸検査を行い、次いで BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド)または NT-proBNP 値の測定を行う。 BNP: 35~40pg/mL あるいは NT-pgBNP: 125pg/mL 以上の場合は心エコー法を行う。本法による LVEF の値により心不全を評価し、それが 40%未満のものを HFrEF、50%以上に保たれたものを HFpEF と定義する。

心不全進展ステージがAおよびBでは、そのリスクの進展の予防を心がける。Cでは予後の改善と症状の軽減を目標とする。D、特にその末期では症状の軽減を目標とする。

「心不全の治療」としては、ステージCにおいて、HFrEFに対しては ACE、ARB、MRA などのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系抑制薬および β 遮断薬が有効である。また、利尿薬、必要に応

^{*} Kyoichi Nakagawa:医療法人喬順会中川内科

じてジギタリス、血管拡張薬を用いる。HFpEFに対しては利尿薬を用い、同時に併存症に対する治療を行う。HFmrEFに対しては個々の病態に応じて判断する。ステージDに対しては、治療薬の見直し、補助人工心臓、心臓移植が最終手段となり、緩和ケアの状態になる。利尿作用をもつ糖尿病薬 SGLT-2 阻害薬(2014年発売)は、本ガイドラインの「心不全予防」の章において、糖尿病・肥満合併症例に対する適応薬として取り入れられた。

なお, 原因疾患が虚血性心疾患の場合は, 主訴が労 作時息切れのみで典型的な胸痛を訴えないことが時に みられ、その場合、BNP/NT-proBNPの上昇も認めず、安静時心エコー法にも異常が認められないことがあるため、心筋虚血の病変の確認は冠動脈 CT 検査などに頼らなければならない。終わりに、心不全による再入院から患者を守るためには、外来診療における細心な治療に加えて、多職種チームとの連携を適切に行い、また患者の自己管理とその指導を行うことが肝要である。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

オピニオン

海外療養費制度

伊東重光*

海外滞在中に傷病に罹患し、現地で医療を受けて、 医療機関への支払いが必要になることがある。健康保 険は指定された保険医療機関で、登録された保険医に よる診療が原則であるが、海外滞在中には望むべくも ない事情を考慮して、国内での保険診療に準ずる医療 費を償還する制度である。この場合、外国の医療機関 に支払った医療費が支弁されるのではなく、国内で医 療を受けた場合に負担すべき医療費が支弁される。米 国のように医療費が極端に高い国で医療を受けると、 エコー検査だけで20万円以上、救急車の利用で10万 円以上を請求されることがあるため、予想外に少ない 金額しか償還されないことになる。

自由診療の場合は、支払能力のある患者には多額の 請求をする傾向があるため、請求額については医療機 関に十分確認することが重要とも言われ、可能な場合 は日本へ戻って医療を受けるほうがよいとさえ言われ る。

医療費が安い国で治療を受けた場合の償還は医療機関に支払った額となるが、応分の自己負担が求められるため、相当分が差し引かれて支払われる。なお、海外旅行者傷害保険や民間の医療保険に加入している場合も多いが、患者が支払った医療費のみが償還の対象であり、外貨のレートは支給決定日の額とされている。

この制度の対象疾患は健康保険の対象となっているものに限られるため、美容整形、インプラント、出産

などには適応されないし、治療目的で海外へ出かける場合も対象外とされ、異常分娩が予想されている出産も治療目的とみなされる(緊急帝王切開はやむを得ないと認められる)。

臓器移植の場合も、日本臓器移植ネットワーク登録 等の条件を満たす場合は認められるようになったが、 国内と海外の双方の治療経過の情報が求められる。

帰国することが前提であるため、出張・留学・旅行および赴任等、職務上あるいは緊急を要する渡航者が要件となっており、扶養者の場合は住民票があるかで判断されるが、1年以上の場合は送金状況等についてもチェックされる。

治療した医療機関の診療内容の明細書や領収書(原本)と、医療費の明細書を日本語に翻訳し、添付して申請することが求められ、必要に応じて治療した医療機関へ照会する場合があるため、その同意書も提出が求められるようになった。

健康保険の種類に応じて、市町村や保険協会支部の療養費担当窓口に申請するが、協会けんぽは神奈川支部がすべて担当しており、日本語への翻訳にも相談できる。なお申請には、海外で支払った日の翌日から2年の時効がある。

渡航前に国内で受けた治療歴のレセプトの突合や、パスポート・査証・航空券などで、渡航期間中に受けた 医療についてのチェック(必要に応じて海外の医療機 関へ照会)も行われ、疑問がある場合は厚生労働省へ の連絡や、警察への情報提供も求められている。この 制度は日本の住民票をもつ外国人にも適用されるが、

^{*} Shigemitsu Ito:元·愛知社会保険事務局指導医療官

不正請求が少なからずあるため、審査を厳しくするよう 通達されている。

某国での海外療養費請求に添付された医療機関からの書類に記載されている薬剤名や治療内容が不自然であることから書類の信憑性に疑いがもたれ、同国出身の医師(留学生)に意見を求めたところ、虚偽であるとの証言を得た例がある。

格安航空会社ができたこともあって、海外旅行の機

会も増えた。海外で疾病に罹患して治療を受けた話を聞くことも多くなっているが、海外旅行者傷害保険に加入することが多いためか、海外療養費制度は意外に知られていないようであるので、近年の改正点を含め紹介した。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

オピニオン

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は 医学ジャーナルの世界をどう変えているか

直 江 知 樹*

世界的なパンデミックによって, 国際的な医学誌の世界に大きな変化が訪れている。危機克服に向けた情報共有という名の下, 研究者や出版社によるスピード競争が, 医学論文のオープンアクセス(OA)化やプレプリント公開を後押ししている。しかし, これは論文そのもの, 引いては研究の質の低下といった問題にも直面している。

まず注目したいのは、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)に関する学術論文の多さである。文献検 索サイトPubMedで、タイトルあるいは要旨に "COVID-19"を含む論文(以下, COVID-19 関連論文と 略す)を検索すると、2020年10月時点で5.6万件もの 論文が出てくる。有力医学誌でも COVID-19 関連論文 は多く、この 10 カ月間(2020 年 1~10 月)で、NEIM、 Lancet, JAMA, Ann Int Med の それぞれ15.1%, 25.4%, 41.1%, 17.4%を占める。基礎系の雑誌(Nature, Cell, Science)では、特にCellでの掲載率が高い(11.5%)。 ちなみに、"influenza"をキーワードとした場合、ヒッ トする論文は13万件であり、最近1年当たりでは数 千件であった。さらに、COVID-19に関する論文出版 の迅速さも際立っている。通常、英文医学誌に原著論 文を投稿すると、査読、修正、採択という過程を経て 出版されるが、この間が順調に進んだとしても5~6 カ月を要する。ところが COVID-19 の原因ウイルスが

同定されたという論文(NEJM 2020; 382:727)は,投稿されるや1カ月以内に採択され,同時にWeb上で公開された。

COVID-19 関連論文は OA 化されていることにも触 れたい。これまでも、論文が掲載される際にOAと するかどうかを著者が選べるようにしている学術誌は あった。購読料に加えて、一部の論文で掲載料も徴収 する、いわゆる"ハイブリッド型"雑誌である。しかし 今回は、出版社の判断で OA となっている。話は逸 れるが、雑誌のすべての掲載論文を OA としたオー プンアクセスジャーナル(OAJ)も増えている。医学関 係では PLoS One (2006年創刊) が最初で、OAI はそ の後急増した。2018年に、論文投稿料を徴収するが 適切な査読を行わない、いわゆる"ハゲタカジャーナ ル"が存在することが報じられ、社会問題となった。 さらに、OAJ は著者に相当の掲載料(たとえば Nature の姉妹誌 Nature Communications では \$5,380) が求め られる。とはいえ、広く読んでもらえ引用されやすく、 採択率も高いという利点を有するため、OA あるいは OAJが出版の主流となりそうである。

COVID-19 関連論文にこのような例外的措置が取られている理由は、シュプリンガー、エルゼビアなど大手の出版社や世界的な研究機関・学会が、公衆衛生上の緊急事態におけるデータ共有に関し合意しているためである。その内容は以下のとおりである。

1)アウトブレイクに関連するすべての査読済み研究出版物は、ただちに OA 可能とする、と同時に WHO と共有する。

^{*} Tomoki Naoe:国立病院機構名古屋医療センター/「現代医学」 編集委員長

ж. д		A WANTED
国名	2011~2020年(本)	うち COVID-19 関連 (本)
米国	6,012	128
イギリス	3,959	137
カナダ	2,006	34
オーストラリア	1,670	39
ドイツ	1,609	58
フランス	1,521	31
イタリア	1,133	43
中国	966	97
イスラエル	652	16
スペイン	639	22
スウェーデン	612	13
日本	597	25
インド	546	11

表 1 国・地域別 NEJM, Lancet, JAMA への論文数(PubMed)

国名	2011~2020年(本)	うち COVID-19 関連 (本)
デンマーク	525	12
南アフリカ	445	18
ブラジル	439	19
ニュージーランド	355	7
ノルウェー	308	7
韓国	278	8
アイルランド	241	1
ポーランド	236	2
メキシコ	231	5
シンガポール	230	24
オーストリア	227	2
台湾	195	4

- 2) ジャーナルの発行前あるいは査読前の投稿原稿の早期共有を奨励し、基礎となるデータへのアクセスに関する明確なステートメントを出す。
- 3)研究者は、COVID-19 発生に関連する中間および最終の研究データを、データを収集するために使用されるプロトコルと共に、公衆衛生および研究コミュニティや WHO を含め、可能な限り迅速かつ広く共有する。
- 4)研究者は、以上によって共有されたデータまたはプレプリントを先取りしてはいけない。

ここで、上記4)に触れられているプレプリントについても説明したい。これは一般に出版される前の状態の原稿を意味するが、最近では査読前、さらには投稿前の原稿も指している。それを公開・共有するためのWebサイトをプレプリントサーバー (PS)と言う。もともと数学や物理の世界で、知見の共有や検証・フィードバックを受けるために普及していたようである。医学関係では、代表的なPSとしてmedRxiv(2019年6月オープン)が知られており、今回のパンデミックで一気に注目されることになった。2020年10月時点で、7,800件ものCOVID-19関連プレプリントが読めることは驚きという以外ない。では誰が何のために、medRxivを立ち上げたのか?medRxivは、bioRxiv(バイオアーカイヴと呼ぶ)を運営するコールド・スプリング・ハーバー研究所と医学系雑誌出版社BMJ、米国

イェール大学の3機関共同運営で、Facebookの創始者であるザッカーバーグとその妻・チャンが事実上の資金提供を行っている。粗製乱造の論文が出回ることを危惧する向きもあるが、剽窃ではないことや、倫理審査を受けていることなどはチェックしてあるとのことである。この動きを、大手出版社による寡占状態への挑戦と見てもよいのだろう。2020年になると、大手出版社は査読中のプレプリントを自社のPSで公開するという手に出ている。

2020年6月, COVID-19に関するNEJMやLancet の論文が撤回されるというニュースが伝わった。これ らの研究には、医療機関のカルテデータの抽出・分析 を請け負う会社が重要な役割を果たしていたのである が、解析データの信頼性に疑義が生じたため、撤回さ れたと報じられている。上記2)でも触れられているが、 医学誌編集者の国際委員会(ICMIE)は、介入臨床試験 データは匿名化された後に共有されることが望ましい と考えており、2019年以降にスタートする臨床試験 を ICMJE ジャーナルに投稿する際には、データ共有 ステートメントを含めることとしている。すなわち. 個々の匿名化データを共有できるか、もしも共有する 場合、どのような条件で、いつからデータの閲覧を許 可するかなどを記すこととしている。これまでも一流 誌では研究計画書などを求める傾向にあったが. ICMJE の決定はこの先を行くものである。

以上、COVID-19の医学ジャーナルへの影響を概説したが、気になるのは日本の存在である。日本からの医学論文発信が振るわないと言われて久しい。2011~2020年のNEJM、Lancet、JAMAへの論文数で見ると、日本は世界第12位に甘んじている(PubMed、2020年10月)。ではCOVID-19に関する国・地域別論文・記事数はどうであろうか。表1で見るとおり、日本は健闘しているのかもしれないが、ダイヤモンド・プリンセス号での経験やクラスター対策など、もっと発信できたのではないかと思わないでもない。COVID-19に限った話ではないが、①まず多施設における実態を把握できる連携とデータベース、②臨床情報に加えて、臨床検体を集めてのコホート研究、③前向き試験での

探索や検証などは臨床研究の基礎であろう。国際共同研究を行い、オピニオンリーダーを作っていくことも発信力強化につながる。統計解析や数理モデルの専門家との連携が重要なことも、今回のパンデミックでよくわかった。現場の医師たちは臨床で大変だが、きちんとデータを集めて論文化する後方支援隊が重要である。さまざまなデータや解析は常にWeb上に溢れているが、論文としてまとめなければ後に残らないし、引用することもできないからである。

利 益 相 反

筆者は本論文について、開示すべき利益相反はありません。

現代医学編集委員会

委員長兼編集責任者 直 江 知 樹

顧問

伊東 重光 中川 喬市

副委員長兼編集者

稲 垣 宏 佐 藤 寿 一 杉 浦 一 充

関 戸 好 孝 中 村 二 郎

委員

安 雄 稲 福 繁 齌 藤 伸 治 杉 公 也 豊 英 明 仁 田 和 菱 田 仁 士 平 野 耕 治 正 若 山 内 信 林 俊 彦

担 当 副 会 長 杉 田 洋 一

担 当 理 事

小 寺 泰 弘 大 輪 芳 裕

令和 2 年 12 月 11 日 発行 愛知県名古屋市中区栄 4 丁目 14 番 28 号 公益社団法人 愛知県医師会

発行者 柵 木 充 明

東京都千代田区神田神保町2丁目14番地朝日神保町プラザ

制作 合同会社 クリニコ出版