

現代醫學

Vol. 68 No. 1

—座談会—

- 1 新型コロナウイルスワクチンの現状と課題：木村 宏ほか

—特集：ゲノム医療—

- 15 特集序文：倉橋 浩樹
 17 がんゲノム医療アップデート：井本 逸勢
 22 生活習慣病の遺伝因子群とポリジェニックリスクスコア：尾崎 浩一
 28 遺伝性神経変性疾患のゲノム医療：佐橋 健太郎ほか
 36 未診断の小児希少疾患の網羅的遺伝子診断：齋藤 伸治
 41 出生前・着床前診断の進歩と問題点：倉橋 浩樹

—臨床トピックス—

- 48 胸椎後縦靭帯骨化症の疫学・診断と手術治療の進歩：安藤 圭ほか
 53 胆管がんの現状と展望：江畑 智希
 60 両側前庭障害に対する新規治療の開発：岩崎 真一
 65 パーキンソン病とリハビリテーション：植木 美乃
 69 難治がんに挑む—再発食道がんに対する光線力学療法—：片岡 洋望ほか
 74 *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療の新たな展開：中村 敦
 82 筋萎縮性側索硬化症の認知・行動・意味記憶障害の特徴と神経回路障害基盤：渡辺 宏久
 87 B細胞リンパ腫の分子病態と標的治療の進歩：富田 章裕
 92 腰部脊柱管狭窄症と健康寿命：藤田 順之
 98 膵がん診療の現状：廣岡 芳樹
 106 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 関連腎障害：坪井 直毅ほか
 111 気道平滑筋の収縮機序と喘息および COPD 治療における気管支拡張薬の役割：伊藤 理
 117 PSA 検診の意義：佐々直人

—病理の現場から—

- 123 ラブドイド形質を伴う肉腫型悪性中皮腫の一部検例：陸 美穂ほか

—グラフ—

- 129 胸部画像の読み方 (1)：坂 英雄
 133 紅斑を呈する疾患：満間 照之
 138 ECG の読み方 (1) 自動診断の利点と欠点、および予後の推定：渡邊 英一

新型コロナウイルスワクチン開発は新しい物語となるか

がんゲノム医療の現状と課題

角膜移植術進化論

我が国の新型コロナウイルス感染症の入院患者数は欧米に較べて非常に多い

GENDAI-IGAKU

(The Current Medicine)

Vol. 68 No. 1

June 2021

CONTENTS

—SYMPOSIUM—

- 1 Current Status and Issues of COVID-19 Vaccine : H. Kimura et al.

—SPECIAL FEATURES : GENOME MEDICINE—

- 15 Introduction : H. Kurahashi
 17 Current Status of a Nation-Wide Precision Oncology in Japan : I. Imoto
 22 Genetics and Polygenic Risk Score in Common Diseases : K. Ozaki
 28 Gene Therapy for Hereditary Neurodegenerative Diseases : K. Sahashi et al.
 36 Next Generation Sequencing for Rare and Undiagnosed Diseases of Children : S. Saito
 41 Progress and Problems with the Clinical Practice of Prenatal and Preimplantation Genetic Testing : H. Kurahashi

—CLINICAL TOPICS—

- 48 Etiology, Diagnosis, and Surgical Treatment of Thoracic Ossification of Posterior Longitudinal Ligament : K. Ando et al.
 53 Current Status and Future Perspective in Cholangiocarcinoma : T. Ebata
 60 Development of New Treatments for Bilateral Vestibulopathy : S. Iwasaki
 65 Parkinson's Disease and Rehabilitation : Y. Ueki
 69 Challenge to an Intractable Cancer : Photodynamic Therapy for Recurrent Esophageal Cancer : H. Kataoka et al.
 74 New Strategy for the Diagnosis, Treatment, and Management of *Clostridioides (Clostridium) Difficile* Infection : A. Nakamura
 82 Characteristics of Cognitive, Behavioral, and Semantic Memory Deficits in Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Basis of Brain Network Involvement : H. Watanabe
 87 Molecular Pathogenesis and Progress in Molecular Targeting Therapeutics in B-cell Lymphoma : A. Tomita
 92 Involvement of Lumbar Spinal Canal Stenosis in Healthy Life Expectancy : N. Fujita
 98 Current Status of Pancreatic Cancer Treatment : Y. Hirooka
 106 COVID-19-associated Kidney Involvement : N. Tsuboi et al.
 111 Mechanisms of Airway Smooth Muscle Contraction and a Role of Bronchodilators in Treatment of Asthma and COPD : S. Ito
 117 The Significance of PSA Screening : N. Sasa

—FROM PATHOLOGY PRACTICE—

- 123 Malignant Sarcomatoid Mesothelioma with Rhabdoid Features : A Case Report with Autopsy : M. Riku et al.

—GRAPHS—

- 129 How to Interpret Chest Image (1) : H. Saka
 133 Diseases that Present with Erythema : T. Mitsuma
 138 How to Read ECG (1) Pitfall and Benefit of Automated Diagnosis, and Prediction of Mortality : E. Watanabe

Web 座談会 (2021 年 4 月開催)**新型コロナウイルスワクチンの現状と課題**

【司会】木村 宏*
【出席者】竹田 誠**
 中村 敦†

野田正治# 森島恒雄##
吉川哲史†† (発言順)

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

4 月 15 日の時点で、COVID-19 陽性者数は関西を中心に急激に増えており、第 4 波に突入したのではないかと危惧されています。一方、欧米に遅れながらも、2 月末よりワクチン接種が導入されました。当初は医療従事者限定、4 月 12 日からは 65 歳以上の高齢者を対象とし、その接種が開始されています。

本日は、COVID-19 ワクチンの有効性、安全性から、接種開始に伴う医療現場の状況、今後の課題について、先生方のご意見をうかがいます。

I. ワクチンの有効性、安全性、副反応

1. ファイザー社製のワクチンの有効性

木村 まず、現在本邦で唯一承認・使用されているファイザー社製のワクチンに関して、そのコンセプト・有効性について、竹田先生におうかがいします。先生のご所属されている国立感染症研究所ウイルス第三部は、新型コロナウイルスを含む

呼吸器ワクチンの担当部署でもあり、その承認・検定にも深く関わっておられます。

竹田 ファイザー社製のワクチンは、mRNA を内包した脂質ナノ粒子タイプの新しいワクチンです。SARS-CoV-2 のスパイクをコードした mRNA が用いられており、脂質ナノ粒子と共に細胞内に取り込まれる仕組みになっています。

投与法は筋肉注射です。ワクチンは筋肉組織の細胞や抗原提示細胞に取り込まれ、mRNA から細胞内でスパイクタンパクが合成されます。翻訳後に適切な分解過程を経て、スパイクタンパクの断片(ペプチド)が所属リンパ節のリンパ球(T 細胞や B 細胞)に提示されて、細胞性免疫と液性免疫の両方が誘導されるように設計されています。これは従来のワクチンにはない免疫の誘導方法です。

ファイザー社が実施した、ワクチン接種群、プラセボ接種群、それぞれ約 2 万 2 千人を比較した第 III 相臨床試験において、約 95% の発症予防効

* Hiroshi Kimura :

名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

** Makoto Takeda : 国立感染症研究所ウイルス第三部

Masaharu Noda : 愛知県医師会

Tsuneo Morishima : 愛知医科大学

† Atsushi Nakamura :

名古屋市立大学医学研究科臨床感染制御学分野

†† Tetsushi Yoshikawa : 藤田医科大学小児科学



木村 宏氏

果が認められています(4カ月弱の観察期間で、プラセボ接種群で162名の発症に対して、ワクチン接種群で8名の発症)。

木村 このファイザー社製のワクチンは、本邦でも小規模な臨床試験が行われました。竹田先生、これは変異ウイルスを含め、本邦で流行しているSARS-CoV-2ウイルスに対しても有効と考えてよろしいでしょうか？

竹田 主な変異ウイルス、B.1.1.7(英国型)、B.1.351(南アフリカ型)、P1(ブラジル型)についてお話しします。

話題になっている重要な変異として、スパイクタンパクの受容体結合部位(Receptor Binding Domain: RBD)のN501YとE484Kがあります。N501YはB.1.1.7、B.1.351、P1のすべてに、B.1.351とP1はN501Yに加えてE484Kをもっています。

N501Yの変異だけでは、ファイザー社製ワクチンによって得られた免疫(液性免疫: 中和抗体)の効果は、低下しないか、少ししか影響がないと考えられています。N501Yの問題は、ワクチン効果の低下よりも、受容体(ヒトのアンジオテンシン変換酵素2: ACE2)への結合力が強くなり、おそらくそれが一因となって基本的なヒトへの感染力や伝播力が上昇していることです。

一方、E484Kの場合、ファイザー社製を含むワクチンの効果が低下すると考えられます(抗原性が少し変化することにより、ワクチンで得られた液性免疫による中和性が低くなるため)。ただし、この効果の低下が臨床的に大きな影響を及ぼすか否かはまだ明確な評価はないと思います。E484KはN501Yと異なり、伝播力への影響は稀です。

そのため今後、大多数の国民へのワクチン接種を終えた国や地域で、E484Kをもったウイルスの割合が増えるか否か、またワクチン接種者の感染が起こったときに、E484Kをもったウイルスのケースが多いか否かの調査が重要になると思います。

ワクチンは開発前の期待を上回る高い効果を持ち、また懸念されていたワクチンによる疾患増強の例は、少なくとも現段階では顕在化していません。ここまで見てきた限り、高く評価できます。

これからワクチン接種が広く行きわたった際、ウイルスがさらなる変異(大きな抗原性変化)を見せるのか、あるいは変異に対する限界を見せるのか(ワクチンから十分にescapeできず、完全に下火になるのか)、大事な局面だと思います。

野田 変異ウイルスの感染力や伝播力が強くなっていることは理解できますが、重症化する患者が多くなっていることも、これで説明できますか？

全体の患者数が増加している以上の割合で、重症化した患者がいる印象です。これは重症化する別の機序が働いていると考えたほうがよいのでしょうか？

竹田 著名な国際学術誌の報告では、B.1.1.7(現在、大阪など本邦でも流行が拡大している変異ウイルス)について、「重症化する」というものと、「重症化する傾向はない」というものがあります。しかし最近の大阪府の調査によると、変異ウイルス感染者においては従来のウイルスと比較すると、若者の割合が多く、また重症化に至るまでの日数が短いことがわかります。

変異ウイルスについては、受容体(ヒトACE2)への結合力が上がり、そのため感染力や伝播力が上がっていると言われています。これは新しいウイルスがヒトへ適応する中での自然な流れとも言えます。そしてPCR検査などの結果から、変異ウイルスは患者から検出されるウイルス量が多いことも知られています。

ウイルスは細菌などと違って毒素などをもたないため、どの臓器や組織で、どれだけの量のウイルスが増えるかが、病原性を決める大きな要因となります。そして多くの場合、ウイルスが感染し



竹田 誠氏

た細胞は傷んだり壊れたりします。

つまり単純に感染力, そして結果として増殖力(増えるスピード)が増したため, 組織の障害, そして免疫反応も強くなり, 重症化率が上がったと考えられます。

しかし COVID-19 の場合, 同じ感染者でも, ウイルス量に大きな差がないのに, 無症状者もいれば, 軽症, 中等症, 死亡する方までいます。この違いが何によるのかを究明しなければ, 仮に変異ウイルスで重症化傾向があってもその理由ははっきりしないと考えます。変異ウイルスと従来のウイルスでは重症度において劇的な違いはない一方で, 患者ごとの差は非常に大きいので, 原因究明や証明については, 非常に難しいと思います。

いまのところ, 変異ウイルス(B.1.1.7)が受容体(ヒト ACE2)への結合能力アップ以外の性質の変化をもっているとは言われていません。

木村 竹田先生, 変異ウイルスに関する情報をありがとうございます。現在, 関西を中心に増えている N501Y 変異をもった B.1.1.7 は, 受容体への結合性が増したため伝播力が増え, 若年者での流行や, 早期の重症化も懸念されるということですね。一方, 英国型のウイルスに対しても, ファイザー社製のワクチンは一定の有効性が保たれていることも理解できました。

2. ファイザー社製のワクチンの安全性, 副反応

木村 ファイザー社製のワクチンの安全性についてはいかがでしょうか?

従来にはない“mRNA を内包した脂質ナノ粒子タイプのワクチン”ということで, 未知の副反応, 特にワクチンの成分に対してのアレルギーも懸念されていますが。

森島 4 月 9 日に開催・公表された第 55 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の資料(表 1)を参考に話を進めます。これは現在, 接種が進んでいるファイザー社製 mRNA ワクチンが対象になります。

まずアナフィラキシーです。2021 年 2 月 17 日から 4 月 4 日までの期間で, 報告件数は 350 件 / 1,096,698 回接種, すなわち 100 万回接種当たり



野田 正治 氏

319 件になります(350 件中, 初回接種時に 335 件)。報告症例の中でアナフィラキシーのブライトン分類 1 ~ 3 に該当するのは 79 件, 100 万回接種当たり 72 件でした。年齢は 20 歳代が 15 件, 30 歳代が 20 件, 40 歳代が 28 件, 50 歳代が 13 件, 60 歳代が 3 件で, 女性は 71 件でした。これは, すでに報告されている米国の MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) の 11.1 件, ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 諮問委員会(CDC: 米国疾病予防管理センター) 4.7 件 / 100 万回接種に比べて高頻度でした(対象は臨床試験参加者など)。一方, 医療従事者を対象に実施されたワクチン接種(ボストンの大学病院)では同 247 件と, 本邦と同様に高頻度でした。

この差は, ①接種対象の医療従事者の年齢, 性差など(比較的若年成人層で女性が多い)が影響している可能性, ②アナフィラキシーについて医学的知識があり, 報告しやすいこと, ③後述のポリエチレングリコールなど含有成分に医療行為の中で曝露される機会があるなど, 種々の要因が関連していると思います。

現在, 高齢者へのワクチン接種も少しずつ進んでいます, アナフィラキシーの頻度が高いとの緊急報告はまだありません(4 月 20 日時点)。なぜアナフィラキシーの報告がファイザー社製の mRNA ワクチンで多いのかについては不明ですが, 一部では, ワクチンの成分に含まれるポリエチレングリコールの感作が疑われています。ポリエチレングリコールは, 化粧品の乳化剤, 緩下剤(マクロゴール), 抗菌薬の錠剤, PEG インターフェロン, 医療用手袋など, 広く日常で用いられてい

表1 プライトン分類レベル1~3の年齢別性別報告件数(令和3年2月17日~4月4日)

年齢	報告件数	性別	
		男性	女性
0~9歳	0件	0件	0件
10~19歳	0件	0件	0件
20~29歳	15件	6件	9件
30~39歳	20件	2件	18件
40~49歳	28件	0件	28件
50~59歳	13件	0件	13件
60~69歳	3件	0件	3件
70~79歳	0件	0件	0件
80歳以上	0件	0件	0件
合計	79件	8件	71件

ファイザー社製ワクチンのアナフィラキシー報告件数を示す。

(第55回厚生科学案議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の資料より引用)

ます。特異的IgE測定やプリック法などの検査では診断が難しいとされ、接種前の感作の有無の診断法は確立していません。

化粧品の乳化剤中の本成分が原因であれば、10年ほど前に起きた「茶のしずく」による皮膚感作型のアレルギー反応が思い出されます。すなわち、化粧石鹼「茶のしずく」に含まれる加水分解小麦、グルパール19Sにより皮膚での感作が成立しました。小麦食品の経口摂取で2,000人以上にアナフィラキシー様症状が発症したこの一件は、臨床アレルギー学史上、重要な出来事となりました。

一般接種を控えたいま、リスク因子の解明が急がれています。アナフィラキシーは症状こそ重篤ですが、現場での適切な処置と、重症例への後方病院が確保されていれば対応は可能だと思います。

同資料では、6例の死亡(26~69歳、女性4人、男性2人)も報告されています。女性4人の死因は脳出血・くも膜下出血でした。今後も注意深い検討が必要と思われます(米国では頻度に差はなかったとされます)。

高齢者への接種、特に集団接種にあたっては、健康状態のチェックが課題になると思います。接種後、会場での観察時間中に突然体調不良(必ず

しもアナフィラキシーが原因とは限らない)になった高齢者への対応は、今後、接種人数が増えたとき、大きな問題になる可能性があります。

吉川 mRNAを包んでいるlipid nanoparticleの成分がアナフィラキシーショックを引き起こす抗原だとすると、今後、変異ウイルスに対応してmRNAを改変したワクチンの追加接種をくり返すたびに、アレルゲン刺激を反復することになります。すると感作が進み、アナフィラキシーショックを起こす頻度が上昇しないでしょうか？

森島 まったく同感です。ただ、mRNAワクチンの対象が広がる段階で、たとえば接種の1日前から少量のプレドニゾロンを服用するといった予



森島 恒雄氏

表2 プライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義

レベル	基準	
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状	
レベル 1	1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のメジャー循環器症状(または / および1つ以上のメジャー呼吸器症状)	
レベル 2	2-1	1つ以上のメジャー循環器症状および1つ以上のメジャー呼吸器症状
	2-2	1つ以上のメジャー循環器症状(または1つ以上のメジャー呼吸器症状)および1つ以上の異なる器官(循環器および呼吸器は除く)で1つ以上のマイナー症状
	2-3	1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のマイナー循環器症状(または / および1つ以上のマイナー呼吸器症状)
レベル 3	1つ以上のマイナー循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の異なる器官 / 分類から1つ以上のマイナー症状	
レベル 4	十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない	
レベル 5	アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)	

アナフィラキシーの診断必須条件として、① 突発性の発症、② 徴候および症状の急速な進行、③ 2つ以上の多臓器の症状があげられている。該当する症状の組み合わせ(表3)で、カテゴリー分類する。レベル3では診断特異性は低くなるが、レベル1~3をアナフィラキシーと定義する。

(プライトン分類におけるアナフィラキシーの分類評価: 薬剤疫学 Jpn J Pharmacoevidemiol 202 Dec 2015 : 57 より引用)

表3 ファイザー社製ワクチン接種時の一般的な副反応

臓器	メジャー症状	マイナー症状
皮膚 / 粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫 (遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性掻痒感	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性掻痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血 <input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹
循環器症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の3つ以上) ・頻脈 ・毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・中枢性脈拍微弱 ・意識レベル低下もしくは意識消失	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少(以下の2つ以上) ・頻脈 ・血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い) ・意識レベルの低下
呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴(気管支痙攣) <input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹(口唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫(以下の2つ以上) ・頻呼吸 ・補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋など) ・陥没呼吸 ・チアノーゼ ・喉音発生	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ、鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状	—	<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査	—	<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

アナフィラキシー発症者の概要と、プライトン分類を示す。

(プライトン分類におけるアナフィラキシーの分類評価: 薬剤疫学 Jpn J Pharmacoevidemiol 202 Dec 2015 : 57 より引用)

防方法が考えられるのではないのでしょうか？

木村 森島先生，ファイザー社製のワクチンの安全性に関する詳細な情報をありがとうございます。女性にアナフィラキシーが多いのは，やはり化粧品に含まれるポリエチレングリコールに感作されているからでしょうね。

森島 次に接種時の一般的な局所反応・全身反応など副反応について，公開されている副反応に関する審議会の資料を掲示します(表2, 3)。これはアナフィラキシー発症者の概要と，ブライトン分類についてです。ファイザー社から提供された一般的な副反応についての資料も掲示します(図1, 2)。

その後の国内のワクチン副反応も頻度はやや高いものの，ほぼ同様の傾向です。特徴として，①高齢者より若年成人のほうが局所・全身反応が強



中村 敦氏

い，②1回目の接種より2回目の接種のほうが症状が強などがあげられます。医療従事者への接種においても，2回目の接種後に体調不良(発熱，頭痛，倦怠感など)を訴え，休む人が多かったようです。

愛知県における変異ウイルスについて補足しま

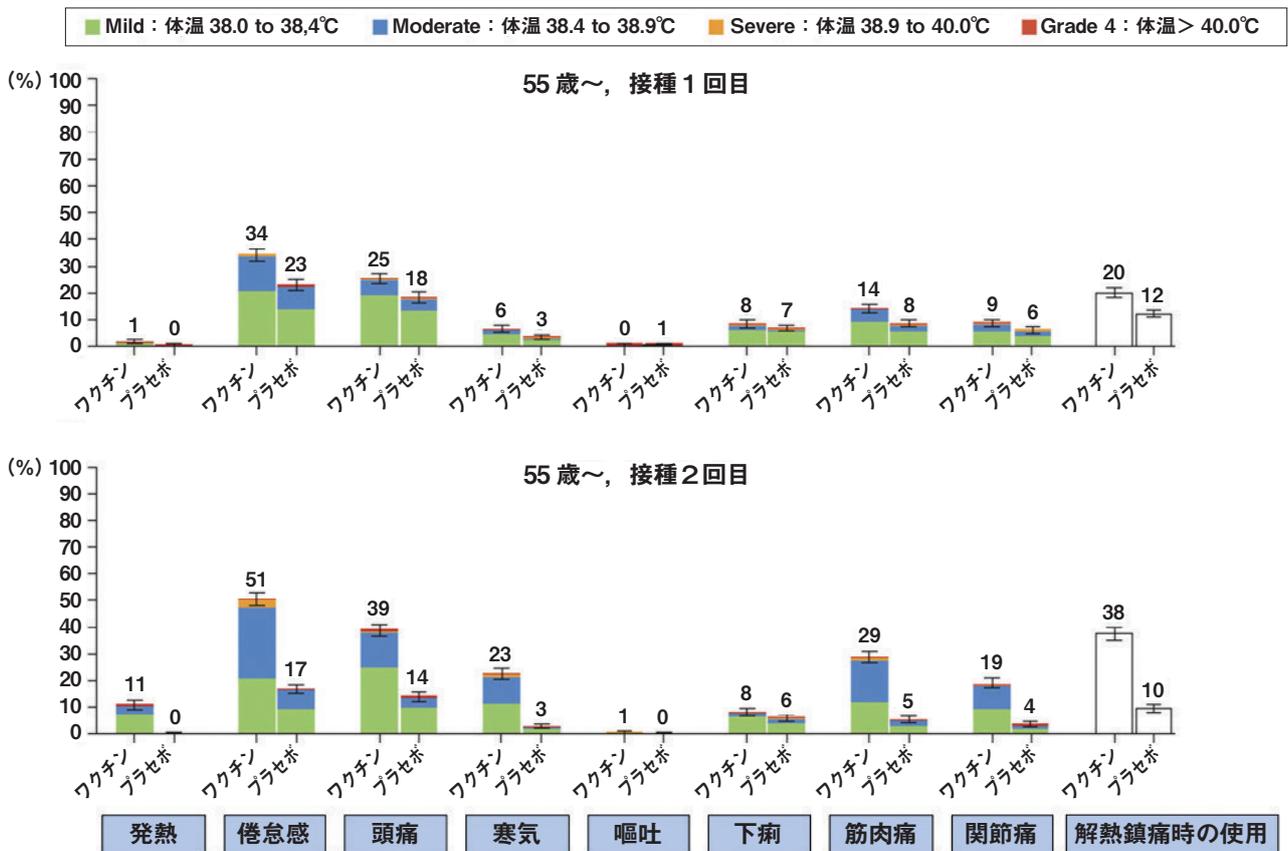


図1 ファイザーの mRNA ワクチンの有害事象発現状況①
全身性の反応(55歳以上の対象者における1回目接種と2回目接種ごとの比較)を示す。

(ファイザー社資料より引用)

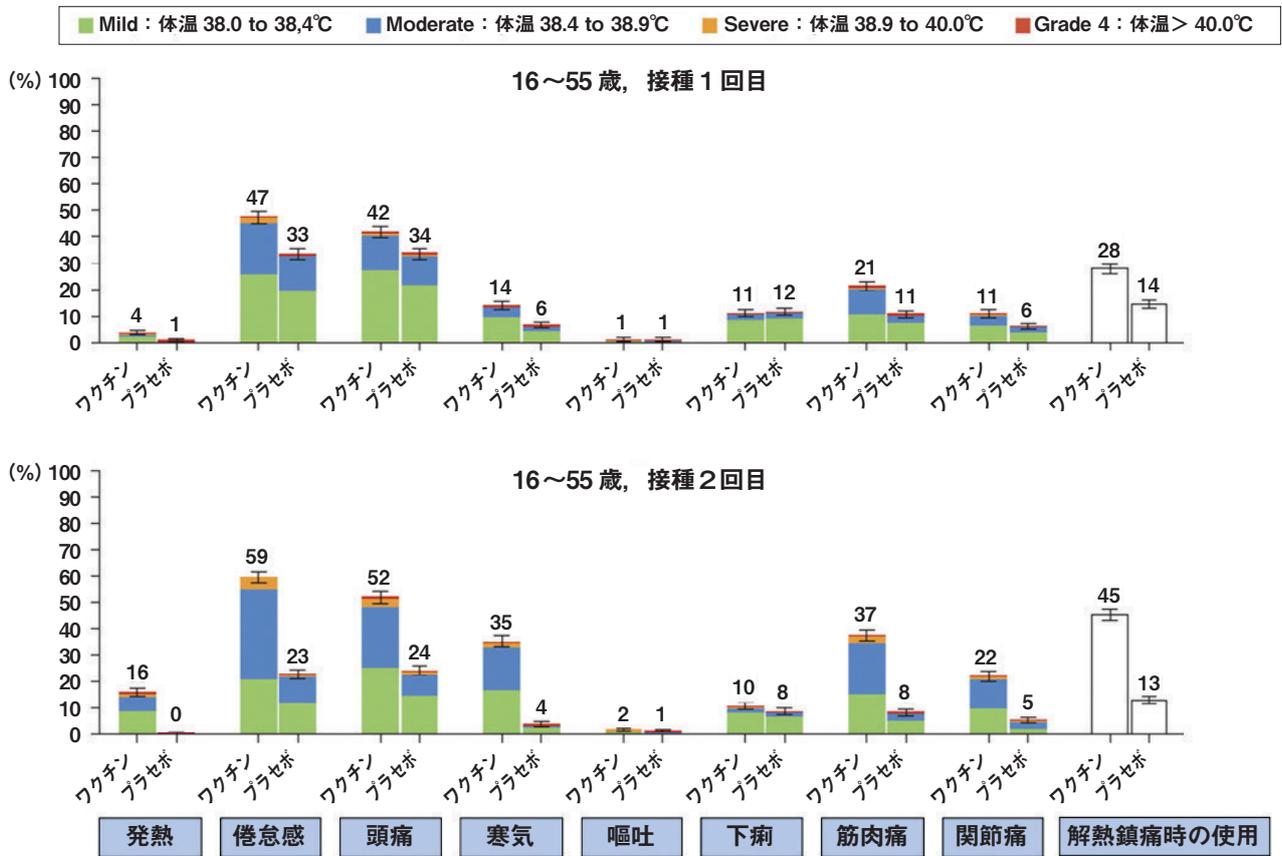


図2 ファイザーの mRNA ワクチンの有害事象発現状況②

全身性の反応(16~55 歳の対象者における 1 回目接種と 2 回目接種ごとの比較)を示す。

(ファイザー社資料より引用)

す。4 月の愛知県の公表データによれば、4 月中旬の変異ウイルス(英国型)の割合は約 50% となり、5 月の大型連休明けには大半を占めると予測されています。2 月以降の大阪 / 神戸における英国型変異ウイルスの増加と、それに伴う感染患者数 / 重症者数の急増と同様の状況が、愛知県でも起こると危惧されています。

ワクチンの効果について、臨床の側から補足します(図3)。メディアでも誤った説明を頻発されているのが発症阻止効果です。ファイザー社製のワクチンで 95%、モデルナ社製のワクチンで 94%、アストラゼネカ社製のワクチンで 70~90% と発表されている発症阻止効果は、この図3に示すようなものです。「接種すれば 95% 発症しない」とイコールではありません。しかし、驚異的な優れた効果であることは確実です。ワクチンの効果には、

- ① 感染を防ぐ
 - ② 感染はするが発症を防ぐ
 - ③ 発症はするが重症化を防ぐ
 - ④ 感染 / 発症 / 重症化を防げない
- と分けて考える必要があります。いままで②の発症予防効果が注目されていましたが、最近、



吉川 哲史 氏

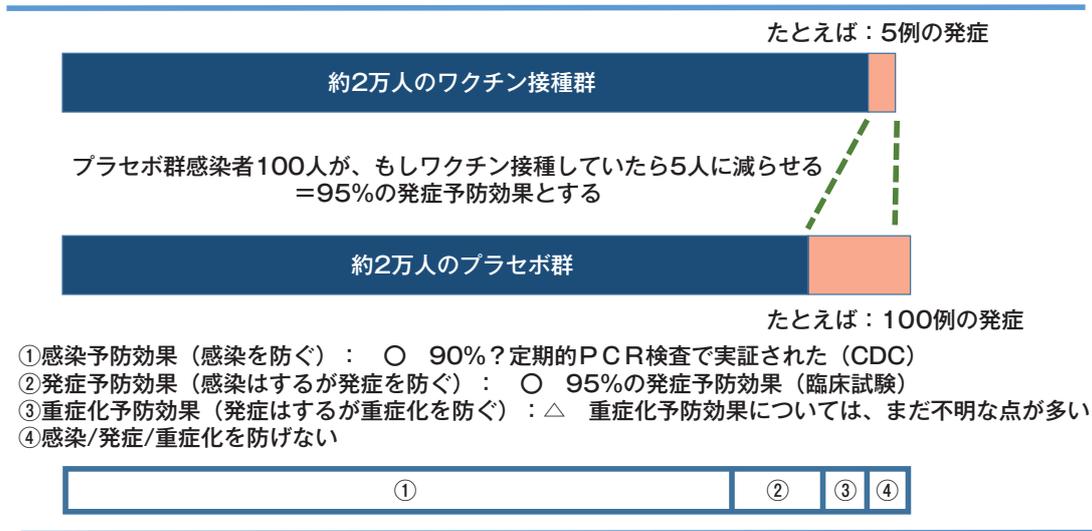


図3 ワクチンの95%の発症予防効果とは？

発症予防効果とは、プラセボ群の発症者がもしワクチンを接種していたら、何%発症を防げるかの数値である。また、ワクチンの予防効果を考えるとき、①感染自体を防ぐ、②感染はするが発症を防ぐ、③発症はするが重症化を防ぐ、④どの効果も示さないについて考えることが重要である。

(森島恒雄作成)

①の感染そのものを防ぐことが明らかになりました。イスラエルや米国などの研究では、mRNA ワクチン1回または2回接種後のPCR検査で、コントロールに比較して感染が75~90%減少し、感染した場合でもウイルス量は減少したと報告されています。これは「ワクチン接種者が不顕性感染しても、周囲にウイルスを感染させる可能性が低い」ことを示しています。

木村 森島先生、副反応に関する詳細な資料と、ワクチン効果のご説明をありがとうございます。ことに、ワクチンの効果の指標である発症阻止効果に関しては、メディアのみならず医療従事者のあいだでも理解が不十分だと思いますので、大変参考になります。

野田 ファイザー社製のワクチンは振動に弱いので壊れやすいからと理解していますが、実際はどうなのでしょう？

竹田 ファイザー社製のワクチンが振動に弱いということではなく、融解後の振動に対しての品質への影響については確認されていないということだと思います。

接種会場まで-80℃の凍結状態で輸送できれば

そのような議論も必要ないところですが、全国各所への輸送においてそれは困難です。そこで、融解した後に車で揺すられたらどうなるのかということが問題になったのだと思います。

有効性、安全性の試験までは実施できないと思いますが、少なくとも物理化学的に評価できる品質においては、通常の輸送条件では特に影響がないことを、国立医薬品食品衛生研究所の先生方が確認されていると思います。

3. 承認中のワクチン(アストラゼネカ)の有効性・安全性

木村 一方、アストラゼネカ社製のワクチンは血栓が懸念され、ワクチンの安全性に関してハードルが高い本邦においては、承認は難しいかもしれませんね。

森島 本邦未承認のアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンについて、イギリス政府は4月4日、同社ワクチンで79人に副反応と思われる血栓症がみられ、うち19人が死亡、血栓症発症頻度は接種者100万人当たり4人と報告しました。欧州医薬品庁もほぼ同様の頻度での発症を3

月に示しています。患者は若年女性が多く、脳静脈血栓症がみられ、比較的稀な年齢層での発症であることから、ワクチンとの因果関係が各国で調査されています。現在、デンマークでは接種中止、ドイツ・イタリア・スペイン・フランス・ベルギーなどでは年齢制限を設けて対応している状況です。

今後の本邦における承認審査に慎重さが求められる段階です。

(註)5月21日、アストラゼネカ社およびモデルナ社のワクチンが、厚生労働省により承認された。しかし、アストラゼネカ社のワクチンは、現時点では予防接種法の対象にせず、当面、公的な接種には使わない方針が示された。

II. 接種の課題について

1. 現時点での接種状況・問題点

木村 さて、愛知県においてもまず医療従事者に対してファイザー社製のワクチン接種が始まり、その後、対象は高齢者へ広がりました。当初は名古屋医療センター等、厚生労働省管轄の病院で開始されましたが、その後、大学病院等にも接種施設が拡大されました。中村先生、これまでの名古屋市立大学における接種状況をお願いします。

中村 現在、当院では病院職員の医療従事者へのワクチン接種が進行中です。第一弾で供給されたワクチンは希望接種者数の1/3以下の分量でしたので、まず新型コロナウイルス感染症診療を中心に担っている診療科医師、病棟看護師、検査技師などを対象に優先的に接種を開始し、2回の接種が完了しています。

第二弾の供給を受け、4月16日現在、その他の職員への1回目の接種が始まっています。第二弾の2回接種の後に第三弾のワクチンが供給され次第、契約職員および4月の新規採用職員、医学部・看護学部・薬学部の病院実習生を対象とした接種を予定しています。

これに加え、近隣の診療所、歯科診療所、救急隊、保健所、薬局、訪問看護ステーション等の2,200名を超える医療関係者に対するワクチン接種を愛知県から要請されており、その実施体制について検討しているところです。

これらの実施・検討の過程で、ワクチン自体、接種対象者、接種現場、接種体制のそれぞれに関する検討課題が見えてきました。

木村 接種対象者、接種現場、接種体制に関してどのような検討課題が見られたのでしょうか？

(1) 接種対象者に関する課題

中村 接種対象者については、アレルギー歴のある方や妊娠中の方々から接種の可否に関する不安、問い合わせが寄せられました。診療を受けている方については主治医に確認していただき、原則としてご自身で判断していただくざるを得ない状況でした。現場での問診でアレルギー歴のある方には、その旨を表示したプレートを渡してアレルギー歴のない方々より長い観察時間をとりました。現段階までは特段の問題は発生しておらず、これまでの経過を見て、当初接種を逡巡していた方々が改めて接種を希望するケースもみられます。

別項で触れられている副反応、特に発熱をきたした場合の出勤・就業停止により業務の遂行が制限されることを懸念し、対応を検討しました。他施設の中にはあらかじめ解熱鎮痛剤を配布し、有熱時に服用していただく方策をとっているところもありました。当院では、厳密には診療行為のない投薬は許容されない点、自己判断で服用した場合の副作用発現の観点などから、薬剤の配布は行いませんでした。そして発熱時には市販薬などの手持ちの解熱鎮痛剤を服用、経過が思わしくない場合に受診(受診費用を減免)を勧奨しました。これまでの受診者数は1名のみです。

このような発熱等の症状で職務が遂行できない者が同一診療科・部署から一度に多数出て診療に支障をきたさないよう、接種日を短期ではなく長めに設定しました。また、診療科・部署の状況に応じて同日の接種者数が3~5名を超えないよう調整しました。

(2) 接種現場に関する課題

中村 接種会場は大ホール(300人収容)に設営し、密を避けるため、同時に100名以下となるよう被接種者を配分、問診→接種→観察の一方方向の動線

を作りました。他の会議や業務にも使用する会場なので、接種会場としての設営・撤収をくり返さなければならず、かなりの労力を要しました。接種の日程については、先述の理由から短期集中を避けると共に、変調をきたした職員への迅速・適切な対応ができるよう、平日日勤帯の時間帯で設定しました。

現場で一番問題となったのは、接種予定者が来場しないケースでした。当日の体調不良や緊急の診療行為など、やむを得ない理由であらかじめ連絡がある場合はまだよいのですが、なかには日にちや時間を間違えていたなどのケースもあり、ワクチンを無駄にしないための余計な苦労が少なからず生じました。この残余分については、翌日または翌々日に接種予定の職員を電話で呼び出して接種を行いました。接種業務が超過し苦情が出ることもありました。このような状態を避けるため、職員に注意喚起すると共に次の一手として、ワクチンの調整手順を見直しました。本来なら接種効率を上げるために接種時間前に解凍・溶解し注射器に充填したワクチンを準備するところを、解凍はしても溶解しないままのバイアルを何本か準備し、来場者の状況を見て現場で溶解・充填し接種するよう運用することで、残余分をほとんどなくすることができました。

(3) 接種体制に関する課題

中村 当院での集団接種業務には、全病院的に医師、看護師、薬剤師、事務職員が携わっています。接種対象が多い上に、重症・中等症の感染症患者の診療、院外のコロナ専用病院・病棟への人的派遣なども加わって、人員のやりくりが苦勞しています。また、多数の実務担当者が適切な業務を遂行するための教育・指導が必要です。今後さらに長期にわたって、外部へのワクチン接種要員の派遣が依頼されており、臨床現場に多大な負荷がかかってきます。地域医療機関等への職員の接種については、集団接種の予約システムを構築するか、個別接種、医療機関相互の接種などを調整するなどの体制作りに行政が指導力を発揮して、医療機関が接種に専念できるような状況を作っていた

けたらよかったです。

木村 ワクチン接種を始めて浮き彫りになった課題、そしてその課題に対処するいくつかの具体的な方法を提示していただき、ありがとうございます。これからワクチン接種を開始する施設にとっても参考になると思います。

2. 今後のスケジュールについて

木村 ところで、4月12日から65歳以上の高齢者への接種が開始され、政府は6月末までには高齢者への接種分を配布完了したいと発表しています。今後は、この世代への接種が中心となっていくでしょう。野田先生、愛知県医師会を中心とした、高齢者接種への取り組みの現状について、ご説明ください。

野田 まず、中村先生がご指摘された医療従事者向けの接種は、愛知県は医療関係者への接種に関しても連携型接種施設を公募しました。ところが、その結果きわめて多くの開業医が手を上げたため、県としてはワクチンの配分搬送について、スケジュールや被接種者をどの医療機関に指定するかの計画を立てることが困難になりました。そこで、例外はあるものの、ほとんどの病院を連携型接種施設に指定することとなりました。国が、医療従事者への接種は県、一般(高齢者を含む)への接種は各市町村で行うと決めたため、地域の実情に応じた接種体制が構築できなかったのだと考えています。

また、連携型接種施設となった病院でも約半数は自院の職員にのみ接種し、他の医療機関の従事者に対して行わないとしたため(精神科病院など困難な事情は理解できますが)、一部の接種医療機関に医療従事者の接種希望者が集中しました。

この背景には、当初想定した医療従事者への接種範囲が拡大し、すべての医療機関勤務者に対して接種することになったという事情もあります。

これを教訓にして、3回目以降の接種が行われるようになった場合には、一般および高齢者接種の個別接種を実施する医療機関において、例年のインフルエンザワクチンと同様に行われることになるものと考えています。

高齢者への接種は新聞報道などでご存知のように、4月中旬から順次開始されています。自治体によって異なるものの、多くは集団接種と個別接種が並行して行われることとなります。配送業者との契約も概ね完了しました。集団接種会場での医師、看護師などの人材確保については自治体ごとに出務費が異なるようです。医師については各郡市区医師会が協力して、出務医師を確保しています。これら出務医師や看護師へのワクチン接種が滞っていないといった問題もありましたが、概ね5月中旬までには接種が完了するものと考えています。

各医療機関で行われる個別接種は未だ入荷状況が定まっていないため、具体的な計画が立てられないのが現状です。診療時間中に行うのか、別枠を設けるかで悩んでいる医療機関も多いと思います。インフルエンザワクチン接種の数倍の人数へ接種することになるので、通常の診療や検診と重なると、ほとんどの医療機関で混雑・混乱が生ずるであろうことは想像に難くありません。

また、V-SYS(ワクチン接種円滑化システム)を使っただけの注文となりますが、入力ミスや過大な注文があると適正に配分できなくなります。タブレットを用いたワクチン接種記録システム(VRS: Vaccination Record System)の扱いなども、当初は混乱すると思います。

愛知県医師会では“新型コロナウイルスワクチン接種対策本部”を立ち上げました。県、各自治体と郡市区医師会で情報共有をしながら問題点を協議したり、好事例を紹介して混乱を最小限にすると共に、全県民が早急に接種を終えられるよう、尽力するつもりです。

木村 野田先生、愛知県医師会としてのこれまでの取り組み、そして今後の課題についてご説明いただきありがとうございます。

吉川 ここで議論することではないかと思いますが、他の先進国に比べ圧倒的にワクチン接種率の低い本邦の問題点を、今後しっかり検証して改善していくことはきわめて重要な課題だと思います。

竹田 本邦の問題点が何であるかの議論がよく成されていますが、逆に接種率の高い国が、なぜそ

うできたのか、できるのかを理解すれば、行うべき対策、改善点が見えてくると思います。

Ⅲ. 中長期的な課題

1. 変異ウイルスへの効果(ワクチン escape の可能性など)

木村 現時点において、関西を中心にN501Yと呼ばれる感染力の高い変異ウイルスが増え、それに伴い重症の患者数が激増しています。このN501Yに関しては、現行のファイザー社製のワクチンが有効とのことですが、今後、現行のワクチンが効かない、あるいは効きにくい変異ウイルスの出現はあるのでしょうか? 感染免疫に詳しい森島先生、吉川先生にご意見をいただけたらと思います。

森島 今回の mRNA ワクチンは、竹田先生がご指摘されたように、不活化ワクチンとは異なり、「スパイクタンパクが宿主(被接種者)のみずからの細胞の中で作られ、抗原提示されていく」のが大きな特徴です。このため、単にB細胞による抗体産生だけでなく、キラー活性をもつT細胞など、非常に有効な細胞性免疫も誘導・成立すると考えられ、これを支持する論文も出てきています。

また、細胞性免疫の記憶はブロードな形で成立する部分もあります。したがって、今後、抗体に対する escape ミュータントが出現したときも、細胞性免疫が一定の働きを示す可能性があります。また、mRNA ワクチンの塩基配列を escape ミュータントに対応するものに入れ替えることで対応できるので、今回の2回接種は今後の変異ウイルスに対応するための「基礎免疫」としても有効になる可能性があります(あくまで仮定の話ですが)。

吉川 ワクチン接種、自然感染のいずれにおいても、誘導される中和抗体はポリクローナルな抗体であるため、単一の遺伝子変異で誘導された中和抗体価が極端に低下することはないように思われます。しかしながら、今後スパイクタンパクをコードする遺伝子にさまざまな変異が生じてくることで、既存のワクチンで誘導された中和能がさらに減弱する懸念はあると思います。この問題を解決

するには、mRNA の配列を改変した追加接種ワクチンということになるのかもしれませんが。

2. 免疫持続、再接種、ワクチン対象の変更

木村 中期的には、現行のワクチンのみならず、変異に対応したワクチンの追加接種が必要になるかもしれないということですね。それでは、長期的な見通しはいかがでしょうか？

インフルエンザと同様に、毎年のようにワクチンの改変を行いつつ、ハイリスク集団が定期的にワクチン接種を受けるという状況になるのでしょうか？

森島 長期的には、変異が進むこの感染症が現在のように、①高齢者や基礎疾患がある人に高い病原性を示し続けるかどうか、②安全で有効かつ安価な治療薬が開発されるか、③感度のよい簡易迅速検査キットができるか否か、④現行のワクチン効果の持続期間などに左右されると思います。

SARS-CoV-2 ウイルスが「季節性コロナ」のようになるには数年はかかるのではないのでしょうか。それまではハイリスクな人へのワクチン接種が必要と考えます。2009 年の新型インフルエンザでは、4~5 月に小流行の後、10~11 月に大きな流行があり、翌シーズンには何事もなかったかのように、通常の 12~2 月の「季節性インフルエンザ」になっていきました。MERS, SARS を含めて、気候変動や生活環境の変化とウイルスの流行様式(新興、再興を含め)について、臨床ウイルス学は真正面から取り組んでこなかったことが(みずからの反省も含めて)予測を困難にしています。

また話は変わりますが、mRNA ワクチンは今後の感染症のワクチン戦略を根本から変える画期的なものと考えます。いまあるいろいろなワクチンがどんどんこれに置き換わっていく可能性が高いですし、おそらく、がんワクチンなどにも応用されると思います。

木村 森島先生、長期的な見通しについてご意見いただきまして、ありがとうございます。確かに予測は困難ですね。ウイルスの変化が読めない以上に、社会の変化や医学の進歩の速さも相まって、これからの見通しがつきにくくなっているの

でしょうね。

野田 今回の mRNA ワクチンの技術は、今後、他のワクチンへの応用も考えられると思います。現在の多くの不活化ワクチンも、いずれ mRNA ワクチンやベクターワクチンの技術が用いられてくると考えてよいのでしょうか。そのあたりの見通しと、がん治療など他の分野への広がりについてもお教えいただければ幸いです。

吉川 ワクチンの有効性、安全性の項でも述べましたが、mRNA を細胞へ効率的に輸送するためには必須な lipid nanoparticle の安全性、特に反復接種時のアレルギー反応の懸念が、一般的な感染症に対する既存のワクチンにとって代われるかという観点では重要な問題となる気がします。また、mRNA + アジュバントで液性免疫ならびに細胞性免疫が効率的に誘導される点は、本ワクチンのアドバンテージだとは思いますが。一方で強力な自然免疫応答と思われる副反応(特に 2 度目の接種時)も、このワクチンを一般化する上でのひとつの障壁にはなるように思います。希望は大きいですが、今後さらなる改良が必要ではないでしょうか。

竹田 不活化ワクチンも、ベクターワクチンも、基本的には培養細胞を用いてウイルスを増やす工程があるため、品質の管理は物理化学的な医薬品に比べると難しい点があると思います。一方、脂質ナノ粒子を用いた mRNA ワクチンは、動物由来原料も使用せず、物理化学的な医薬品に近いものと考えられます。また、ウイルスの変異に対しても迅速に対応できるという点でも大きなメリットがあります。

どのようなモダリティのワクチンであれ、著しく高い安全性と優れた有効性を共に達成させることは容易ではありません。脂質ナノ粒子型 mRNA ワクチンに関しては、非常に優れた有効性と汎用性、開発の迅速性などが示され、安全性においても、すでに十分に許容できるレベルであることが示されています。私も、今後の反復投与によるアレルギー反応の程度が一番の鍵だと思いますが、むしろ、そちらを克服する方法を検討することのほうが確かな結果を生むように思います。

もちろん、脂質ナノ粒子型 mRNA ワクチンによるアナフィラキシーの原因を解明し、その結果をもとに改良を加えることが期待されますし、そのような研究は非常に重要だと思います。

風邪のコロナウイルスでも、感染から 1 年以上を過ぎると再感染するのは珍しくないようです。SARS-CoV-2 でも再感染事例はすでに多数確認されています。SARS-CoV-2 に対して自然感染による免疫と各種ワクチンによる免疫とは違いがあるとは思いますが、たとえウイルスが変異しなくとも、ワクチン接種はくり返す必要があると思います。

また、COVID-19 の特徴であり、一番の問題は、感染者ごとの症状の著しい差と、加齢による明確な重症化です。重症化さえしないのであれば、こ

の疾患に対する考え方は大きく変わってくるはずですが。なぜ SARS-CoV-2 ウイルスでは、このような現象が起こっているのかといった原因究明は、この疾患に対する治療法や対策を考える上でも是非とも明らかにしたいところです。

木村 お忙しい中、活発な討論をしていただき、まことにありがとうございました。特に、感染研の竹田先生には、ワクチン認可や検定作業でお忙しい中、本座談会にご参加いただき、貴重な情報をご提供いただきました。心より、御礼申し上げます。また、感染免疫のお立場から専門的なご発言を多々いただいた森島先生、吉川先生、愛知県・名古屋のワクチン接種の現況を詳しく伝えてくださった中村先生、野田先生に感謝いたします。

特集

序 －本邦のゲノム医療のこれまでとこれから－

倉橋浩樹*

はじめに

オバマ前米国大統領の年初に行われたプレジジョンメディシン・イニシアチブ宣言から始まり、本邦においても大慌てで「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」を立ち上げたのが2015年。あれから早や6年。その間、米国では大統領が2代交代し、本邦でも例を見ない長期政権が交代、COVID-19のこともあり、世相は大きく変化した。

プレジジョンメディシンが代名詞となったゲノム医療は、当初の「遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人間の違いを反映させた予防・治療法を確立する」という大きな目標はまだ道半ばではあるものの、この間、方法論は大きく進化・変遷を遂げながら、医療の現場に着実に実装化されつつある。

I. 遺伝学的検査の位置づけ

難病・希少疾患、メンデル遺伝病の分野では、未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)の研究成果で、新規疾患遺伝子の同定が進んだ。特に、ロングリードのシーケンサーはリピート配列の解析に優れ、本邦発の新規神経変性疾患の原因遺伝子の同定に

も貢献し、ヒトゲノム解析は一段階進化した。

一方、既知遺伝子に起因する疾患の診断に関しては、臨床検査としての品質、精度管理に焦点が絞られた。医療法改正問題とも絡んで、大学等の研究機関が中心であった遺伝学的検査の位置づけが見直され、一時的に混乱を招いたが、その問題も落ち着き、多くの遺伝学的検査がいくつかの登録衛生検査所で可能となり、保険診療化も進み、研究から診療への移行が進んだ。

そのおかげもあり、研究機関では研究対象が診断から治療へ、ゲノム解析から創薬へとシフトしつつある。もっとも進んだ分野は核酸治療薬であろう。従来は治療・予防法がないと考えられていた、神経・筋疾患のスプライシングを変化させる核酸治療薬の開発は画期的であった。また、従来型のベクターによる遺伝子治療も進化し、ゲノム編集も徐々に応用され始めている。これらの多くは、遺伝子診断による個々の患者特有の病的バリエーションに対する個別化医療、テーラーメイド医療であり、遺伝子レベルで診断することが治療に直結するという名目ができ、遺伝学的検査がますます重要な位置づけとなった。

II. がんゲノム医療

がんゲノム医療も大きく変貌を遂げた。ドライバー変異に対する分子標的薬が次々と開発されたのがきっかけで、コンパニオン診断として個々の遺伝子を調べるよりも、網羅的ながんゲノムパネル検査のほうが迅速であり、費用対効果も高いこ

* Hiroki Kurahashi: 藤田医科大学総合医科学研究所
分子遺伝学研究部門

とから、またたく間に社会実装され、保険収載された。ただ、ゲノムパネル検査を受けたがん患者の中で、治療法と結びつくバリエーションの見つかる率は10%内外であり、その有用性に関しては、検査を受けた患者の今後の治療経過を待つ必要がある。

一方、リキッドバイオプシーは、治療経過のフォローアップのみならず、いずれ早期診断のための重要な腫瘍マーカーとなるであろう。さらには、遺伝性腫瘍の生殖細胞系列の遺伝学的検査は、治療法選択のみならず、リスク低減手術等の予防医学へと発展しており、遺伝性腫瘍症の多遺伝子パネル検査も、将来的には健康診断への応用が加速するであろう。

Ⅲ. 多因子遺伝病

最後にとり残された感のある多因子遺伝病であるが、巨額の研究費を投じて大量に生み出されたゲノムワイド関連解析(Genome Wide Association Study : GWAS)のデータは、医療には応用されることなく、消費者直結型(Direct-to-Consumer : DTC)検査として、遺伝子ビジネスの領域で星占い程度に扱われる不遇の時代が長く続いていた。

しかしここ数年、生活習慣病や精神医学の分野では、ポリジェニック・リスク・スコアの有用性が注目され始め、にわかに動き出した。個人のもつ数多くの高頻度バリエーションにリスク貢献度を掛け合わせた上で合算したような数値であるが、疾患発症とよい関連が認められるという。

最終的にはこのようなゲノム情報に加えて、電子カルテから得た家族歴や既往歴等の情報に生活習慣等の環境因子を加算した上で、人工知能(AI)の力を借りてリスクスコアを算出し、行動変容に

つなげて疾患予防をするという、当初からのゲノム医学の到達点があるはずであるが、まだまだ道半ばである。

おわりに

本特集では、これらの分野の第一人者の先生方に執筆を依頼しており、各分野の最新の情報を提供できることを保証する。

ここまで触れなかったが、私が執筆を担当したリプロダクションの分野でも、近年、母体血胎児染色体検査や着床前診断の領域が急速に進化している。出生前診断へのハードルが低くなると、医療者や一般人において、優生思想が意識の裏側に潜り込む懸念がある。また、遺伝情報に起因する差別問題は立法化も遅れており、ゲノム医療の社会実装の大きな障壁となり得る。ひとつの解決策が、遺伝の専門職、認定遺伝カウンセラーの人材育成である。現在は全国で約300人と絶対数の不足があるが、大学院養成課程は増加しつつある。

一方で、このように遺伝学的検査を特別視する「遺伝子例外主義」には弊害もある。ゲノム倫理指針に関しては、遅まきながら統合指針倫理に改訂されようとしているが、遺伝情報の電子カルテへの掲載すら進んでいない。ましてや一般人においては、まだまだ遺伝リテラシーが低く、啓発活動も同時平行して進めていく必要があることを肝に銘じて、微妙な均衡の上にゲノム医療が円滑に進められることを祈念している。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

特集

がんゲノム医療アップデート

井本逸勢*

はじめに

本邦におけるがん診療に関わる体制整備は、がん対策基本法および、がん対策推進基本計画に基づいて進められ、その施策は、全国どこでも標準治療が受けられることを念頭に置く「均てん化」を中心にしたものであった。しかし、本特集で取り上げられるゲノム医療は高い専門性が必要であることから、均てん化にはなじまない可能性があり、がん診療への導入にあたっては、2017年3月からの厚生労働省の「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」で議論された¹⁾。その結果、全国レベルでの一定の質を担保した包括的がんゲノムプロファイリング能をもつがん遺伝子パネル検査 (comprehensive cancer genome profiling: CGP) の実施と、その結果に基づいた医療提供、ならびにその効果に関する情報集積のエコシステム構築と、国民皆保険制度の下で実現されるべきとする、がんゲノム医療の提供体制のあり方が定められた。

2018年2月に、がんゲノム医療中核拠点病院(以下、中核病院と略す) 11機関が、3月には、がんゲノム医療連携病院(以下、連携病院と略す) 100機関がCGP実施機関として指定された²⁾。その後、

がんゲノム情報の管理および利活用促進のためのがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics: C-CAT) の開設と共に、2019年6月に後述する2種類のCGPが保険収載され、本格的にがんゲノム医療が開始されるに至った。2019年9月には34機関が、がんゲノム医療拠点病院(以下、拠点病院と略す)に新たに指定された。その後の指定見直しを受け、2020年4月からは、12中核病院、33拠点病院、161連携病院の全206医療機関において、保険医療でのCGPが全国で提供されている。また、C-CATへのデータ集積、蓄積と利活用による、がん診療の改善と新規診断・治療法開発の推進に加え、将来的ながん克服を目指した全ゲノム解析研究と治療開発を進めるために、がんと難病を対象に「全ゲノム解析等実行計画」³⁾が開始されている。

本稿では、国内におけるがんゲノム医療の現状と課題を概説する。

I. 保険収載された2種類のCGPとその適応

現在、中外製薬のFoundationOne[®] CDxがんゲノムプロファイル(以下、FICDxと略す)とシスメックス社のOncoGuide[™] NCCオンコパネルシステム(以下、NCCOと略す)の2種類がCGPとして保険収載されている(表1)。FICDxは、検体として手術や生検標本から得られた腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本のみを用い(T-only)、324遺伝子を検出対象とする。

— Key words —
がんゲノム医療, がんゲノムプロファイリング検査,
エキスパートパネル, Germline findings

* Issei Imoto: 元・愛知県がんセンターリスク評価センター/
愛知県がんセンターがんゲノム医療センター/
愛知県がんセンター研究所分子遺伝学分野
現・愛知県がんセンター研究所

表 1 2種類のがんゲノムプロファイリング検査(CGP) (2020年12月13日現在)

項目	FoundationOne [®] CDx がんゲノムプロファイル	OncoGuide [™] NCC オンコパネルシステム
必要な検体	腫瘍組織 (FFPE) のみ (T-only)	腫瘍組織 (FFPE)・血液 (2mL) (T/N-paired)
パネルサイズ	検査対象遺伝子数	114
	検査対象融合遺伝子数	12
	ACMG59 遺伝子数 ⁵⁾	13
Microsatellite instability (MSI)	解析可能 (コンパニオン診断の承認なし)	—
Tumor mutational burden (TMB)	解析可能	解析可能
生殖細胞系列バリエーションの検出	なし	あり (16 遺伝子のみ参考情報として 示される)
候補薬剤・治験情報の返却	あり	なし
Turnaround time (TAT)	約 14 日間	20 営業日
必要な腫瘍組織サイズ	25 mm ² 以上または 1 mm ³ 以上・4～5 μm 厚 10 枚	16 mm ² 以上・10 μm 厚 5 枚
必要な腫瘍細胞含有比率	20% 以上 (>30% を推奨)	20% 以上

ACMG59 遺伝子：米国遺伝医学会 (American College of Medical Genetics and Genomics : ACMG) が、「診療上の全ゲノム解析により発見される偶発的／二次的所見のうち、予防法や治療法があり疾患との関連が明らかな変異を積極的に医師に報告すべき 24 疾患 56 遺伝子」のミニマムリストを 2013 年に公表した (ACMG56 遺伝子)。2014 年に「検査前に患者が自発的に偶発的／二次的所見の情報を受け取らない選択ができる」とするアップデートが行われ、2016 年には 27 疾患 59 遺伝子からなる v2.0 にリストが更新された (ACMG59 遺伝子)。

(各検査会社の資料をもとに筆者作成)

一方、NCCO は、腫瘍 FFPE 標本に加えて対照検体として正常細胞 (末梢血リンパ球) も用い (T/N-paired)、114 遺伝子を検出対象とする。いずれも、対象遺伝子の配列 (塩基置換や短い挿入・欠失)、コピー数異常 (増幅、欠失)、再構成・融合を検出できる以外に、腫瘍変異頻度 (tumor mutation burden : TMB) を算出できる。さらに F1CDx では、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) や卵巣がんでの loss of heterozygosity (LOH) スコアの評価結果も報告される。

MSI-High や TMB 高値は、免疫チェックポイント阻害薬の臓器横断的な効果予測バイオマーカーとして治療薬選択に有用な情報となり得る。LOH スコアも、相同組換え能欠損 (homologous recombination deficiency: HRD) の指標の一部として、治療薬選択に有用な情報となり得る。必要な検体量や腫瘍細胞割合は、F1CDx のほうが

NCCO に比べて多くなる。治療選択に関してエビデンスレベルの高い遺伝子の変異検出能に大きな差はないが、一部の遺伝子に関しては一方でのみ検出可能であるため、期待する情報、FFPE 検体の状態などにより使い分けが行われる。

保険診療での CGP の適応は、① 標準的な治療が確立されていない希少がんや原発不明がんの患者、または局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了 (見込みを含む) となった固形がん患者で、② 関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態や臓器機能等から、検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者となっており、患者 1 人につき 1 回のみ実施可能である。

標準治療のある進行がんでは、ガイドラインで各がん種に示されている「標準治療」があっても、個々の患者でさまざまな要因により変わり得る。このため標準治療終了の判断は主治医に委ねられ、

判断が難しい場合がしばしばある。また標準治療がない症例が原則適応ということは、CGPの結果に基づく治療の提案は、ほとんどが治験での未承認薬使用や既承認薬の適応外使用など、研究的なものになることを示唆しており、全身状態の評価は検査時でなく、治験参加時を予測して、turnaround time (TAT)を考慮して行う必要がある。

また現在の制度では、NCCOやFICDxをCGPとして行う場合、保険点数の算定は、検査会社に出検した時点で8,000点、返却された解析結果に関し、中核病院・拠点病院で開催されるエキスパートパネル(EP)で討議した上で、患者に治療方針等について文書を用いて説明を行った時点で48,000点が算定可能となる。医療機関としては、検査の費用が高額で、かつ48,000点の保険算定前に請求されることから、何らかの理由で結果説明を実施できなければ負担が大きくなる。このため全身状態の評価は、医療機関が検査のコストを確実に回収するためにも不可欠である。

II. がんゲノム医療推進におけるC-CATの重要性

C-CATは、本邦のがんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための機関として、国立がん研究センター内に設置された。検査を提出する指定医療機関は、検査に際して患者の同意が得られれば、C-CATがんゲノム情報レポジトリに患者基本情報、検体情報、症例サマリー関連情報(患者背景、がん種、院内がん登録、化学療法、有害事象等)、全臨床情報(化学療法、有害事象、転機等)を必要時に入力する必要がある。

C-CATがんゲノム情報レポジトリには、検査会社からCGPの結果も提供され、がんゲノム医療の実施と研究利用のためのマスターデータベース構築が行われる。この情報から、C-CAT登録同意が得られた患者に関しては、症例ごとに知識データベース(Cancer Knowledge Database: CKDB)に基づいたC-CAT調査結果(レポート)が作成され、EPに提供される。CKDBには、臨床試験・治験を総合的に参照可能なシステムが構築

されており、定期的なアップデートが行われている(2020年10月現在は月1回程度とされる)。レポートには、遺伝子変異と対応する候補薬剤についてのエビデンスレベル、薬剤到達性、候補となる臨床試験情報が記載されており、これらの情報を含まないNCCOのレポートを補完する役割がある。

C-CATには、レポジトリに収集した臨床情報と紐づけられた、がんゲノム情報に関する日本人のreal world data (RWD)の集約だけでなく、データの一次・二次利活用の促進による医療の発展への貢献も求められている。一次利活用では、「診療検索ポータル」(2020年9月30日開始)を通じて、がんゲノム医療を実施する医療機関とデータを共有し、実際のがん診療に利用する。二次利活用では、二次利活用ポリシーに従い、「利活用検索ポータル」、「利活用クラウド」(2021年度以降開始を予定)を通じて、RWDを用いた新たな医学的知見の創出や、新規バイオマーカー・革新的医薬品開発の推進を目標にしている。

III. CGPの実施におけるEPの役割

前述したように、保険収載されたCGPを実施した場合は、保険点数の算定のために全例がEPでの検討を経た上で、患者に治療方針等について文書を用いて説明することが求められている。

EPを開催できるのは、中核病院、拠点病院に限られ、連携病院はいずれかの中核病院、拠点病院のEPでの検討に参加する。161の連携病院のうち119機関(74%)が中核病院と連携し、一方で連携病院をもたない拠点病院が14機関ある。拠点病院には、がんの症例数が多い地域のがんセンターなど、単独での検査実施数が中核病院を上回る医療機関が含まれるため、検査数の均てん化としては機能しているとも言える。またEPの実施は、安全性を担保したWeb会議形式で可能であり、検査結果や臨床情報等は、C-CATが管理するクラウド(C-CAT共有フォルダ)等を通じて共有可能であるため、医療機関同士の距離は実務上問題にならない。しかし、検査後の患者の治療へのアクセスなどを考えると、より地域性を考慮した連

携体制に再編することもひとつの選択肢であろう。

EP では、がん薬物療法・病理学・遺伝医学に関する専門的な知識および技能を有する医師、遺伝カウンセリング技術を有する者、分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家、担当医等多領域の専門家が集まって、検査結果の医学的解釈と臨床的意義づけから、主治医に推奨する治療方針を検討する²⁾。EP では、検体およびデータの品質を確認した後に、各遺伝子変異に対する生物学的意義づけ・具体的な候補薬と、そのエビデンスレベル・アクセス可能性・優先的推奨薬剤の検討を行う⁴⁾。また、生殖細胞系列遺伝子変異を認めた(または疑われた)場合には、関連するガイドライン・ガイダンス・提言に従った意義づけと対応を検討する(後述)⁴⁾。EP での議論内容が記載された EP レポート作成、または診療録への記載は、あくまで担当医への報告を目的とし、患者への開示は医療機関ごとに定めた方法に基づいて行う。

IV. 生殖細胞系列の病的バリエーションへの対応

NCCO は、腫瘍細胞の体細胞バリエーションと正常細胞由来の生殖細胞系列バリエーションとを別に評価可能で、遺伝性腫瘍の原因遺伝子に病的バリエーションが検出されれば、ACMG59 遺伝子⁵⁾中の 13 遺伝子を含む 16 遺伝子に関しては報告書に記載され、確定診断につながり得る(germline pathogenic variant: GPV)。ただし、生殖細胞系列の変異検出に特化した遺伝学的検査ではないため、陽性所見が報告されなかった場合でも偽陰性があり得ることから、報告対象遺伝子に変異がないとは言えないことに留意する。

一方で、腫瘍組織のみを解析する T-only の FICDx は、病的バリエーションが遺伝性腫瘍の原因遺伝子に検出された場合には、生殖細胞系列のバリエーションである可能性(presumable germline pathogenic variants: PGPV)までしか言えない。このため、必要に応じて確定診断のための遺伝学的検査の提案を考慮する必要がある。ただし、この場合の確認検査は自費診療となるため、CGP

受検を契機にした遺伝性腫瘍診療の壁になり得る。

GPV や PGPV は、検査実施のときにあらかじめ想定されているものの、目的外の二次的所見と呼ばれてきた。しかし、生殖細胞系列の病的バリエーションを治療標的とする薬剤が登場し、病的バリエーションが確定されれば、この薬剤の選択に寄与するようになったこと、遺伝性腫瘍が診断されれば、本人や血縁者の健康リスクや生命リスクに対する予防介入につながり得ることなどから、これらはもはや二次的とは言えない。このため、医学的有用性の有無に関わらず、CGP における germline findings と呼ばれるようになっている。

CGP における GPV や PGPV の開示および生殖細胞系列由来であることの確認検査の提案をすべきかどうかの判断は、現時点では日本医療研究開発機構(AMED)小杉班の「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言(改訂第 2 版)」^{6, 7)}を参考に行われている。今後、ゲノム解析が全エクソン(エクソーム)や全ゲノムに移行していく可能性を考慮すると、いまのうちから遺伝性腫瘍以外の遺伝性疾患に対応できる準備が必要である。がんの専門家だけで、がんゲノム医療を行っていくこと自体が困難になることも想定される。

V. CGP の臨床的有用性における課題と対応

現在の保険適用の条件で実施される CGP では、結果が実際の治療に結びつく患者は多くないことが課題としてあげられている。2019 年 11 月の厚生労働省による調査では、保険承認後 2019 年 10 月末までの 5 カ月間に、全国の医療機関において保険診療下で CGP を受けた 805 例中 88 症例(10.9%)が治療に結びついたと報告されている⁸⁾。この治療到達率は国立がん研究センターで行われた先行研究でも同程度で⁹⁾、欧米と比べても著しく低いわけではない¹⁰⁾。治療に結びつく患者の割合を上げるためには、現在、国立がん研究センターにおいて検討されている先進医療(Upfront NCC オンコパネル)のような、手術不能進行固形がん患者での初回治療前からの CGP 実施、RNA シーケンスや全ゲノムシーケンスを用いた CGP

で見逃されている融合遺伝子の検出，リキッドバイオプシーの保険収載など，検査の改善やその適応拡大に加え，新規薬剤の開発推進，さらなる医師主導治験・患者申出療養の実施といった出口戦略の拡充が必要である。

おわりに

2019年6月より本邦で保険診療として提供された，CGPで得られるバリエーションの病原性やエビデンスレベルは固定されたものではなく，その医学的解釈も臨床の有用性も変化する。得られる情報も検体や検査の技術革新で変化していく。このため，EPでは常に最新の情報を参照して検討が行われる必要があるが，医療機関によってEPが推奨する治療やgermline findingsに対する対応は差が生じる。リキッドバイオプシーによるCGPの薬事承認・保険収載も近いとされ，さらに全ゲノム解析の臨床実装が現実のものとなれば，これらに対応できるよう，がんやがんゲノム以外の領域の専門家もEPに必要な可能性がある。CGPを用いたがんゲノム医療は発展途上にあり課題も多いが，一方で保険医療として開始され，全国に広く浸透し，使いこなせる医師も増えていると考えられる。今後は抽出された課題をもとに，制度設計や体制の見直し，教育の推進を図り，より患者に利益をもたらすことができるがん医療として最適化されていくことが期待される。

利益相反

本論文に関して，筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 厚生労働省：がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書(平成29年6月27日) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000169236.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 2) 厚生労働省：がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針(平成29年12月25日，令和元年7月19日改正) http://www.toyama.med.or.jp/wp/wp-content/uploads/2019/08/osirase_iryoukikan_2019ken2_61.pdf. 2020年12月13日閲覧
- 3) 厚生労働省：全ゲノム解析等実行計画 第1版(令和元年12月20日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000579016.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 4) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会：次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン 第2.1版 <https://www.jsmo.or.jp/about/doc/20200310.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 5) Kalia SS, et al : Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0) : a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017 ; **19** : 249-255.
- 6) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班：ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 - その1：がん遺伝子パネル検査を中心に(改定第2版) . <https://www.amed.go.jp/content/000056785.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 7) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム創薬基盤推進研究事業「医療現場でのゲノム情報の適切な開示のための体制整備に関する研究」班：がん遺伝子パネル検査二次的所見患者開示 推奨度別リスト (Ver2.0_20191210) . <https://www.amed.go.jp/content/000056448.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 8) 厚生労働省：遺伝子パネル検査の実態把握調査の報告(第3回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議資料1-2) (令和元年12月5日) . <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000573712.pdf>. 2020年12月13日閲覧
- 9) Sunami K, et al : Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 2019 ; **110** : 1480-1490.
- 10) Zehir A, et al : Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017 ; **23** : 703-713.

特集

生活習慣病の遺伝因子群と ポリジェニックリスクスコア

尾崎 浩一*

内容紹介

虚血性心疾患や糖尿病、認知症などの生活習慣病は、その名のとおり生活習慣が疾患の発症に左右するが、実際は遺伝因子が発症に大きく関与していることが知られており、これを遺伝率として表す(たとえば虚血性心疾患、糖尿病で40~50%程度、アルツハイマー病で70%程度)。遺伝因子の同定を通じた疾患の全容解明から、エビデンスに基づいた精密医療が可能になると考えられる。疾患に関連する遺伝因子を正確に効率よく同定するには、多数の解析試料および可能な限り正確な臨床情報を収集する必要がある。

欧米諸国では、近年UKバイオバンクをはじめとして、10~100万人規模のバンクが稼働しているが、本邦においては2000年代初頭よりすでにバイオバンクジャパン(BBJ)が始動し、その後、ナショナルセンターバイオバンクネットワーク(NCBN)、東北メガバンク(ToMMo)が加わり、本邦の三大バイオバンクとして、生体試料、情報、ゲノムデータ等の収集が進められている。

近年、このようなバイオバンクの基盤整備が進むにつれて、数万人~数十万人を対象として、全

ゲノムにわたる一塩基多型などの多様性(バリエーション)を用いた大規模ゲノムワイド関連解析や、そのメタ解析などの体系的解析が進められるようになり、真の疾患感受性遺伝因子群の同定が加速してきた。遺伝因子データは生涯不変であり、これにより構築したポリジェニックリスクスコアなどによる疾患発症の早期予知、予防が注目を浴びつつある。

はじめに

2000年に人体の設計図とも言われる全ゲノムのドラフト配列が解読されて以来、国際ハップマッププロジェクト、1000人ゲノムプロジェクトなどによるゲノムバリエーションの整備や、さらにゲノム解析技術、機器、大規模データを処理する情報技術が著しく躍進し、当時では考えられないスピードで疾患や表現型、形質に関する遺伝因子群が明らかとなってきた。2015年にはプレジジョンメディシンという言葉が米国オバマ大統領(当時)の一般教書演説において言及され、疾患や形質に関連したゲノム解析を基盤としたオミクス解析が、医療研究開発の中で大規模に進められるようになってきた。

I. 生活習慣病と遺伝因子

図1に示したように、生活習慣病は多数の遺伝因子の異常が集合することにより発症することから、ポリジェニック疾患と呼ぶことができる。ただ、その一つひとつの影響は非常に小さく(オッ

—Key words—
生活習慣病, アルツハイマー病, ゲノム解析,
ポリジェニックリスクスコア

* Kouichi Ozaki: 国立長寿医療研究センター/メディカルゲノムセンター/理化学研究所生命医学研究センター

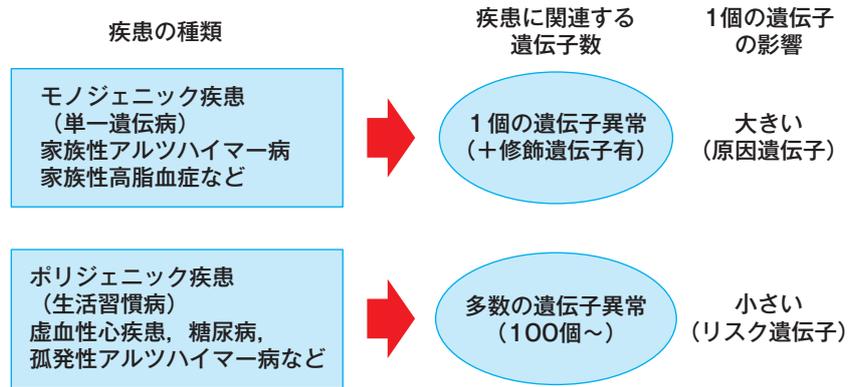


図1 モノジェニック、ポリジェニック疾患の分類

(筆者作成)

ズ比 1.0 を超えるものは疾患のリスクになると考えられる), 検出力の問題点からすべての遺伝因子が同定できるわけではなく, たとえば日本人の糖尿病では 300 個¹⁾, 虚血性心疾患では 170 個²⁾ を超えるリスク遺伝因子が見つかるが, これらすべてを合わせても, それぞれの疾患での遺伝率をカバーできていないのが現状である。一方で, 家族性の単一遺伝病はモノジェニック疾患とも呼ぶことができ, ひとつの遺伝因子異常がある特定の疾患を発症する(図1)。

近年, このような遺伝因子群を網羅的に同定するために, 大規模なゲノム解析が行われるようになってきた。大規模ゲノム解析の特徴として以下の3点があげられる。①ヒトのサンプル(DNA)が出发点であり, 成果をダイレクトに臨床現場に戻すことが可能になる。②研究仮説を作らないために主観が入らないことから, 未同定かつ思いもよらぬ疾患関連遺伝子やパスウェイを発見し, まったく新しい切り口で疾患研究を進めることにより, 革新的な診断法, 治療法の開発につながる可能性が高い。③ゲノム情報は生涯不変であることから, 一度, 遺伝因子の情報を得るだけで, 将来の疾患発症も含めた, さまざまな形質・表現系の予知・予測が可能となる。

近年進められている大規模ゲノム解析として, 全ゲノムにわたる一塩基多型(single nucleotide polymorphism : SNP)を用いたゲノムワイド関連

解析 (genome-wide association study : GWAS), 最近急速に発展してきた次世代シーケンサーを用いた, 全エクソン, 全ゲノム配列解析をもとにしたGWASなどがあり, 生活習慣病をはじめとしたさまざまな疾患の解明に大きく貢献している。特にGWASは仮説を作ることなく, 遺伝因子群を網羅的に同定する手法として, 近年多くの生活習慣病感受性遺伝子の同定に利用されている。

GWASは2000年代初頭に我々(理化学研究所)が, 全ゲノムにわたる10万個の遺伝子領域SNPを用いて心筋梗塞を対象として行い, 世界に先駆けて報告した手法である³⁾。この大規模ゲノム解析から, 遺伝統計学, 分子生物学的解析を組み合わせることにより, 日本人における心筋梗塞の遺伝因子, 病因解明から創薬開発のヒントを得ていることも事実である^{4)~7)}。

2000年代初頭から始まった国際ハップマップ計画(アフリカ人, アジア人[日本人約100人], 欧米人のジェノタイプング)⁸⁾により, 全ヒト染色体のSNPが地図化され, SNPハプロタイプ, 連鎖不平衡(linkage disequilibrium : LD)関係にあるSNP群の全ゲノム上の分布がデータベース化された。LDとは, 物理的に近い距離にあるゲノム領域は組み換えが起こらず, 集団内で特定のSNPと他のSNP(群)間で組み換えがなく, 次世代に受け継がれていく現象であり, ひとつのSNPのジェノタイプがわかれば, LD関係にある

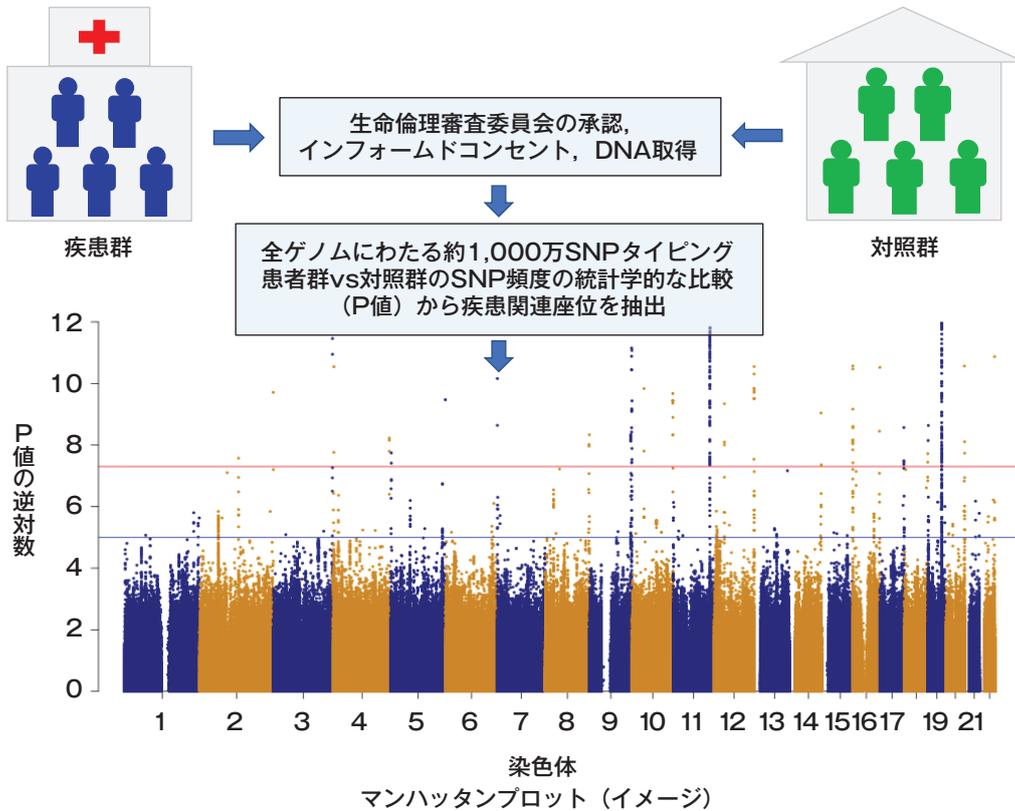


図2 ゲノムワイド関連解析(GWAS)の概要

1個のプロット=1個のSNP, 赤線: GWAS 有意性, 青線: 示唆的有意性P値($P = 1 \times 10^{-5}$ 未滿の関連を示したバリエント)

(筆者作成)

他のSNP(群)のジェノタイプもほぼ推測できる。したがって、このハップマップ計画の成果としては、すべてのSNPマーカーを計測しなくても、代表SNPマーカーを計測すれば効率よく多くのSNP情報が得られることを実現したところにある。

この代表SNPをマイクロチップ上に貼り付けてジェノタイピングを行うのがSNPチップマイクロアレイであり、一挙に全ゲノムジェノタイピングを加速させた。さらに1000人ゲノムプロジェクト⁹⁾による、各民族における深度のあるゲノム配列多型の検出とLD関係情報の整理もあり、現在のGWASプラットフォームとして民族特異的なジェノタイピングアレイも使用できる。また、この全ゲノムリファレンスパネルを利用したインピュテーション解析(実際にはジェノタイピングしていないSNPジェノタイプを予測すること)に

より、ゲノム全体にわたる約1,000万個以上のSNPデータを復元し、迅速かつ体系的に表現型や質的量的座位における形質の関連解析を行うことができるようになった(図2)。

関連解析を行う統計学的手法としては、メンデル遺伝学を仮定した顕性(優性)・潜性(劣性)、加算モデルや従来の疫学的手法と同様に回帰モデルが使われ、帰無仮説($\beta = 0$)を否定するSNPについて有意水準を設定(α 値)することで、確率(P値)により評価する。GWASにおける有意水準はマルチプルテスト(インピュテーション前のSNP数約100万が使われている)を考慮し、 $P < 5 \times 10^{-8}$ ($0.05/100$ 万)と通常設定する。このような基盤を背景として、GWASデータは、これまでに200以上の形質について約5,000論文の報告が成されている(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)。

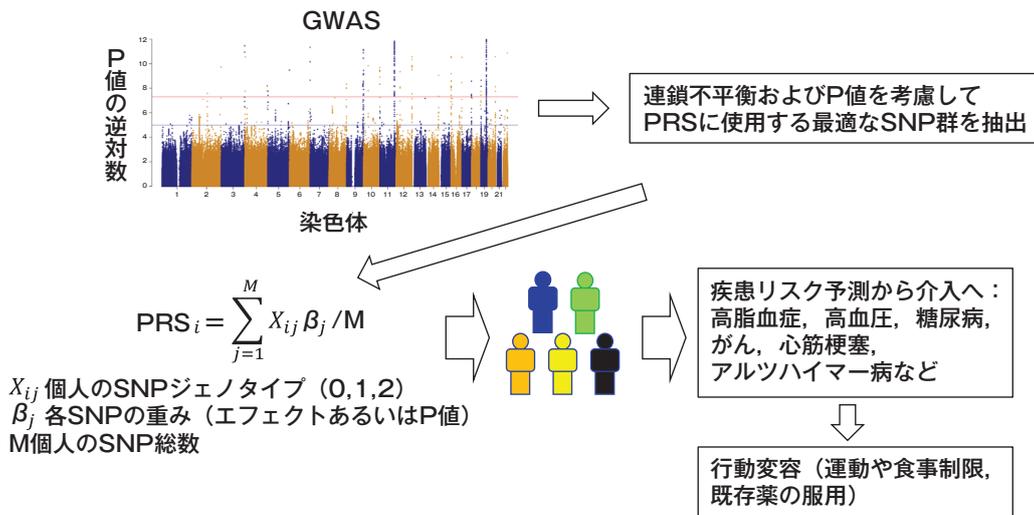


図3 GWAS データによるポリジェニックリスクスコア(PRS)の構築から疾患の発症を早期に予測 (筆者作成)

さらに、全ゲノム解析において正確な遺伝因子情報、大規模データを得るためにもっとも重要なことは、解析する試料数および正確な臨床情報であることは言うまでもない。このような大規模解析に耐え得るサンプル数、情報を収集、提供できるのがバイオバンクである。冒頭に述べたとおり、本邦においては三大バイオバンクが遺伝子解明に大きく貢献してきている。

我々の所属する国立長寿医療研究センター(NCGG)メディカルゲノムセンターのバイオバンク (<https://www.ncgg.go.jp/mgc/biobank/index.html>)はNCBNに属しており、認知症などの老年病を中心として被験者をリクルートし、2020年12月時点で、疾患サンプル約1万例、対照群として約1万例を超える血液、DNAサンプルおよび臨床情報を有すると共に、これらの外部提供も積極的に行っている。また、全ゲノムジェノタイプングデータ 約2万例、全ゲノムシーケンス(WGS)データ 2,500例、全エクソームデータ 750例、オミクスデータ 6,000例(全RNA配列解析1,000例、マイクロRNA発現情報5,000例)についても蓄積済みであり、データベース化すると共に、GWAS等のゲノム解析、遺伝子発現情報統合解析およびデータ共有(共同研究や公的データベースへの登録)も進めている。

II. ポリジェニックリスクスコアの構築と臨床応用

遺伝因子を使った疾患リスクのスコア化については、GWASが進められた当初から考えられてきており、GWAS上位の10個程度を使ったジェネティックリスクスコア(GRS)として報告されてきている。GRSを用いた予測評価の正確性はそれほど高いものではないと考えられるが、指標として、GRSを用いたDTC遺伝学的検査(direct-to-consumer genetic testing)がいくつかの企業などから提供されている。一方、近年の数万人~数十万人に及ぶ大規模GWASが進むにつれて、もっと多くの遺伝因子を利用したポリジェニック(多遺伝因子)リスクスコア(polygenic risk score: PRS)という概念が浮かび上がってきた^{10,11)}。

再度になるが、個々人のゲノム情報は生涯不変であり、一度算出した個人のPRSは生涯変化せず(計算方法が同じであれば)、予知診断や疾患の階層化あるいは薬剤の効力、副作用予測に有用であると考えられるため、多くの遺伝因子(ポリジェニック)が関係する生活習慣病や、形質を予測する方法として、正確なPRSアルゴリズムの構築が精力的に進められるようになった。もともとの方法論はシンプルで、基本的にはGWASより関

連 SNP 群を抽出し、個人における各 SNP ジェノタイプ 0, 1, 2 にエフェクトサイズ(オッズ比等)で重みづけした値の各 SNP の総和を算出する(図 3)。しかし、PRS を臨床応用するためには、異なる集団(同じ日本人でも地域が違うなど)においても高い正確率をもって疾患発症予測を再検証できるかが課題となってくる。

最近では正確性を増すために、年齢、性別に加え、各 SNP における LD 関係の情報を詳細に加味した PRS 構築アルゴリズムが開発されてきており、海外における虚血性心疾患、心房細動などの発症を予測する PRS 研究では、ある程度高精度で発症を予測できることが示されている¹²⁾。しかし、結局のところ正確性を上げるためには、より多くのサンプルを用いた検出力の強い GWAS、あるいはそのメタ解析を用いた SNP 群抽出が鍵となる。

実際に、我々が最近報告した虚血性心疾患の日本人における大規模 GWAS (BBJ サンプル 17 万人)データと、欧米人 48 万人の GWAS データを統合して構築した民族横断型 PRS が、日本人データあるいは欧米人データそれぞれより算出した PRS と比較して、もっとも正確に日本人の虚血性心疾患発症を予測できることが判明している²⁾。

今後、PRS の臨床応用として期待されることは、リスクを知った上で、生活習慣、すなわち食生活の改善、飲酒、喫煙の抑制、適度な運動の実施などといった行動変容、意識改革を助長することである。現時点では、PRS を知らせた方々において、行動変容の有無を統計的に精度が確保された方法で調べた報告は見当たらないが、欧米の研究では、異なる 3 つの前向きコホートからなる数万人のデータから、遺伝的リスクの高低に関わらず、動脈硬化や虚血性心疾患の発症が、行動変容により抑制できることが示されている¹³⁾。言い換えれば、若年で PRS を測定し、リスクが高い方々は、早期の段階から積極的に行動変容すれば疾患の発症を阻止、遅延できることを暗示しており、PRS の有用性を示している。

おわりに

日本人における生活習慣病の正確な PRS を構築するためには、さらなる大規模 GWAS (おそらく 100 万人規模)を行う必要性など、未だ課題は残っている。我々は最近、NCGG バイオバンクサンプルを用いた血液細胞における RNA 発現データ、一般の健康診断で行われる特定の生化学検査、および遺伝因子データを組み合わせることにより、高精度のアルツハイマー病発症予測モデルを構築できることも確認しており¹⁴⁾、オミクス、臨床情報を統合することにより、さらに正確な疾患予知法が確立できるものと考えている。また、PRS を臨床現場で使用するためには、医師をはじめとした医療関係者が、遺伝因子データと疾患の関係、疾患遺伝学を理解する必要がある、医療関係者間での知識や情報の共有も課題になる。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Spracklen CN, et al : Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. *Nature* 2020 ; **582** : 240-245.
- 2) Koyama S, et al : Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2020 ; **52** : 1169-1177.
- 3) Ozaki K, et al : Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics* 2002 ; **32** : 650-654.
- 4) Ozaki K, et al : Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-a secretion in vitro. *Nature* 2004 ; **429** : 72-75.
- 5) Ozaki K, et al : A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nature Genetics* 2006 ; **38** : 921-925.
- 6) Ozaki K, et al : SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nature Genetics* 2009 ; **41** : 329-333.
- 7) Ozaki K, et al : Molecular genetics of coronary artery diseases. *J. Hum. Genet.* 2016 ; **61** : 71-77.
- 8) The International HapMap Consortium : The International HapMap Project. *Nature* 2003 ; **426** : 789-

- 796.
- 9) The 1000 Genomes Project Consortium : A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015 ; **526** : 68-74.
 - 10) Dudbridge F: Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLOS Genetics* 2013 ; **9** (3) : e1003348.
 - 11) Lambert SA, et al : Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Human Molecular Genetics* 2019 ; **28** (R2) : R133-R142.
 - 12) Khera AV, et al : Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics* 2018 ; **50** : 1219-1224.
 - 13) Khera AV, et al : Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2016 ; **375** : 2349-2358.
 - 14) Shigemizu D, et al : Prognosis prediction model for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer' s disease created by integrative analysis of multi-omics data. *Alzheimer's Research & Therapy* 2020 ; **12** : 145.

特集

遺伝性神経変性疾患のゲノム医療

佐橋 健太郎* 勝野 雅央**

内容紹介

選択的に中枢神経系細胞の一群が侵される変性疾患において、病態メカニズムの解明に至らないケースであっても、中心となる原因遺伝子や疾患修飾遺伝子の同定を通じ、その由来遺伝子産物である RNA、タンパク質への直接的な治療アプローチが可能となる。脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) は、下位運動ニューロンが進行性に変性・脱落する予後不良の遺伝性疾患である。

近年、SMA に対し、アンチセンス核酸や低分子化合物による mRNA 治療、アデノ随伴ベクターによる遺伝子補充療法が確立され、臨床試験において運動機能・寿命に対する明確な改善効果が示されている。特に核酸医薬に関しては、SMA での非臨床・臨床両研究の実績をもとに神経変性疾患に対する治療法開発を加速させ、ゲノム医療の一翼を担っている。

本稿では、核酸治療を中心に SMA 疾患修飾療法について紹介したい。

はじめに

遺伝情報はゲノムの DNA 塩基配列で規定され、タンパク質コード遺伝子では DNA 二本鎖のセン

ス鎖が鋳型となり、配列情報が一本鎖 mRNA 前駆体へと転写される。前駆体はスプライシングを含む RNA プロセッシングにより mRNA となり、核内から細胞質に移動し、コドンがアミノ酸に変換され、タンパク質合成 (翻訳) が起こる。神経変性疾患の多くは孤発性で原因遺伝子が不明であり、根治療法が確立されておらず、生命・機能予後が不良である。

一方、病因となる異常タンパク質・RNA や、遺伝性疾患における原因遺伝子の同定を通じ、標的治療法開発への展開が進められており、その成功のひとつに、脊髄性筋萎縮症の RNA 標的治療と遺伝子治療があげられる。

I. 脊髄性筋萎縮症

脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy : SMA) の 95~98% は、*SMN1* 遺伝子のホモ接合型欠失を含む機能欠失変異を原因とする単一遺伝子疾患であり、ほとんどが *SMN1* mRNA 前駆体のエクソン 7 相当部分のゲノム配列を欠損している。常染色体劣性遺伝形式をとり、欠失の保因者の頻度は、欧米、アジア人種では約 50 人に 1 人と高率であり、発症は出生約 1 万~2 万人に 1 人とされ、乳児死亡最多の遺伝性疾患である。脳幹や脊髄の下位運動ニューロンが障害され、体幹や上下肢の近位筋優位に筋力低下・筋萎縮や球麻痺、呼吸筋麻痺がもたらされる。

神経学的所見として、舌や手指の線維束性収縮・振戦、筋緊張低下、腱反射減弱がみられるのが特徴である。発達成長期に運動機能が悪化しや

—Key words—
脊髄性筋萎縮症, スプライシング, 疾患修飾療法,
アンチセンス核酸, 遺伝子治療, 低分子化合物

* Kentaro Sahashi : 名古屋大学医学部附属病院脳神経内科

** Masahisa Katsuno : 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

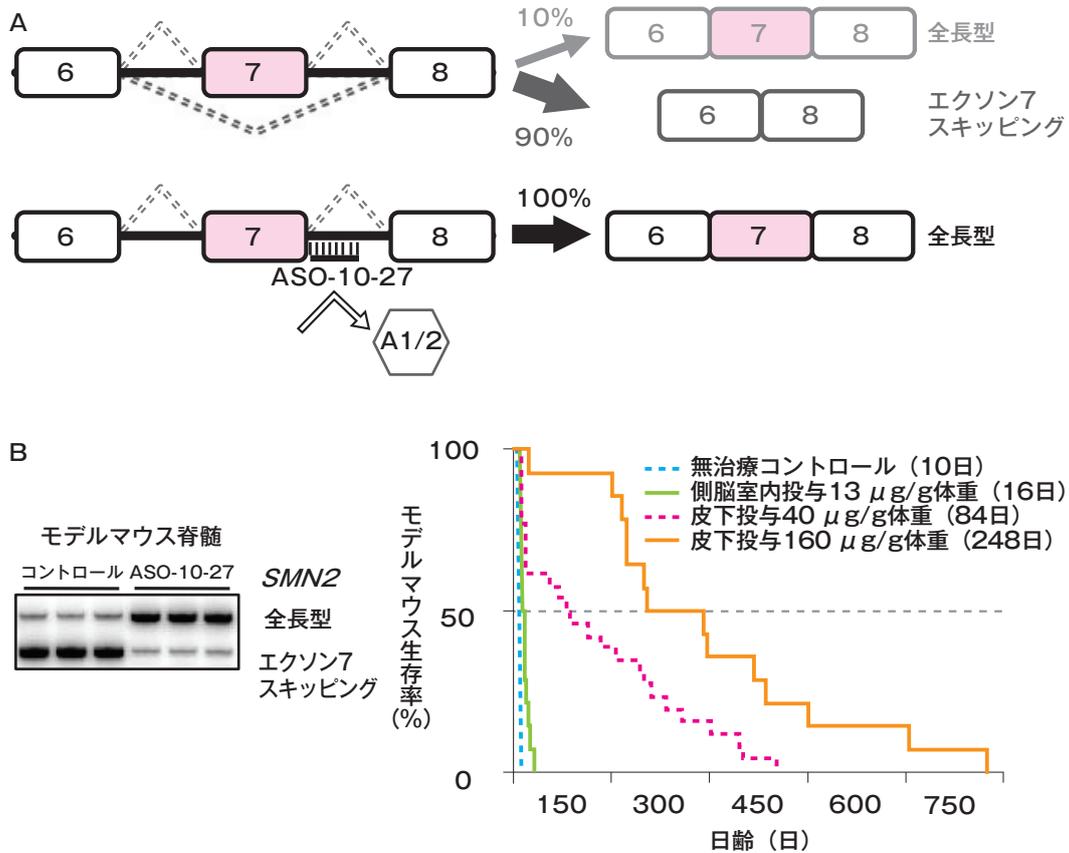


図1 *SMN2* を標的とした核酸治療開発

A: *SMN2* mRNA スプライシング様式(点線)と ASO によるスプライシング是正。ASO-10-27 はイントロン7部分に塩基対結合し、スプライシング抑制トランス因子 hnRNPA1/2 タンパク質の RNA 結合を阻害。四角部分はエクソン、太線はイントロン

B: (左)マウス側脳室内投与 ASO-10-27 による脊髄 *SMN2* スプライシング是正。(右) ASO-10-27 によるモデルマウス延命効果。括弧内日数は生存期間中央値

(文献5より一部改変)

すく、進行に伴い関節拘縮や脊柱変形を合併しやすい。

発症年齢、獲得運動機能により I~IV 型に型分類され、重症の I 型は全体の 6 割を占め、6 カ月齢までに、筋緊張低下、哺乳力や啼泣の減弱、喘鳴などで気づかれ、定頸、寝返りが困難で座位不能である。拘束性換気障害が進行し、1 歳前後で死亡あるいは人工換気管理下となる。II 型は 6~18 カ月齢時に運動発達遅滞で発症し、座位保持を獲得するが立位不能である。成長に伴い、関節拘縮、側弯が著明になり、呼吸機能が低下する。III 型は 18 カ月齢以降に下肢近位筋の筋力低下で発症し、歩行を獲得するが進行により次第に困難

になる。成人期に発症する IV 型では、運動機能の低下の進行は相対的に緩徐であり、通常呼吸機能は保たれる。

SMA は *SMN1* 遺伝子産物である SMN タンパク質(全長型)の欠乏により発症する。進化上、ヒトのみが *SMN1* 重複遺伝子である *SMN2* を有するが、*SMN1* に比し、アミノ酸置換を伴わない一塩基相違(c.840C>T)が、選択的スプライシングによるエクソン7のスキッピングを起こすため、全長型 mRNA の割合が中枢神経系では大幅に減少する(図1)。そのため *SMN2* より、主に切断型 SMN タンパク質(SMNΔ7)の産生につながるが、SMNΔ7 は自身の細胞内局在の異常をきたし、ま

た不安定化により容易に分解される。よって *SMN2* は、*SMN1* 欠失下の全長型 SMN 不足を補填できないが、限定量であるが全長型 SMN を産生するため、疾患修飾因子として働き、*SMN2* コピー数が多いほど軽症化する傾向にある。I 型の 7 割は *SMN2* を 2 コピー、II 型では 8 割が 3 コピー、III 型は通常 3 あるいは 4 コピー、IV 型の多くは 4 コピー以上を有するが、病型間のコピー数の重複もみられ、他の疾患修飾遺伝子の存在が示唆されている。

SMN はすべての真核細胞に発現し、胎生期も含め発達の細胞生存に不可欠であり、*SMN1* 遺伝子は動物種間で保存されている。SMN は、スプライシング反応に携わる低分子リボ核タンパク質 U snRNP の会合や、mRNA 軸索輸送に関わり、SMN 欠乏に伴うスプライシング障害や、軸索内の局所的翻訳障害によるアクチン動態障害などの SMA 病態が提唱されているが、運動ニューロン変性機序は十分に解明されていない。

その一方、SMA では SMN 標的治療介入が可能であり、治療上、SMN 発現回復が必要かつ十分と認められており、スプライシング制御アンチセンス核酸や低分子化合物、遺伝子治療用ウイルスベクターを用いた治療法の確立につながっている。さらに、これら疾患修飾薬に加え、気道クリアランス維持や呼吸補助を含む医療的ケア、ロボットスーツを用いた四肢運動機能の改善療法といったリハビリテーション向上の恩恵もあり、SMA 予後が今後大きく改善することが見込まれている。

II. 治療法開発

1. 核酸医薬

(1) ヌシネルセン

一本鎖アンチセンス核酸(antisense oligonucleotide: ASO)は、DNA、RNA をベースとした、化学修飾された五炭糖、ホスホジエステル結合を有する人工核酸である。生体内核酸に比し、RNA 結合性、ヌクレアーゼ抵抗性、タンパク質結合性が増強され、高い薬理効果、薬物動態(細胞・組織内分布、半減期)、生物学的利用能を獲得することに成功し、

また抗炎症作用など生体における忍容性の確保も得られている。

ASO は、核内・細胞質にて RNA と配列特異的にワトソン・クリック塩基対を形成し、RNase H1 誘導性 RNA 分解や、RNA プロセシング制御(スプライシング、ナンセンス変異依存分解など)、RNA 転写・翻訳制御を介し、RNA 発現コントロールを可能とする。スプライシング制御 ASO は、標的 RNA 結合により、RNA 結合タンパク質や U snRNP といったスプライシングトランス因子の RNA への結合阻害や、RNA 高次構造への作用を通じて効果を発揮する。ASO は一般的に、その大きさや電荷により血液脳関門を通過できないため、中枢神経系に対しては直接投与する必要がある。脳脊髄液内投与された ASO は急速に中枢神経系全体に分布し、ニューロン、グリア細胞内に取り込まれ蓄積する。ASO の投与方法や化学修飾が、ASO 分布、薬理効果を左右するが、中枢神経系での低い ASO 代謝活性や、標的がニューロンなど分裂終了細胞であることも、中枢神経系での薬理効果の長期持続に貢献すると考えられる¹⁾。

SMA に対し、2'-MOE ホスホロチオエート修飾核酸 ASO を用いた、*SMN2* スプライシング治療開発研究が進められ、無細胞スプライシングアッセイ系や培養細胞系におけるスクリーニングにより、*SMN2* mRNA 前駆体イントロン 7 配列の +10-27 位に塩基対形成し、エクソン 7 のスプライシングを効率よく是正する ASO-10-27 が同定された(図 1)。

ASO-10-27 は、スプライシング抑制トランス因子 *hnRNP A1/2* タンパク質のイントロン 7 への結合を阻害し、エクソン 7 組込みを増加させる。続いてモデルマウスへの脳室内投与により、中枢神経組織において *SMN2* 導入遺伝子スプライシングの高い持続的是正が得られ、組織中有効核酸濃度上、単回投与が浸透圧ポンプを用いた持続投与より優れており、濃度半減期は 5 カ月以上と長期であった。また、マウス運動機能、運動器病理および生存期間の改善が示された(図 1)²⁻⁴⁾。さらに、カニクイザルへの腰部髄腔内投与の非臨床安全性薬理試験が行われ、中枢神経系全体の神経細胞へ

の ASO 取り込みが確認され、組織中 50% 効果濃度 (EC50) と各臓器への影響を指標に、臨床試験の投与量が決定されている。

一方、ASO 末梢投与により著明なマウス延命が示され(図 1)、細胞非自律的な脊髄運動ニューロンの変性抑制が認められたことにより、SMA の末梢病態が新たに注目されている^{5,6)}。また、全身状態悪化が *SMN2* スプライシング効率と SMN 発現低下をきたす SMA 進行病態も見出されている^{7,8)}。

非臨床試験に続き、ASO-10-27 (薬剤名ヌシネルセン) は、I 型乳幼児、II～III 型小児患者対象の臨床試験(第 III 相 ENDEAR 試験, CHERISH 試験)で、生命予後、運動機能獲得に対し高い有効性を示し、複合筋活動電位の振幅増加も認められており、中枢神経系の SMN 回復治療が支持された^{9,10)}。また、剖検中枢神経組織における有効 ASO 濃度、*SMN2* スプライシングの改善および脊髄運動ニューロン中の ASO 取り込み、SMN 発現誘導が確認されている^{11,12)}。

ヌシネルセンは 2016 年に、SMA 初の疾患修飾薬としてすべての SMA 患者に対し、米国を端緒に、EU、日本と各国で順次承認され、1.1 万人以上の患者に投与されている。さらに、*SMN2* を 2～3 コピー有する発症前乳児を対象とした介入試験により、早期投与開始のより早急かつ高い治療効果が示され¹³⁾、発症前を含む早期治療のための新生児遺伝子スクリーニング整備の重要性が唱えられている。

ヌシネルセン投与の有害事象として、腰椎穿刺に伴う発熱、頭痛、背部痛、嘔吐があげられるが重篤ではない。また核酸化学修飾に起因する作用として、血小板減少、凝固異常、腎毒性などの注意喚起が成されているが、臨床試験では増加は認められておらず、安全な投与実行性が証明されている^{14,15)}。

(2)ヌシネルセン開発後の課題

ヌシネルセン開発以前は、I 型の生命予後が不良であったことより、現時点の成人患者の多くは II～III 型の進行例である。5 歳以降の思春期発達の運動機能の悪化リスクが高く、また身体発

達・成長に対応できず、関節拘縮、側弯が進行し、II 型は 20 歳までに半数が座位不能となり、III 型は 10 歳までに半数が自力歩行不能となる。II 型成人患者では、骨格筋の高度萎縮、脂肪置換、線維化に加え、四肢関節拘縮、脊柱変形、呼吸・嚥下機能低下による著しい ADL (activities of daily living) 低下がみられやすい。しかし長期経過のもと、多様な症状や重症度を呈する成人期における機能予後などの包括的な把握、追跡は十分にされていない。また治療法開発により、SMA 予後が改善し、今後、成人移行例の増加が予想されるが、長期進行例、高度機能低下例対象の比較試験は行われていない。治療 SMA の 1/3 を成人患者が占めており、治療有益性と治療に伴う合併症リスクの実臨床での検証を通じ、SMA の成人期適正治療に関するエビデンス創出が求められている。

成人 SMA 用の信頼性の高い臨床評価項目のコンセンサスはないが、運動機能評価スケール上、経年的スコア変化が乏しいことより、成人期での比較的安定的な臨床経過が示唆されている。成人 SMA に対するヌシネルセン治療効果に関しては、観察研究にて、特に III 型のスコア改善が報告されているが¹⁶⁾、現行運動機能評価スケールでは、患者個々の臨床的意義のある変化が認識できないケースがあり、またスコアが、関節拘縮、側弯、脊柱固定術、呼吸管理の有無に左右される問題もみられる。慢性進行例では、ADL がきわめて低く、低いスコアの推移や、スコアに反映されるほどの効果が得られにくいことが指摘され、治療効果の見極めのためにも、重症度や薬効判定のためのバイオマーカーの開発が課題である。

軸索マーカーであるニューロフィラメント (neurofilament: NF) の発現上昇は運動ニューロン障害を反映するとされ、I 型乳幼児患者、発症前乳児にて髄液・血中 NF の異常高値が見出されている。またヌシネルセン治療による早急な減少が認められ、重症度、治療反応のマーカー候補として注目されている^{13,17)}。これに対し、II～III 型思春期・成人患者の NF ベースライン値は正常域にあり、治療による有意な NF 変化も認められていない。よって急性な進行を呈する I 型乳幼児期と

異なり、Ⅱ～Ⅲ型成人期は緩徐長期経過のもと、軸索障害マーカー上昇が捉えられない高度の神経変性プロセス後であるため、治療の臨床的効果も限定的となる可能性が示唆される。

一方、生理的 SMN 発現は生後早期までは高く、成人期では低いことが判明しており¹²⁾、Ⅱ～Ⅲ型後期の SMN 必要量の低い背景においては、進行抑制の観点からの SMN 回復治療の評価も重要と考えられる。さらにⅠ型以外の、遅発型の本邦ヌシネルセンレジメンの成人患者に対する有効性確認のためにも、長期継続的な治療効果あるいは限界についての包括的調査が必要である。

2. 遺伝子補充療法

アンチセンス核酸は、内因性 SMN2 mRNA に標的作用するのに対し、直接的な SMN 誘導方法として、ウイルスベクターを用いた外因性の遺伝子補充(導入)療法が開発されている。アデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus: AAV)はパルボウイルス科の非病原性の小型線状一本鎖 DNA ウイルスであり、エンベロープを有さない。クラスリン依存的エンドサイトーシスにより宿主細胞内に移行し、エンドソーム、ライソゾームを經由し核内に入り、カプシド破壊により脱殻し、ゲノムが遊離する。ウイルスゲノムは二本鎖を形成し、宿主染色体ゲノムへの組み込み、あるいは独立して環状エピソームゲノムとなり、遺伝子発現をもたらす。AAV は、複製開始、パッケージング、組み込みに必要な末端逆位配列(inverted terminal repeats: ITR)と、ウイルス増殖に必要な複製、組み込み遺伝子 *rep*、カプシド形成遺伝子 *cap* を有する。

遺伝子治療用の組替え AAV ベクターは、*rep/cap* 遺伝子の除去により、エピソームゲノム形成能を保持するが、染色体ゲノム組み込み、複製、パッケージング機能を欠損しており、非増殖性、低い伝播性となり発がん性がない。機序は不明であるが、末梢投与 AAV は血液脳関門を通過でき、非分裂細胞である神経細胞における長期遺伝子発現を可能とする。カプシドタンパク質形質の違いによる組織指向性により血清型が分かれば、特に AAV9 型は中枢神経系に効率的に遺伝子導入を

可能とし、肝臓、骨格筋、心臓、肺と広範に分布する。

SMA 治療用 AAV は、自己相補型 AAV9 ベクタープラットフォームのもと、転写速度が増加した改変 ITR に置換され、CMV エンハンサーとチキン β アクチンプロモーター下ヒト SMN cDNA (配列非開示)を有し(AVXS-101) (図2)、強力かつ速やかな SMN 発現能を獲得している。新生仔マウスへの AAV9 ウイルスの静脈内注射により、頸髄から腰髄にかけて高効率の運動ニューロン中の分布が確認され、心臓、骨格筋、後索にも高い集積がみられている。一方、成体マウスへの静脈内注射では、脊髄においては大部分がアストロサイトに取り込まれ、下位運動ニューロンの低い導入効率が判明している¹⁸⁾。

新生仔モデルマウスの治療研究をもとにヒト静注量が決定されており(1.1×10^{14} vg/kg)、6 カ月齢未満のⅠ型や SMN2 を 2~3 コピー有する発症前乳児を対象としたオープン化単一群試験(第Ⅲ相 STRIVE 試験, SPRINT 試験: PNCr, NeuroNEXT の自然歴データ)で、用量依存的な運動マイルストーン達成、延命が示されている。ヌシネルセンに続き、2 歳未満の患者に限定し、遺伝子治療(薬剤名オナセムノゲン アベパルボベク)が、2019 年に米国、続いて日本、EU にて承認を受け、単回の静脈内投与という利便性を有する。

末梢組織において SMN 発現誘導は限定期間とされるが、副作用として、肝機能障害、発熱、血小板減少、嘔吐が主にみられ、投与 1 週間以内に生じやすく、また心筋トロポニン I の一過性増加も報告されている。なお肝機能障害に関して、CD8 陽性 T リンパ球による炎症機序が見出されており、投与前からのステロイド(プレドニゾロン)の継続傾向投与により軽減される。また投与後に抗 AAV9 抗体価上昇がみられるため、免疫原性の中和機能による治療阻害や有害反応惹起の懸念により、AVXS-101 の再投与を含む効果的な AAV ベクター遺伝子治療上、大きな問題となる。AAV は 2 歳前後以降で感染しやすく、抗 AAV9 抗体陽性例(>1:50)は遺伝子導入効率に関わる

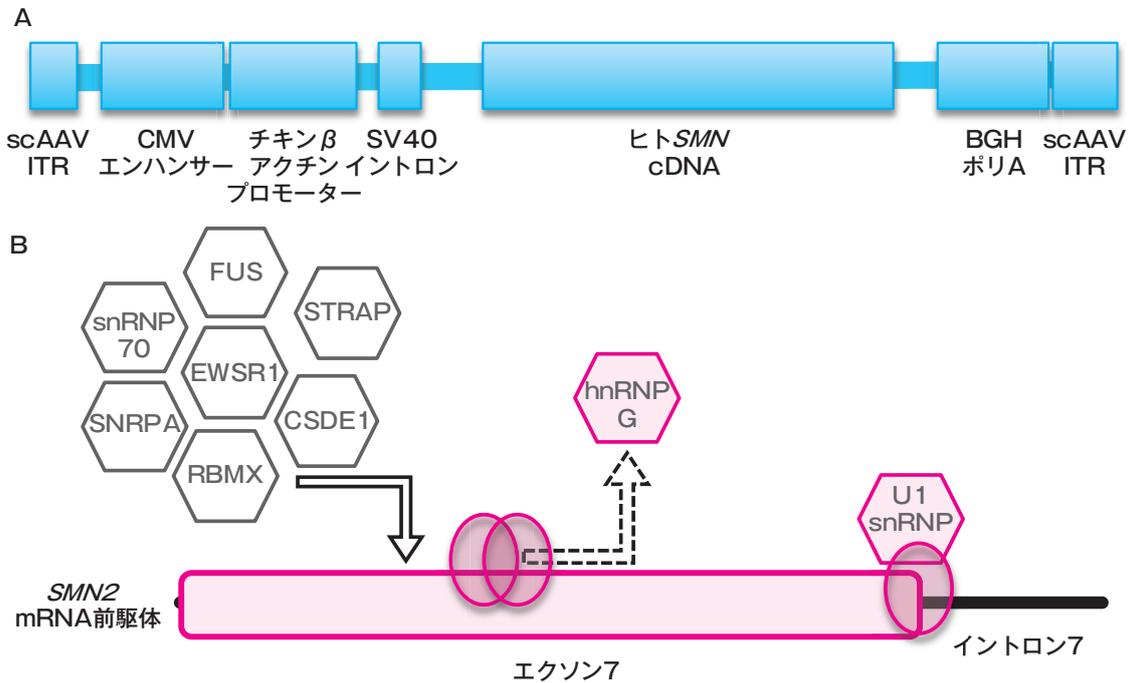


図2 SMN回復治療戦略

A：自己相補型組換え AAV9 ベクター， AVXS-101 のゲノム構造。内因性 *rep/cap* 遺伝子がヒト *SMN* cDNA 配列に置換

B：SMN-C クラス化合物(楕円)の， *SMN2* エクソン7 スプライシング是正機序。*SMN2* mRNA 前駆体への化合物結合による， U1 snRNP 結合促進および， RNA 結合タンパク質の結合阻害(点線矢印)・誘導(実線矢印)を介した， エクソン7 の組み込み増加

(文献 21 より引用)

可能性があるため，治療対象外とされている。

ニューロン導入効率，抗 AAV 抗体産生，また治療効果度の点より早期治療が重要であるが，高度麻痺や呼吸不全を呈する重症例への効果，SMN 発現誘導や臨床的効果の持続性，SMN 高持続発現の忍容性や遺伝毒性リスク¹⁹⁾ についての長期検証課題が残っている。

3. 低分子化合物

エクソン6，7，8，イントロン6，7およびホタルルシフェラーゼのコード配列から成る，*SMN2* ミニジーンレポーターコンストラクトを恒常発現する HEK293H 細胞を用いて，*SMN2* スプライシングを改善する低分子化合物(約2万種化合物のライブラリ利用)のハイスループットスクリーニングが施行され，レポーター発現上昇のみられた約2千ものヒット化合物が検出された。

続いて，RT-qPCR，RT-PCR，再レポーターアッ

セイおよび効力，医薬品化学上の追加検証が行われ，効率的に *SMN2* スプライシング是正，SMN 発現を誘導する経口投与可能な化合物(SMN-C クラス)が同定された。効果は，患者皮膚線維芽細胞，iPS 細胞由来分化運動ニューロンにおいて用量依存的に示され，オフターゲットの遺伝子発現やスプライシングへの影響はごく限られていた。モデルマウスへの新生仔期からの腹腔内注射と続く経管投与により，中枢神経系，骨格筋組織での *SMN2* スプライシング是正および，運動も含めた発達と寿命の改善が示され²⁰⁾，臨床試験へ展開している。

SMN-C クラス化合物はP-糖タンパク質やBRCP 基質ではないため，高い細胞内取り込み能を有し，構造上，塩基性減少や脂溶性調整により薬物動態が改良され(定常状態分布容積縮小，分布向上)，リン脂質症，hERG チャンネル相互作用

といった副作用が抑制されている。モノオキシゲナーゼである FMO1, FMO3 により主に分解され、FMO3 活性が高い 2 カ月齢以降に投与適応とされる。また、代謝物の活性がないことが確認されている。作用機序として、SMN2 エクソン 7 の 5' スプライス部位-U1 snRNA 相互作用部位や、エクソン 7 内スプライシングエンハンサー配列への直接結合による U1 snRNP 結合促進、スプライシングトランス因子である RNA 結合タンパク質 (hnRNPG など) のエクソン 7 の結合制御が、SMN2 スプライシング制御の選択性に寄与することが報告されている (図 2)²¹⁾。

候補選択的スプライシング修飾剤 (薬剤名リスジプラム) の非臨床試験では、薬物の、中枢神経系と骨格筋の組織中濃度と血清中濃度の高い相関および良好な組織浸透、かつ効率的な SMN 発現誘導が確認されている。また経口リスジプラムの臨床試験は、乳児から成人にわたり、関節拘縮・側弯合併例を含む症状・運動機能が異なる幅広い患者層に対し、臨床的意義のある生命予後、運動機能獲得の有効性および安全性を示している (第 II / 第 III 相, I 型乳児対象 FIREFISH 試験, 小児~成人対象 SUNFISH 試験)。これら 2 試験の結果をもとに、2020 年に米国, EU にて承認を受けている。1 日 1 回の経口投与薬であり、主な副作用として、発熱, 下痢, 発疹があげられている。リスジプラムの組織中濃度は、腎, 脾, 肝, 肺, 骨髄, 脾で高く、末梢効果および下位運動ニューロン変性以外の病態検証, 中枢神経系・末梢病態を反映する疾患バイオマーカーの開発が望まれる。

おわりに

近年、薬物動態および薬力学的に優れた ASO が開発され、標的 RNA スプライシング制御や分解の効能により、核酸治療研究における有用性が高くなっている。特に 2'-MOE/ホスホロチオエート修飾核酸が、中枢神経組織内での効率的かつ持続的な遺伝子発現制御を可能にし、同時に高い生体忍容性・安全性を獲得する特徴が明らかとなっている。さらに明確な臨床的効果をもたらしたヌシネルセン治療研究の経験より、ASO を用いた

中枢神経病態治療への活用の際、基礎研究成果から比較的迅速に臨床試験に結びつき、創薬につながることを期待できる。

Duchenne 型ジストロフィーの ASO 医薬開発の成功も続き、現在さまざまな予後不良の遺伝性神経変性・筋疾患に対し、ASO による RNA 分子標的治療の臨床試験が行われており、核酸治療がゲノム医療として筆頭のひとつに立っていると見える。また、中枢神経系に対する遺伝子治療や低分子化合物による選択的スプライシング制御治療についても、今後 SMA における長期的な効果・安全性などに関するリアルワールドエビデンスの蓄積が、ゲノム医療開発を推進する重要な役割を担うことが期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bennett CF, et al : Antisense oligonucleotide therapies for neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci* 2019 ; **42** : 385-406.
- 2) Hua Y, et al : Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev* 2010 ; **24** : 1634-1644.
- 3) Passini MA, et al : Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med* 2011 ; **3** : 72ra18.
- 4) Rigo F, et al : Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther* 2014 ; **350** : 46-55.
- 5) Hua Y, et al : Peripheral SMN restoration is essential for long-term rescue of a severe spinal muscular atrophy mouse model. *Nature* 2011 ; **478** : 123-126.
- 6) Hua Y, et al : Motor neuron cell-nonautonomous rescue of spinal muscular atrophy phenotypes in mild and severe transgenic mouse models. *Genes Dev* 2015 ; **29** : 288-297.
- 7) Sahashi K, et al : TSUNAMI : an antisense method to phenocopy splicing-associated diseases in animals. *Genes Dev* 2012 ; **26** : 1874-1884.
- 8) Sahashi K, et al : Pathological impact of SMN2 mis-splicing in adult SMA mice. *EMBO Mol Med* 2013 ; **5** : 1586-1601.
- 9) Finkel RS, et al : Nusinersen versus Sham Control in

- Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017 ; **377** : 1723-1732.
- 10) Mercuri E, et al : Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018 ; **378** : 625-635.
 - 11) Finkel RS, et al : Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen : a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016 ; **388** : 3017-3026.
 - 12) Ramos DM, et al : Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest* 2019 ; **129** : 4817-4831.
 - 13) De Vivo DC, et al : Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy : Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019 ; **29** : 842-856.
 - 14) Wadman RI, et al : Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; **12** : CD006281.
 - 15) Wadman RI, et al : Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 ; **1** : CD006282.
 - 16) Hagenacker T, et al : Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy : a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020 ; **19** : 317-325.
 - 17) Olsson B, et al : NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol* 2019 ; **266** : 2129-2136.
 - 18) Foust KD, et al : Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* 2009 ; **27** : 59-65.
 - 19) Nguyen GN, et al : A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol* 2021 ; **39** : 47-55.
 - 20) Naryshkin NA, et al : Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy. *Science* 2014 ; **345** : 688-693.
 - 21) Sivaramakrishnan M, et al : Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nat Commun* 2017 ; **8** : 1476.

特集

未診断の小児希少疾患の網羅的遺伝子診断

齋藤 伸治*

はじめに

小児医療において先天性疾患は重要な対象である。それらの多くは発達の遅れや知的障害を伴い、生涯にわたるケアが必要となる。先天性疾患の多くは症状の組み合わせで臨床診断され、確定診断に至らない例も多く存在する。1960年代に染色体検査が実用化され、これらの先天性疾患の中で、ダウン症候群に代表される染色体異常の診断が可能になった。しかし、染色体検査は原理的に解像度がきわめて粗く、10Mbほどの増減がなければ判別されない。そのため必然的に、染色体異常により起こる疾患は重症であり、多発外表異常を示すため、確定診断に至る遺伝性先天性疾患は、とても重症であるイメージが定着していたと思われる。

一方、染色体検査が正常な多くの疾患は、原因不明の発達遅滞、知的障害や発達障害とされ、特徴的な症候を有する場合は特定の症候群として臨床的に認識されていたが、それ以外は認識されることもなかった。そのため自然歴は不明であり、次子の遺伝相談に対応することは困難であった。特別な治療法が存在しないため、療育が唯一の対応であった。こうした状況は20世紀までは当たり前であった。

次世代シーケンシング技術は、このような光の当たらない疾患の原因を解明し、科学的な分類と治療の根拠を与えた。そして病態が明らかになることで、治療法の開発が現実となった。先天性疾患はもはや原因不明の一群ではなく、正確な診断を行い、適切な治療を行わなければならない対象なのである。

I. 次世代シーケンシング革命

次世代シーケンシング(next generation sequencing: NGS)は2000年代に開発された、同時並行的に多数の塩基配列を決定する技術である。1回の試行で1千万を超える配列の決定が可能となった。2010年以降になって急速に普及したことでコストが低下し、一般の医療の中で使用することが可能になった。現在では、エクソーム解析は1回5万円程度、ゲノム解析でも10万円ほどになっており、他の検査と比較して、もはや価格的には問題とならない。ただ、解析技術が進化することにより与えられるデータ量は膨大となり、その解析の専門家(バイオインフォマティシャン)が医療における重要な専門職となってきている。

1990年に開始されたヒトゲノム計画では、1人のゲノムを解読するために10年を費やし、莫大な予算と国際共同研究を必要とした。現在のNGSでは、1日で数名のゲノムが解読できることを考えると、技術革新がいかに革命的であったかが実感できる。

—Key words—
次世代シーケンシング, エクソーム,
未診断疾患イニシアチブ

* Shinji Saitoh: 名古屋市立大学大学院医学研究科
新生児小児医学分野

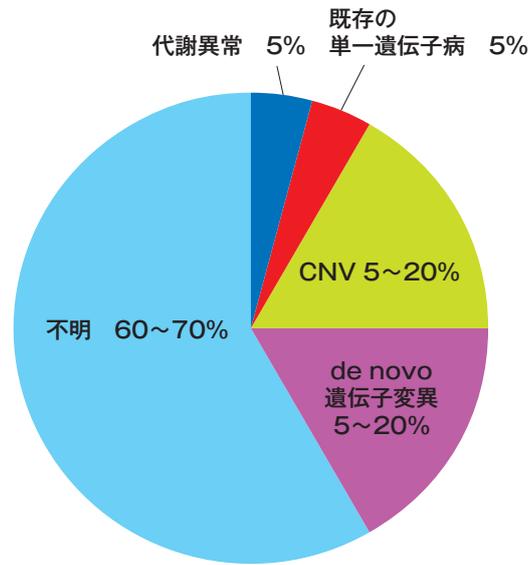


図1 自閉スペクトラム症における遺伝学的原因の頻度

CNVは染色体コピー数多型(copy number variation)であり、染色体アレイ解析で同定されるものを示す。*de novo* 遺伝子変異はNGSで同定される一塩基置換および小さな挿入欠失で、*de novo*のもの割合を示す。全体で30~40%は遺伝学的原因が同定される。

(文献3より引用改変)

II. 国際的な未診断疾患エクソームプロジェクト

NGSを用いた解析の代表がエクソーム解析である。エクソーム解析は、すべての遺伝子の蛋白翻訳領域(ゲノム全体の1%)を選択的に配列決定することで解析効率を上げる方法である。上述したNGS革命によりエクソーム解析が可能となり、遺伝性疾患の解析に用いられるようになった。

最初は遺伝性が明らかな疾患に用いられ、原因遺伝子が次々と単離された。その中でNGSの有用性が明らかになり、次に、必ずしも遺伝性が明確ではない未診断疾患に対するプロジェクトが世界中で立ち上がった。

代表的なプロジェクトが米国のUndiagnosed Diseases Program (UDP)と英国のDeciphering Developmental Disorders (DDD)である。UDPは米国国立衛生研究所(NIH)が2008年に開始したプログラムであり、小児成人を問わず、原因不明の疾患に対してエクソーム解析を中心とした

解析を実施した¹⁾。2015年からはUndiagnosed Disease Network (UDN)へ発展し、現在も継続している。DDDは2010年に英国で開始され、発達における疾患(知的障害、てんかん、発達障害、先天性疾患など)を対象とした²⁾。DDDは英国保健社会福祉省が設立したGenomics Englandにより実施されている100,000ゲノムプロジェクトに発展的に継続され、ゲノム医療を実際の医療システムに位置づける取り組みとなっている。

これらのプロジェクトにより、従来原因不明であった先天性疾患の30~40%は、遺伝子変異が原因であることが明らかにされた。また、これまでまったく知られていなかった原因遺伝子が数多く発見された^{1,2)}。図1³⁾に自閉スペクトラム症を例にして、エクソーム解析で診断できる割合を図示した。微細な染色体コピー数異常(エクソーム解析で同定可能)と、患者のみに存在する*de novo* 遺伝子変異が一定の割合を示すことがよく理解できる。

Ⅲ. IRUD の取り組みと成果

このような各国での取り組みを受けて、本邦でも 2015 年から未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)が開始され、全国に 37 の拠点病院が整備されたことにより、希少未診断疾患へのエクソーム解析が全国で利用できることになった⁴⁾。愛知県では、名古屋大学病院、名古屋市立大学病院、藤田医科大学病院が拠点として認定されている。2019 年 9 月の集計では全国で 3,634 家系が解析され、診断確定率は 44% と高い。また、その中で 35 家系は新規疾患であり、国際的にも評価されている。

このように本邦においても、これまで未診断であった疾患の約 4 割の診断が確定することが示された。その多くは小児期発症の希少疾患である。IRUD で診断が確定できた 1,593 家系の多くは異なった希少疾患であり、これまで未診断であった先天疾患は、多数の異なった遺伝子変異により発症する疾患の集合であることが明らかにされた。これらの遺伝子変異の多くは *de novo* の変異であり、両親は変異をもたない。しかし少数ではあるが、劣性遺伝変異も含まれる。また、患者もしくは両親のいずれかがモザイクの例も見つかっており、遺伝性はさまざまであることがわかる。このように、たとえば同じ重度知的障害とてんかんの表現型であっても、原因遺伝子はさまざまであり、遺伝性もさまざまであることが明らかにされた。

Ⅳ. NICU におけるエクソーム解析

これまで何年も原因不明であり、種々の検査が成されてきたが診断がつかない症例が、エクソーム解析で解明される経験が積み重なったことで、エクソーム解析を早めに取り組むことで、早期診断早期治療ができるのではとの考えが示された。たとえば、先天代謝異常は未診断疾患ではないが、酵素検査には時間がかかる。むしろ、遺伝子解析を先んじて行うほうが早期診断に至るのではとの考えは、特に新生児集中治療室(NICU)や小児集中治療室(PICU)のように迅速な治療介入が必要な場面でのニーズに応える考え

である。このような問題意識から、NICU や PICU での危急的な小児を対象として、迅速なエクソーム解析やゲノム解析を実施することが世界中で試みられている⁵⁾。これらは rapid genome sequencing と呼ばれ、この場合には検査時間が重要になる。検査を提出してから結果が得られるまでの時間は turn-around time と呼ばれ、米国の企業などでは 48 時間以内を謳うものも出現してきている。

本邦でも日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて、「新生児集中治療室における精緻・迅速な遺伝子診断に関する研究開発」研究が 2019 年から開始されている。名古屋市立大学も研究班のメンバーとして参加している。私たちの施設では、危急的な新生児 13 例にエクソーム解析を実施し、そのうち 7 例(54%)の診断を確定することができた。その中には、拡張型心筋症、重症型高アンモニア血症、先天性ミオパチーなどが含まれ、患者の管理に直結するだけでなく、遺伝カウンセリングからも有用であった(表 1)。従来の方法では確定診断に数カ月は有すると考えられ、エクソーム解析の有用性を実感する。

Ⅴ. ゲノム医療の展望と課題

NGS が普及してから約 10 年、本邦で IRUD が始まって約 5 年(IRUD は 2015 年～)しか経っていない。しかし前述したように、エクソーム解析は未診断先天性疾患の約 40% を診断し、従来法では数カ月かかる診断を数日に短縮する。小児領域での有用性は明白である。有用性を超えて、小児医療のパラダイムシフトとすることができる。適切な診断を早期にできることの意義は論を待たない。本邦でも原因不明の小児難治性てんかんのエクソーム解析で、ビタミン B6 感受性てんかんの確定診断が散見される。これらの疾患は稀であるが、適切なビタミン B6 の投与で治療可能な疾患であり、予後を左右する。

私たち自身の経験でも、複数の先天代謝異常がエクソーム解析で診断されている。これらはすべて希少疾患であり、専門家は少なく、経験が積み重なることもない。また未診断疾患の多くは、知

表1 当院 NICU のエクソーム解析にて診断された症例

症例番号	月齢	臨床診断・症状・疑い病名	責任遺伝子	最終診断
1	0	特発性拡張型心筋症	<i>MYH7</i>	拡張型心筋症
2	0	歌舞伎症候群疑い	<i>KMT2D</i>	歌舞伎症候群
3	0	先天性代謝性疾患疑い	<i>CPSI</i>	カルバミルリン酸合成酵素欠損症
4	0	小頭症, てんかん, 髄鞘化不全	<i>AIMP1</i>	hypomyelinating leukodystrophy-3
5	0	食道閉鎖, 口蓋裂, 耳介低形成	<i>CHD7</i>	CHARGE 症候群
6	0	筋緊張低下, 幽門狭窄	<i>MTMI</i>	ミオチューブラーミオパチー
7	1	大頭症, 高身長	<i>NSDI</i>	Sotos 症候群

(筆者作成)

的障害, 発達障害, てんかんなどの common disease である。これまで脳性麻痺と診断されていた中に多くの遺伝性疾患が同定されている⁶⁾。脳性麻痺は診断ではなく, 症状に過ぎず, 本来の原因がわからなかっただけである。正確な診断により対応は自ずと異なる。これまでの小児医療では対応できないのである。パラダイムシフトはすでに現実であり, 小児医療はゲノム医療の下で再編成が必要である。それは正確な診断に基づく先行治療であり, 予防医療である。長期にわたるプログラムされた適切で個別なエビデンスに基づく健康管理である。

エクソーム解析で現在診断されるのは単一遺伝子病のみであるが, それでもこれだけの影響がある。すでにゲノム解析にシフトした現在の遺伝研究は, 多因子遺伝をターゲットとして成果を示している。その最たるものが, polygenic risk score (PRS) である。全ゲノム解析と多数例の関連解析を組み合わせたことで, 従来体質と呼ばれていたものを実体として示すことが可能になっている。

2019年の Khera らの論文では, 肥満に関する PRS の有用性が示された⁷⁾。この論文では, 肥満や body mass index (BMI) が出生時のゲノム解析のみで正確に予測できることが報告された。その精度は驚くほどである。こうした取り組みが, 肥満だけでなく, がん発症や, そして発達障害に応用されることは容易に予想される。

このようにゲノム医療はすでに現実である。し

かし, 現在の医療システムにどのように組み込むのかには多くの課題が存在し, 本邦での取り組みは遅い。そもそも, ゲノム医療は予防や先行治療を目指す新しいパラダイムであり, すでに発症した疾患を治療する現行のパラダイムでは対応できない。

IRUD はすでに開始から6年経過し, 第三期に入る。しかし, エクソーム解析を現行の医療システムで実施するには課題が多く, 保険収載はまだ見えてこない。莫大なゲノム情報の解釈や管理には, 従来の検査にはない問題が多数存在する。対象とする疾患以外の情報が必然的に存在し, 二次的所見と呼ばれる問題がある。二次的所見の代表は, 気づかれていない不整脈やがん関連遺伝子の情報であり, 場合によっては遅発性神経難病の情報となる。また, 薬剤感受性遺伝子情報なども存在する。さらに, 本質的にゲノム情報は確率を規定するのみで, 必ずしも確定診断とはならない。単一遺伝子病であっても疾患の表現型には幅があり, また環境に大きく影響される。このような不確実性は, これまでの診断方法とは大きく異なり, 対応に困惑する情報である。

その中で, 前述した英国の取り組みは示唆的である。英国では, DDD の成果からゲノム解析の意義が高いことを知り, 現行の保険医療システム (public health service : PHS) の枠組みでどのように位置づけるかを明らかにする目的で, 100,000 ゲノムプロジェクトを開始した。多数の方に参加

していただき、エクソーム解析ではなく、ゲノム解析を実施する。そして、それを医療にどのように位置づけるのかを今後の 10 年で明らかにし、世界をリードするゲノム医療を実現するとの試みである。英国の PHS は保険医療システムそのものであり、現実の医療実装を具体的に目的にしている点で注目される。

最近の COVID-19 の流行の中で、100,000 ゲノムプロジェクトのデータと COVID-19 罹患リスクとの関連の解析が実施されている。英国では COVID-19 の患者数が多いが、感染感受性が明らかになれば、ワクチン接種の順番などの施策に反映することが可能となる。本邦の国民皆保険システムは英国との共通性もあり、このような具体的なゴールを設定した取り組みの実施が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Splinter K, et al : Effect of genetic diagnosis on patients with previously undiagnosed diseases. *N Eng J Med* 2018 ; **379** : 2131-2139.
- 2) The Deciphering developmental Disorders Study : Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 2015 ; **519** : 223-228.
- 3) Schaaf CP, et al : Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 2011 ; **70** : 806-808.
- 4) Adachi T, et al : Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD) : towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet* 2017 ; **25** : 1025-1028.
- 5) Meng L, et al : Use of exome sequencing for infants in intensive care units : ascertainment of severe single-Gene disorders and effect on medical management. *JAMA Pediatr* 2017 ; **171** : e173438.
- 6) Takezawa Y, et al : Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 ; **5** : 538-551.
- 7) Khera AV, et al : Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019 ; **177** : 587-596.e9.

特集

出生前・着床前診断の進歩と問題点

倉橋浩樹*

はじめに

近年の分子遺伝学的解析技術の進歩により、マイクロアレイ、次世代シーケンス(next generation sequencer: NGS)などの染色体・遺伝子疾患の診断への応用が進み、臨床検査のひとつとして広く普及したことで、出生前診断における遺伝学的検査は大きく変化した。出生前染色体検査は、顕微鏡から分子へ、すなわちアナログからデジタルへと進化し、解像度が劇的に高くなった。単一遺伝子病に対する遺伝学的検査は、単一遺伝子解析から網羅的ゲノム解析の時代へと進歩した。さらに、母体血胎児染色体検査が登場し、サンプル採取の無侵襲性という角度から大きく時代を変化させた。

一方で、胎児情報の採取が無侵襲になったとしても、胎児が罹患と判定された場合の妊娠中絶の可能性に伴う胎児の生命の問題、夫婦の心理的・身体的負担の問題は解決しない。それらを回避するための着床前診断に関しても、分子遺伝学的解析技術の進歩によって大きく精度が向上し、急速に普及しつつある。

本稿では、近年の出生前診断・着床前診断の技術的進歩と問題点について概説する。

I. マイクロアレイと出生前診断

晩婚化に伴う妊娠年齢の高年化により、染色体異数体児の出生や流産となるような染色体異数体妊娠のリスクが増加している。これらは、卵子の加齢依存性第一減数分裂分離異常に起因しており、出生前染色体検査を希望する夫婦が増加している。

従来からの出生前診断における染色体検査では、絨毛検査もしくは羊水検査で胎児・胎盤由来の細胞を得て、G分染法やFISH (fluorescence *in situ* hybridization)法で得られた染色体像やシグナルを顕微鏡で観察する手法が主流であった。現在でも多くの施設が、羊水・絨毛採取で得た細胞に対して、まず13番、18番、21番の数的異常を各々の染色体特異的プローブを用いたFISH法により迅速診断し、その後、数日間の細胞培養後にG分染法で結果を確認すると同時に、その他の染色体異常の有無を解析するという手法を採用している。高年妊娠で増加する異数体の検出が目的の場合は、この方法で十分である。

一方で、染色体微細欠失・重複症候群に関しては、超音波所見等から得られた表現型から特定の疾患を疑う場合、または前児が染色体微細欠失・重複症候群で、その次回妊娠で夫婦が心配している場合は、その疾患の責任領域特異的プローブを用いたFISH法による診断が可能である。しかし、多くの場合は特定の疾患が想定できず、欠失・重複領域のサイズによってはG分染法でも検出可能であるが、一般に見つかる染色体微細欠失・重複は数Mb以下のサイズであり、G分染法レベルでは

—Key words—
出生前診断, 着床前診断, 母体血胎児染色体検査,
マイクロアレイ, 次世代シーケンス

* Hiroki Kurahashi: 藤田医科大学総合医科学研究所
分子遺伝学研究部門

検出が困難である。

近年の分子遺伝学的解析技術の進歩により、ゲノムコピー数の変化を高解像度に、かつ網羅的に検出できるマイクロアレイ染色体検査が開発され、染色体微細欠失・重複症候群の診断に応用されている。

マイクロアレイとは、基板の上に全ゲノム領域にわたる染色体領域特異的 DNA プローブを配置したツールである。比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization : CGH) 法では、患者ゲノム DNA と、参照とする正常ゲノム DNA を別々の色の蛍光でラベルし、同じマイクロアレイに競合的にハイブリダイゼーションして蛍光強度を測定し比較することで、患者ゲノムにおける染色体コピー数を決定する (図 1A)。すでに小児科領域の先天異常の分野では、マイクロアレイ染色体検査は診断の第一選択とされており、本邦でも近い将来には保険診療として実装される¹⁾。私たちが 2020 年に発出した「診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイドライン」を参考にされたい²⁾。マイクロアレイ染色体検査は、疾患の責任領域としてのコピー数変化を同定できるだけでなく、その領域にある表現型の責任遺伝子を特定することも可能である。

出生前診断の領域においては、米国産科婦人科学会から、超音波による胎児の形態異常を検出した場合の遺伝学的検査として、マイクロアレイ染色体検査の有用性が提唱されている³⁾。ただ、マイクロアレイ染色体検査をスクリーニング検査として行うことには、まだ越えなければならないハードルがいくつかある。

健常集団でも表現型に影響しない大きなコピー数バリエーション (copy number variation : CNV) が存在するため、マイクロアレイ染色体検査で見つかったバリエーションの正確な臨床的意義づけは難しい。疾患との関連情報や健常人のデータベースとの照合により総合的に判定するが、臨床的意義不明のコピー数バリエーション (variant of unknown significance : VUS) が数多く検出される可能性がある。本邦においては、①超音波検査などにより表現型が明らかで、G 分染法で異常が見つからな

かった場合に、さらなる高解像度の二次検査として、もしくは、②G 分染法で由来不明の異常が見つかった場合に、その由来を確定させるための二次検査としてという使われ方がされている。SNP (single nucleotide polymorphism) アレイを用いれば、コピー数が判定できるだけでなく、片親性ダイソミーや倍数体の検出も可能である (図 1B)。

II. 母体血胎児出生前診断

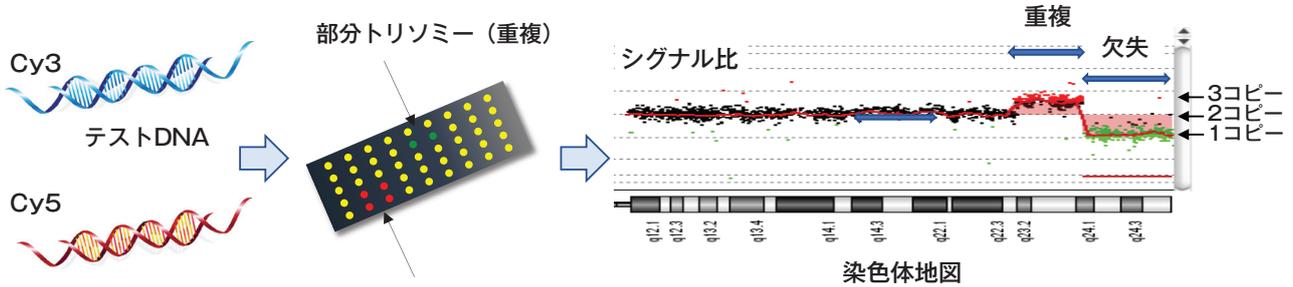
出生前染色体検査におけるもうひとつの大きな進歩は、NGS による母体血胎児染色体検査の普及である。血中に循環している短い DNA 断片のことをセルフリー DNA (cfDNA) と呼び、がんのリキッドバイオプシーに応用されているが、妊婦を採血すると、cfDNA の 5~10% 程度は胎盤絨毛シンシチオトロホプラスト細胞由来の DNA である。

妊婦の血中 cfDNA を NGS を用いて大量に解読し、染色体ごとに定量する MPS (massively parallel sequencing) 法により、胎児の染色体の核型を推定することができる (図 2A, B)。

この方法は無侵襲的出生前遺伝学的検査 (non-invasive prenatal genetic test : NIPT) とも呼ばれ、母体の採血により無侵襲的にできる出生前診断の方法として普及し、大きく時代を変化させた。本邦では、妊娠 10~16 週に行われ、重篤な症状をもって出生する可能性のある異数体である 13 番、18 番、21 番のトリソミーに関してのみ結果開示される。

この検査の利点は陰性的中率がきわめて高いことで、検査が陰性の場合、胎児はほぼ 100% の確率でトリソミーではないため、NIPT を受検することで、妊婦の 99% 以上は羊水・絨毛検査のような侵襲的な出生前診断を回避することができる。一方で、胎児以外に原因のある偽陽性があり得るため、陽性的中率は 100% に届かず、検査が陽性の場合には確定検査としての羊水検査が必要である。採血という容易な手法で検体採取ができてしまうがために、安易に検査を受ける夫婦が増えないように、普段トリソミー児の診療をしている小

A アレイCGH法



B SNPアレイ

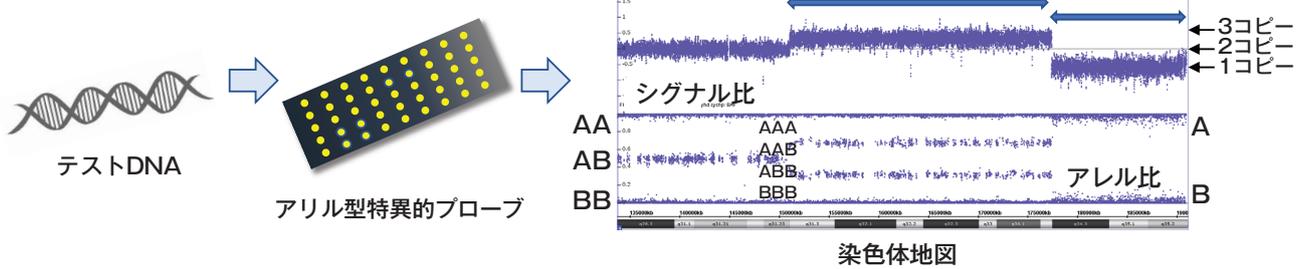


図1 2種類のマイクロアレイ・プラットフォーム

A:アレイ CGH。テスト DNA (緑ラベル)の微細欠失・重複は、参照 DNA (赤ラベル)とのシグナル値の比較でコピー数を判定する。B: SNP アレイ。AA, AB, BB は各 SNP の遺伝子型。微細欠失はヘテロ接合性の消失(LOH)として検出されている。微細重複は逆に組み合わせパターンが増加する。各染色体領域の由来親も同定できるため、片親性ダイソミーによる LOH などの判定も可能である。

(文献8より引用改変)

児科医等も交えて、検査前に十分な遺伝カウンセリングを行うことを必須としている。日本産科婦人科学会らが策定した指針を遵守し、日本医学会の認定を受けた施設で行っている⁴⁾。ところが、本検査を提供する認定外施設が出現しビジネス化しており、NIPT 陽性者に対する十分なフォローアップが成されていないケースもあり、社会問題となっている。

前述の染色体微細欠失・重複症候群や、新生変異によるバリエーションに起因する単一遺伝子疾患を NIPT を利用して診断することも技術的には可能であり、海外の一部の地域ではすでに提供されており、本邦でも臨床研究が計画されている(図2C)⁵⁾。

Ⅲ. エクソーム解析と出生前診断

重篤な単一遺伝子病の家系における出生前診断では、個々の家系において当該疾患に対する遺伝子診断、すなわち発端者の病的バリエーションを前もって検出しておき、絨毛や羊水検査でそのバリエーションの有無を検討することにより、胎児の罹患、非罹患を判定する。したがって、個々の家系において責任バリエーションが同定されていることが必須である。多くの単一遺伝子病ではすでに原因遺伝子が同定されており、発端者の遺伝子診断も比較的容易になっている。

疾患と遺伝子が1対1対応の場合、全翻訳領域とその周辺を解析することにより、80~90%の高率で病的バリエーションが同定される。同定されたバリエーションは米国臨床遺伝ゲノム学会(American

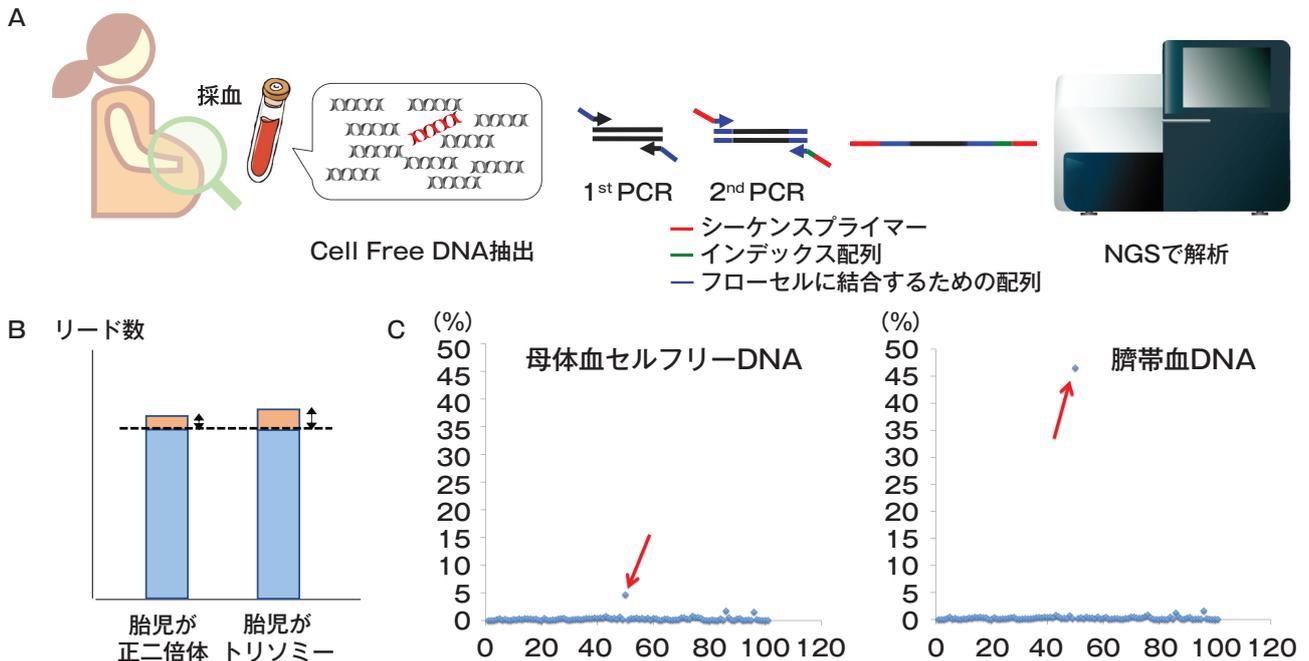


図2 無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)

A: NIPTの流れ。母体の採血を行い血漿中のセルフリーDNAをNGSで解析する。B: MPS法。染色体ごとのリード数の定量を行う。青が母体由来、赤が胎児由来。実際には区別はできず、合計として定量する。C: 新生変異によるバリエントに起因する疾患のNIPT。NGSによるdeep sequenceを行うと、母体血中にわずかに病的バリエントを検出する(左)。出生後の臍帯血ではヘテロで検出される(右)。

(文献8より引用改変)

College of Medical Genetics and Genomics: ACMG)の基準に従って評価され、pathogenic, likely pathogenic, VUS (variant of unknown significance), likely benign, benignの5段階に分類され、pathogenic(病的), likely pathogenic(準病的)の場合に出生前診断に応用されている⁶⁾。責任バリエントが同定できなかった場合においても、染色体上で責任遺伝子をはさみ込むように、上流、下流に位置する多型マーカーを用いてあらかじめ責任ハプロタイプを見出しておき、連鎖解析により胎児を診断する間接法も可能である。SNV (single nucleotide variant)マーカーやマイクロサテライトマーカーのようなSTR (short tandem repeat)マーカーが用いられる。組換えに注意さえすれば、診断精度は十分に高い。

近年は、NGSによるヒトゲノムの全遺伝子、すなわち約2万種類の遺伝子の全翻訳領域の塩基配列を一度に分析する全エクソーム解析の進歩に

より、従来は診断がつかなかった希少疾患の遺伝子診断が可能となっている。本邦では未診断疾患イニシアチブ(Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)というオールジャパンの多施設共同研究事業の成果として、未診断の孤発性希少疾患の患者において、両親と罹患者のトリオサンプルに対して全エクソーム解析を行うことで、30~40%の症例に責任バリエントが同定されている。

診断結果は、予後・合併症予測、治療情報のみならず、両親には次子再発率の情報提供ができる。健康な両親から生まれた孤発例の場合、新生変異による優性(顕性)遺伝病か、劣性(潜性)遺伝病かで次子再発率の違いが大きいため、両親にとって早期に遺伝学的診断がつくことは重要である。重篤な症状で次子再発率の高い遺伝形式の場合、出生前診断や、次項で述べる着床前診断を提案できる環境も整いつつある。出生前診断自体においても、いずれは網羅的出生前診断として全エクソ-

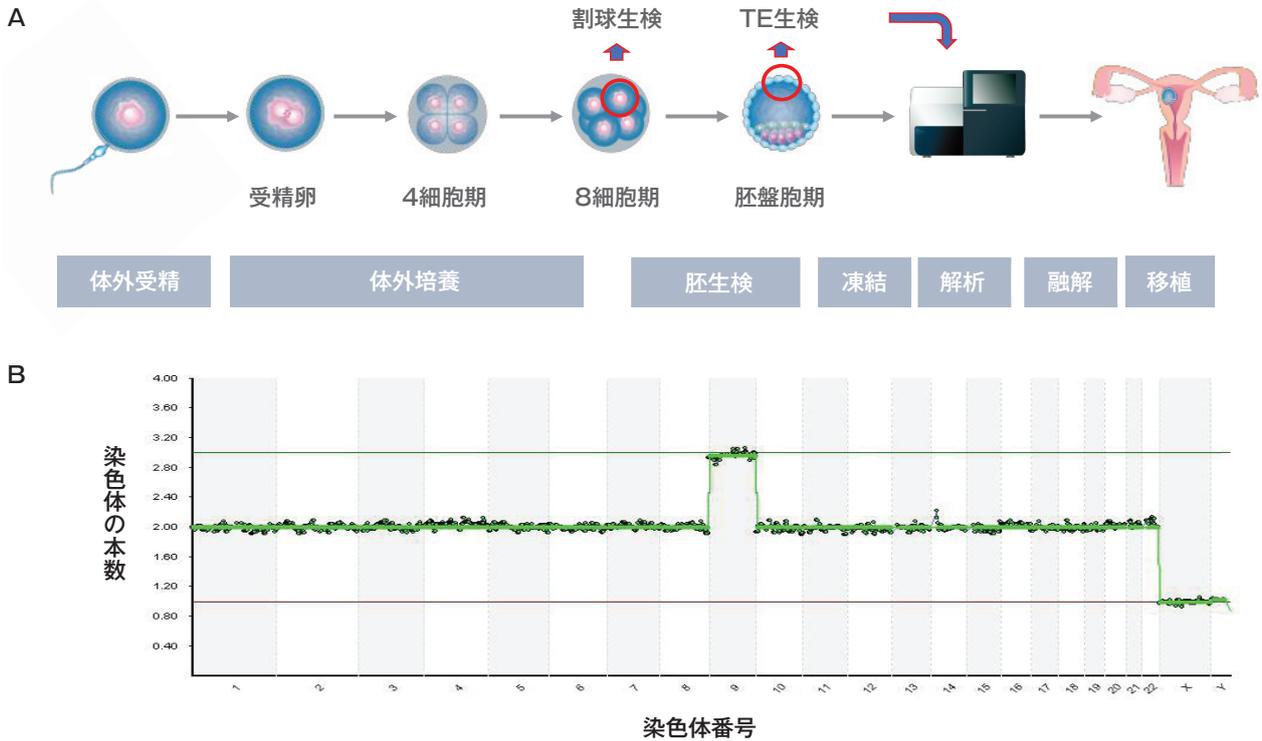


図3 着床前診断(PGT)

A：着床前診断の流れ。体外受精を行い複数の受精卵を作成する。数日後に各々の受精卵から生検を行い、遺伝子・染色体解析し、罹患・非罹患を決定、非罹患胚を子宮に移植する。B：NGS染色体検査。TE生検によって得た5細胞からDNAを抽出し、全ゲノム増幅後、NGSを行い染色体に配置したウインドごとのリードの定量を行う。図は9番トリソミー

(文献8より引用改変)

ムが使われる時代が来る可能性はあるが、現時点ではマイクロアレイと同様に、VUSと判定されるバリエントが結果報告書にリスト化される可能性があり、かえって悩ましい状況を作り出すことが懸念される。網羅的解析に必ず随伴する二次的所見の問題も含め、その実用化にはまだ解決しなければならない問題が残っている。

IV. 網羅的ゲノム解析手法と着床前診断

出生前診断においては、胎児が罹患と判定された場合の妊娠中絶の可能性に伴う胎児の生命の問題、夫婦の心理的・身体的負担の問題が大きく、NIPTの普及により胎児の遺伝情報が無侵襲的に入手できたとしても、それらの問題が解決するわけではない。その重大な問題を回避することができる方法が着床前診断である。

重篤な遺伝性疾患や染色体疾患の罹患児が出生

するリスクの高い夫婦に対し、体外受精を行い複数の受精卵を作成する。体外で数日間培養した後、それぞれから一部の細胞を生検サンプルとして採取し、遺伝子・染色体分析を行い、非罹患胚を子宮に移植するという方法である(図3)。従来は3日胚、すなわち8細胞期において割球生検を行い、割球1細胞を材料に、単一遺伝子疾患の遺伝子解析や、FISH法を用いた染色体分析を行っていた。しかし、たった1細胞を材料にしていることに起因する問題点、すなわちFISH法の場合は、シグナル数のカウント時のテクニカルエラー、遺伝子解析の場合は、アレルドロップアウトと呼ばれるアレル間の増幅バイアスによる誤判定があり、診断精度は高くなかった。

近年、体外での受精卵の培養技術の進歩により胚盤胞まで培養可能となり、5日胚、すなわち約100細胞から将来の胎児発生に寄与しない栄養外

胚葉(trophectoderm: TE)細胞を5~10個採取し、その全ゲノム増幅産物で遺伝子・染色体解析を行うことにより、診断精度が格段に向上した⁷⁾。

着床前診断は日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」という指針に基づいて実施され、重篤な単一遺伝子疾患(preimplantation genetic testing for monogenic: PGT-M)、均衡型染色体構造異常に起因する反復流産(preimplantation genetic testing for structural rearrangements: PGT-SR)に対して、学会による症例ごとの個別審査で、技術的、倫理的観点から審議され、承認を受けたのちに実施される。

一部の反復性不妊治療不成功例や、染色体構造異常とは無関係の反復流産に対しても、受精卵の染色体異数性が原因である可能性があり、最近、それらの不妊治療の効率を上げる目的で、受精卵の網羅的染色体検査が学会の特別臨床研究として開始され、着床前胚染色体異数体検査(preimplantation genetic testing for aneuploidy: PGT-A)と呼ばれている。このように急速に普及しつつある着床前診断に関して、その適応疾患の見直しが議論されている。

前述のように、着床前診断は出生前診断の問題点の一部を回避できる技術であるため、出生前診断よりも適応は広くとるべきであるという考えもある一方で、酵素補充や遺伝子治療などの進歩に伴い不適応となる可能性のある疾患の存在も含めて議論されている。

おわりに

NIPT や着床前診断のような技術革新によって、出生前診断はいろいろな意味でハードルが低くなりつつある。その一方で、検査を受ける夫婦が一旦立ち止まって、生命の重みや、罹患者の思いなどに考えを巡らせる機会を失う可能性がある。すなわち、優生学的な考えが意識の下に潜り込むことが懸念され、大変危険である。

今後、ポリジェニックリスクスコア等の遺伝統計学が進歩すれば、子どもの将来の体格や才能などの特性まで診断可能になり、エンハンスメントを求める夫婦も現れるであろう。さらには受精卵

ゲノム編集と組み合わせたデザイナーベビーという概念も技術的には可能であり、立法化も視野に入れた国際的論争となっている。このような革新的科学技術の応用は、常に倫理問題と一体化させて議論すべきであり、特にこの出生前診断の分野では、障がい者差別の禁止を望む患者側、そして、リプロダクティブライツといった検査を望む側、両当事者の思いが相容れない部分があり、議論は尽きない。よりよい出生前診断の社会実装を目指して、一般人への遺伝教育のような啓発活動や、遺伝カウンセラーなどの人材育成を平行して進めていくことが重要になってくるであろう。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Miller DT, et al: Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; **86**: 749-764.
- 2) 診療において実施するマイクロアレイ染色体検査のガイドランス. https://plaza.umin.ac.jp/p-genet/downloads/20200330_microarray_guidance.pdf. 2021年2月2日閲覧
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2013; **122**: 1374-1377.
- 4) 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針. http://jams.med.or.jp/rinshobukai_ghs/policy.pdf. 2020年2月2日閲覧
- 5) Terasawa S, et al: Multiplex PCR in noninvasive prenatal diagnosis for FGFR3-related disorders. *Congenit Anom (Kyoto)* 2019; **59**: 4-10.
- 6) Richards S, et al: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405-424.
- 7) Kurahashi H, et al: Preimplantation genetic diagnosis/screening by comprehensive molecular testing. *Reprod Med Biol* 2015; **15**: 13-19.
- 8) 倉橋浩樹: 遺伝子診断の臨床応用 出生前診断. *日本医師会雑誌* 2021; **149**(11): 1970-1974.

臨床トピックス

胸椎後縦靱帯骨化症の疫学・ 診断と手術治療の進歩

安藤 圭* 今釜 史郎*

内容紹介

胸椎後縦靱帯骨化症は、世界、本邦の双方において発生・報告の多い疾患である。脊髄障害が出現した場合、多くが進行性、保存治療抵抗性であり、手術治療が選択される。これまでの報告では手術後の改善率が不良とされてきたが、近年行われている instrumentation 併用後方除圧固定術によって術後改善率が向上し、術直後から術後約 1 年まで、さらに改善が得られる。術直後の麻痺悪化率は依然として高く注意を要する。

はじめに

胸郭に囲まれた胸椎は、可動性の大きい頸椎、腰椎に比較し、加齢性変化が出現しにくいとされ、脊髄障害は生じにくいとされる。日本脊椎脊髄病学会脊椎脊髄手術調査報告では、31,380 例中、胸椎手術は 1,264 例 (4%) と報告されている¹⁾。胸椎後縦靱帯骨化症 (ossification of the posterior longitudinal ligament : OPLL)、胸椎黄色靱帯骨化症 (ossification of the ligamentum flavum : OLF) に代表される胸髄症は、一般に脊髄障害が出現すると進行が早く、早期の対応が必要である。

靱帯骨化症の報告が多い本邦においても、頸椎 OPLL の 3.2% に対し、胸椎 OPLL は 0.8% と、特に手術症例については比較的稀な疾患であり、まとまった報告は少ない。しかし脊髄障害が生じ、手術治療を行った場合、術直後麻痺悪化率が 32% と非常にリスクの高い疾患である²⁾。

本稿では、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」、AMED による胸椎後縦靱帯骨化症手術症例における多施設前向き研究結果を中心に報告する。

I. 胸椎後縦靱帯骨化症の疫学と原因

1987 年に Ohtsuka らが、50 歳以上、1,058 名を対象に、頸椎、胸椎単純 X 線を撮影したところ、頸椎 34 名 (3.2%)、胸椎 8 名 (0.8%) に靱帯骨化を、特に中位胸椎に多く認めたと報告した³⁾。単純 X 線では肋骨に囲まれた胸椎の脊柱管内の評価は難しく、Fujimori らは検診で受診し、CT を撮影した 1,500 名に対し、胸椎 OPLL は 24 名 (1.6%) であったと報告している⁴⁾。また、好発高位は T1/2、T5/6 の順であった⁴⁾。靱帯骨化症の原因遺伝子について、Ikegawa らは多因子遺伝であるとしている。彼らは、GWAS (Genome Wide Association Study) により、6 つの強い相関を示す遺伝子を発見し、なかでも *RSPO2* (R-spondin 2) に着目した。*RSPO2* は軟骨分化 (抑制) に関わる遺伝子であり、間葉系幹細胞から靱帯細胞、そして靱帯再生を制御している。しかし靱帯骨化症において、この遺伝子量が減少するために、異所性骨化、すなわち

—Key words—
胸椎、後縦靱帯骨化症

* Kei Ando : 名古屋大学大学院医学研究科整形外科学

** Shiro Imagama : 名古屋大学大学院医学研究科
整形外科学

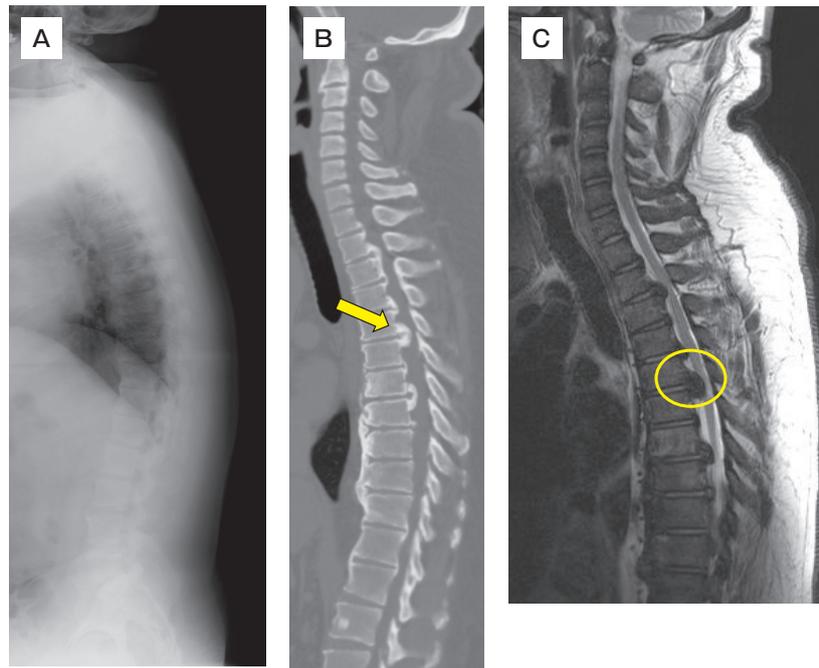


図1 胸椎後縦靱帯骨化症画像

A：単純X線では肋骨に囲まれた胸椎での評価は難しく、脊椎アライメントの確認の評価を行う。

B：CT再構築画像により、椎体後方に位置する後縦靱帯に加え、前縦靱帯骨化、黄色靱帯骨化も生じることが多い。また、脊髄障害が生じている症例の多くは骨化靱帯の頭尾側は不連続であり、微小な可動性の存在が推察される。

C：MRIでは骨化靱帯は低輝度であり、脊柱管内で圧迫された脊髄を確認できる。脊髄障害が生じた症例では、最狭窄高位で髄内輝度変化を認めることが多く、脊髄障害の責任高位と考えられる。

(筆者提供)

OPLLが発生するとしている⁵⁾。

また、骨化靱帯が脊柱管内でその体積を増大していくには、メカニカルストレスの存在が重要である。森田らは、胸椎疾患のない50名を対象に、脊髄造影後 multi detector-row CTを用いて、胸椎前屈、後屈位で機能撮影を行い、その矢状断像における局所後弯角、各椎間の可動域を測定したところ、胸椎全体では平均25.1°の可動域が存在し、各椎間に上下位胸椎では3~4°、中位胸椎では1~2°の可動域が存在すると報告している⁶⁾。

頸椎、腰椎に比較し、動きの少ないとされる胸椎でも各椎間に可動性はあり、骨化した靱帯は、この椎間可動性により伸展していくと考えられる。

II. 診断と手術治療

診断には、単純X線、CT、MRIいずれも必要

である。高度肥満症例が多いため、単純X線では肋骨に囲まれた胸椎での評価は難しく、脊椎アライメントの確認の評価を行う(図1A)。CT再構築画像により、骨、靱帯骨化の評価は容易である(図1B)。椎体後方に位置する後縦靱帯に加え、前縦靱帯骨化、黄色靱帯骨化も生じることが多い。また脊髄障害が生じている症例の多くは、骨化靱帯の頭尾側が不連続であり、微小な可動性の存在が推察される(図1B)。MRIでは骨化靱帯は低輝度であり、脊柱管内で圧迫された脊髄を確認できる。脊髄障害が生じた症例では、最狭窄高位で髄内輝度変化を認めることが多く、脊髄障害の責任高位と考えられる(図1C)。

靱帯骨化による脊髄障害(下肢しびれ、筋力低下、歩行障害)が生じた場合、その多くは進行性であり、手術治療が必要となる。後縦靱帯は、椎体後方、

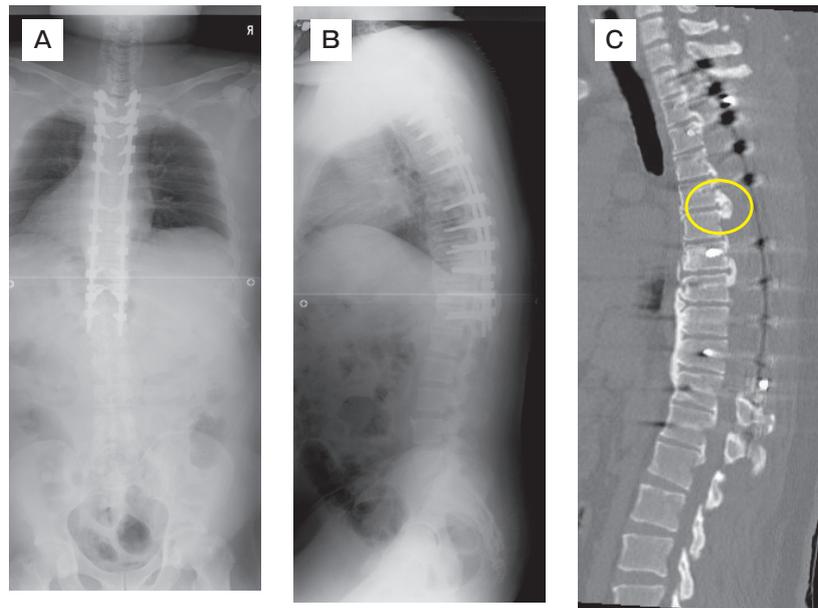


図2 instrumentation 併用後方固定術

単純 X 線(A, B), CT では術前に認めた骨化不連続部位に連続性を認める(C)。
(筆者提供)

脊髄の腹側に位置しており、骨化靱帯を直接除去することで、脊髄への圧迫は解除される。しかし、脊髄腹側の骨化靱帯を除去するには、前方からのアプローチ、もしくは後側方アプローチが必要であり、侵襲が大きいこと、骨化靱帯切除時の髄液漏などの合併症リスクが比較的高いことより、現在多くの施設では後方からの手術が施行されている。また後方からの椎弓切除のみでは、圧迫により脆弱化した胸髄に対し、さらに後弯が進むことで脊髄への直接圧迫が進んでしまい、麻痺が生じた報告があり⁷⁾、instrumentation 併用後方固定術が施行されている。

2018年にImagamaらは、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究」、AMEDによる胸椎後縦靱帯骨化症手術症例における多施設前向き研究115例の胸椎OPLL手術症例を調査した²⁾。男性55例、女性60例、平均BMI (body mass index) 30.4と肥満症例が多く、術前JOA (Japanese Orthopaedic Association) スコアは11点満点中4.5点と、独歩不能な症例が多く認められた。術式はinstrumentation 併用後方固定術(図2A~C)が85例(74%)と最も多

く、後方からの骨化靱帯切除12例(10.5%)、前方からの骨化靱帯切除8例(7%)、上位胸椎OPLLに対する除圧のみ6例(5.2%)、そして後方固定のみ4例(3.5%)、instrumentation 併用手術は101例(88%)であった。平均手術時間は416分、出血量は910mLであった。2008年にMatsumotoらは、多施設後ろ向き研究にて、154例の術式は、椎弓切除36例、椎弓形成51例、前方除圧25例、後方侵入骨化靱帯切除29例、胸骨縦割アプローチ5例、全体でinstrumentation 併用手術は52例(33%)であり⁸⁾、約10年間でinstrumentation 併用手術が明らかに増加していると報告した。

Ⅲ. 治療成績

周術期合併症は59例(51.3%、88合併症)と非常に頻度が高く、その内訳は主なものとして、術中硬膜損傷16例、髄液漏10例、深部感染5例、肺梗塞2例、脳梗塞1例、そして術直後麻痺は37例(32.2%)と最も多く認められた。37例中27例(73%)は追加手術なく、自然経過により回復し、9例は追加手術を要した。9例中4例は固定範囲追加、2例にそれぞれ骨化靱帯切除、血腫除去、

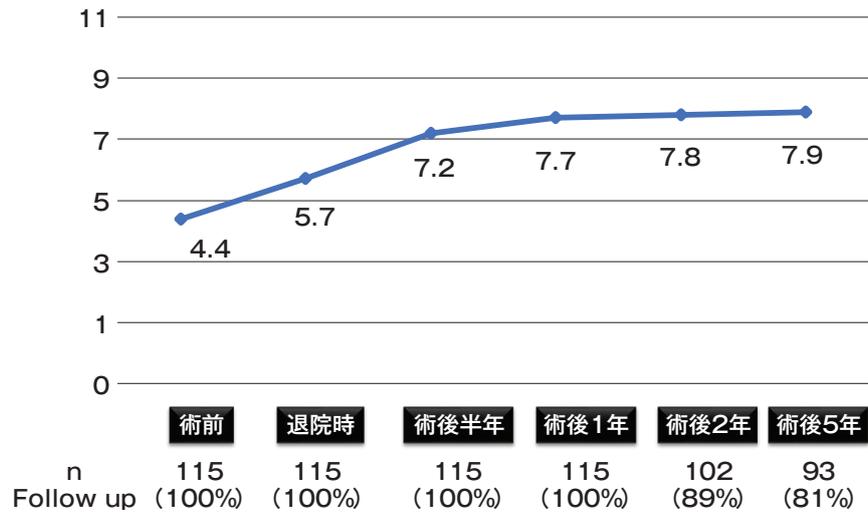


図3 術後5年までの平均JOAスコアの推移

(筆者作成)

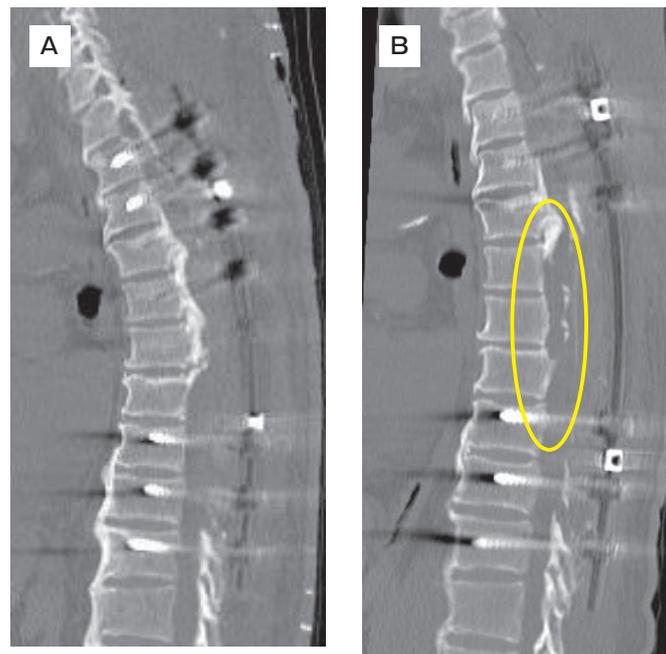


図4 後方進入骨化切除

A：切除前，B：切除後。後方除圧固定術後麻痺の改善傾向がない場合，後方進入骨化切除を行う。

(筆者提供)

1例に前方侵入骨化切除が施行された。最終的には，術後脳梗塞のために片麻痺が生じた1例を除き，術後平均2.7カ月で術前の状態まで回復した。

術後5年まで経過観察が可能であった93例(81%)の平均JOAスコアの推移を見ると，術後1年かけて徐々に回復し，その後も同等の状態を維持さ

れている(図3)。前述した靭帯骨化頭尾側の不連続性(図1B)の術後画像経過を見ていくと、連続性が得られている(図2C)。つまり、靭帯骨化部分の微少な可動性が消失することになる。Andoらは、この連続性の獲得が、術後徐々に回復する下肢機能に関連していると報告した⁹⁾。靭帯骨化による脊柱管狭窄の存在下でも、圧迫により脆弱な胸髄高位の可動性が軽減することで、徐々に脊髓そのものも回復してくると思える。胸椎OPLLに対する手術後、麻痺が悪化しても、その後、約70%は自然回復、24%は追加手術により回復していた。我々は、術後3週経過しても麻痺の改善傾向がない場合、後方進入骨化切除を行うことで、侵襲の大きな手術ではあるものの、良好な成績が得られている(図4)¹⁰⁾。

おわりに

難治性疾患である胸椎後縦靭帯骨化症は、脊髓障害が出現した場合、多くが進行性、保存治療抵抗性であり、手術治療が選択される。最近行われているinstrumentation併用後方除圧固定術によって術後改善率が向上し、術直後から術後約1年まで、さらに改善が得られる。術直後の麻痺悪化率は依然として高く注意を要する。原因遺伝子のひとつであるRSPO2の上流の転写因子であるCEBPB、そしてWnt/ β -カテニンシグナルなどの経路の中をターゲットとする薬剤の開発も期待されている。

さらに今後のデータ蓄積、解析により、より良好な手術成績を目指した術式の確立を図りたい。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Imajo Y, et al : Japanese 2011 nationwide survey on complications from spine surgery. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association 2015 ; **20**(1) : 38-54.
- 2) Imagama S, et al : Perioperative complications after surgery for thoracic ossification of posterior longitudinal ligament: A nationwide multicenter prospective study. Spine (Phila Pa 1976) 2018 ; **43**(23) : E1389-E1397.
- 3) Ohtsuka K, et al : A radiological population study on the ossification of the posterior longitudinal ligament in the spine. Arch Orthop Trauma Surg 1987 ; **106**(2) : 89-93.
- 4) Fujimori T, et al : Prevalence, concomitance, and distribution of ossification of the spinal ligaments: results of whole spine CT scans in 1500 Japanese Patients. Spine (Phila Pa 1976) 2016 ; **41**(21) : 1668-1676.
- 5) Nakajima M, et al : A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. Nat Genet 2014 ; **46**(9) : 1012-1016.
- 6) Morita D, et al : Range of motion of thoracic spine in sagittal plane. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 2014 ; **23**(3) : 673-678.
- 7) Yamazaki M, et al : Transient paraparesis after laminectomy for thoracic myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament: a case report. Spine (Phila Pa 1976) 2005 ; **30**(12) : E343-346.
- 8) Matsumoto M, et al : Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study. Spine (Phila Pa 1976) 2008 ; **33**(9) : 1034-1041.
- 9) Ando K, et al : Connection of discontinuous segments in early functional recovery from thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament treated with posterior instrumented surgery. J Neurosurg Spine 2019 ; **32**(2) : 200-206.
- 10) Imagama S, et al : Risk factors for ineffectiveness of posterior decompression and dekyphotic corrective fusion with instrumentation for Beak-Type thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament: A single institute study. Neurosurgery 2017 ; **80**(5) : 800-808.

臨床トピックス

胆管がんの現状と展望

江畑 智希*

内容紹介

本邦における胆道がんの罹患数は、がん全体で13位、死亡数では6位のがん腫であり、各種がん腫の中で比較的稀な難治性がんとして位置づけられる。本稿では肝外(肝門部領域、遠位)胆管がんに焦点を当て、その治療方針、外科治療、化学療法、肝移植などを概説する。本疾患は、胆管狭窄や壁肥厚による閉塞性黄疸を主徴候とし、胆汁うっ滞性肝障害と胆道感染症の性格を併せもつ。このため、胆道ドレナージを準緊急的に考慮する必要があり、多職種によるチーム医療が必要な疾患である。本疾患の予後は不良であり、中央生存期間は、無治療例では約4カ月、化学療法で約1年である。切除可能症例は約4年であるが、周術期死亡率が5~10%程度と高いことが問題である。

はじめに

厚生労働省の2019年予測によると、日本人のがん罹患数は約100万人、がん死亡数は約38万人と推定されている。がんに罹患することは日常的問題である。部位別では、予測罹患数が多い順に、大腸、胃、肺、乳房、前立腺、膵、肝が上位7つである。胆道(胆嚢・胆管)は、リンパ節、腎、皮膚、子宮、口腔・咽頭に続き13位である。推定

罹患数は22万人、人口10万人当たりでは18人となる。なお、1位の大腸は同15.5万人、124人である。大まかに言うと、一般診療で胆道がんに遭遇する頻度は、大腸がんの1/8となる。死亡者数の観点から見ると、肺の7.6万人をはじめ、大腸、胃、膵、肝に続き、胆道1.9万人と6位に浮上する。罹患率と死亡率のグラフ(図1)を見ると、生存率が低い順に、膵がん、胆道がん、肝がんである。消化器がんの中でも肝胆膵がんが左下領域に集中しており、難治性(発生者と死亡者の数が近い)であることを示している。

さて、このような稀少かつ難治な胆管がんであるが、その実情はなかなかわかりにくい。本稿では、胆管がんの基礎から最新事項までを通読できるように努めた。実地医家の先生方の臨床のお役に立てることを期待している。

I. 胆管がんの基礎

胆道とは、解剖学的には、肝細胞のあいだにある毛細胆管にはじまり、左右肝管が肝門レベルで合流し1本となり、Vater乳頭部で十二指腸に至る。機能的には、肝臓が産生した胆汁を十二指腸内に運ぶ。胆汁は界面活性作用により、脂肪をミセル化して吸収することが基本的な生理作用である。

胆道がんはその局在(発生部位)から、肝内、肝門部領域、遠位胆管がんの3種類に区別される²⁾。肝内胆管がんは肝腫瘍を形成することが特徴であり、肝細胞がんとの異同が問題になる。一方、後者2つは胆管狭窄(壁肥厚)を呈し、閉塞性黄疸を特徴とする胆管がんである(図2)。前者は肝がん

— Key words —
胆道がん, 胆管がん

* Tomoki Ebata : 名古屋大学大学院医学系研究科

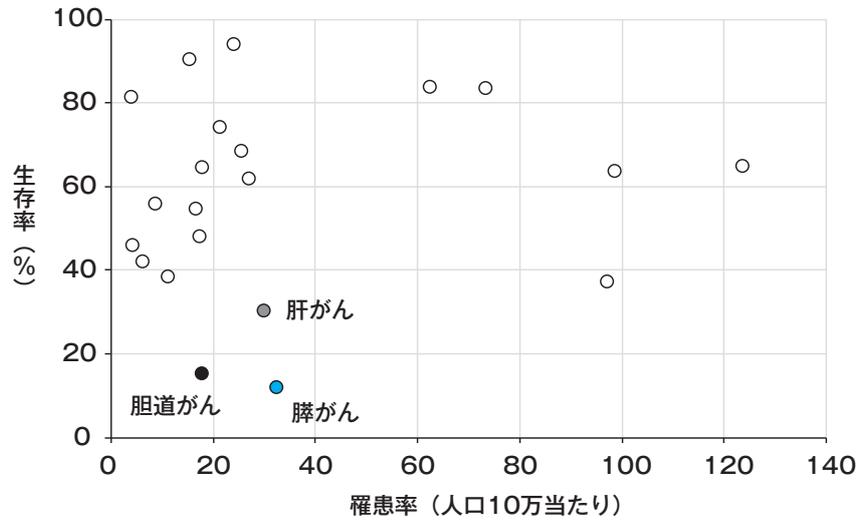


図1 各種がんの罹患率と生存率(2019年予想)
黒丸；胆道がん，青丸；膵がん，灰丸；肝がん

(文献1より筆者作成)

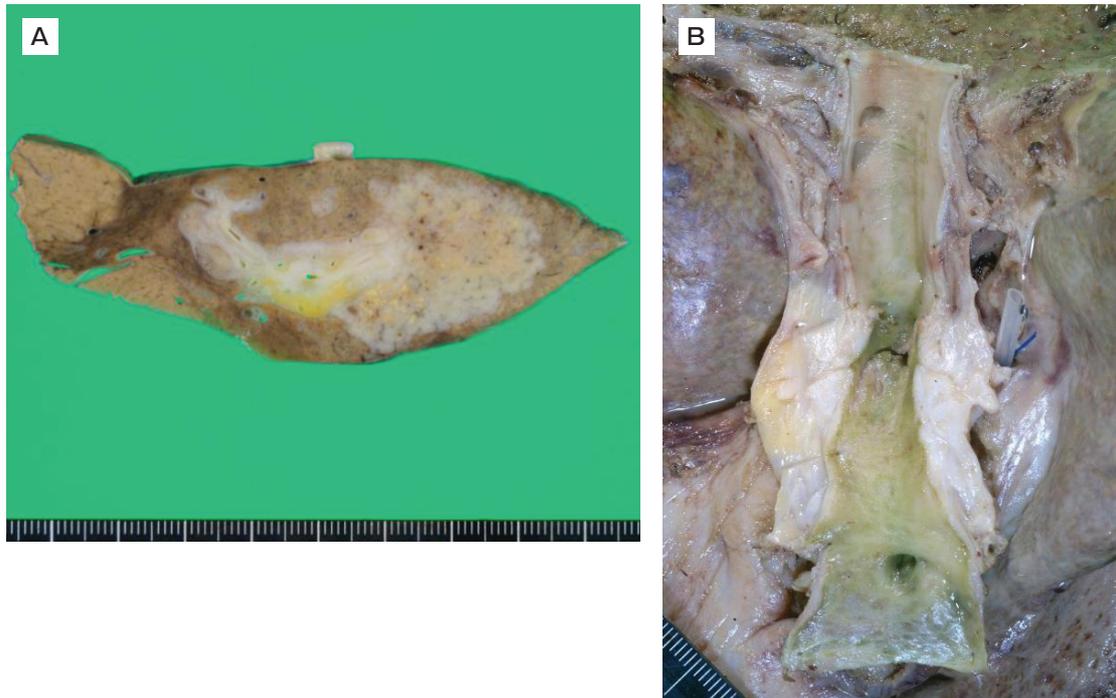


図2 胆管がんの肉眼像

A：肝内胆管がん。肝腫瘍の形態を呈する。B：肝門部領域胆管がん。胆管の壁肥厚の形態を呈する。

(筆者提供)

の1種として肝がん取扱い規約で扱われ、後者は胆道がん取扱い規約で扱われる。これは、臨床的にも、病理診断的にも、病期分類的にも異なることを意味する。本稿では、胆管がんとしての特徴が強く表現される後者2つを取り扱う。

胆管がんと関係する病態がいくつか知られている。アジア圏、特にタイ北東部やラオス(メコン川流域)では、肝吸虫による胆管がんが有名である。人口10万人当たり50~100人以上の罹患率であり、世界でもっとも多い原因である。ほかに、肝内結石症、膵・胆管合流異常、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis : PSC)も危険因子である。欧米ではPSC患者の約10%に胆管がんが発生し、逆に、胆管がん全体の約10%程度がPSC関連である。一方、本邦の胆管がんの多くは、これら危険因子を認めないことが多い。

2012年5月に、大阪の印刷工場の(元)従業員5名に胆管がんが発生し、うち4名が死亡している事実が報告された。全員が校正印刷部門に勤務し、塩素系有機溶剤の使用歴があった。溶媒に含まれる1, 2-ジクロロプロパンとジクロロメタンの長期間、高濃度曝露がその原因である可能性が高いとされ、新たな職業がんとして認識された。2014年には、国際がん研究機関によって上記2種類は発がん性化学物質に分類された。

II. 胆管がんの病像と診断

1. 病 像

肝臓の75%の領域の胆管が閉塞すると肉眼的に黄疸が生じる。それまでは無症状であり、超音波検査での胆管拡張や、採血における γ -GTP, ALP, ALT, ASTなどの上昇などが契機になることが多い。その後、褐色尿、皮膚の黄染、灰白便などの胆汁色素(ビリルビン)排泄に関連する臨床兆候が出現する。自覚症状としては、上腹部不快感、食欲不振、倦怠感、皮膚の掻痒感などである。総ビリルビン $>20\text{mg/dL}$ になると、胆汁うっ滞性の肝機能障害が高度になり、脂肪吸収障害による低栄養、凝固障害(ビタミンK低下による)、肝腎症候群、免疫機能低下を呈する。

胆汁は基本的に無菌であるため、胆管がんによ

る閉塞性黄疸において胆管炎症状(発熱)が初発になることは少ない。しかし、腸内細菌の逆行性感染により閉塞性化膿性胆管炎へと進展する。Raynaudの5徴(発熱、腹痛、黄疸、ショック、意識障害)に代表される諸症状を呈し、放置すれば早い経過で菌血症性ショックにより死亡する。

先に述べたように、胆管系の最上流は肝細胞の毛細胆管にはじまる。肝細胞は類洞にも接し、中心静脈(大循環系)へと連なる。全肝に大小の肝膿瘍が多発(胆管炎性肝膿瘍)し、重篤な菌血症になりやすい。抗生剤の胆汁移行は肝細胞が健常であることが前提であるため、その効果も期待できない。胆道がんは、このような事態を招く前に手を打つべき(準)緊急疾患でもある。

2. 診 断

典型的な流れは、①胆管拡張(閉塞性黄疸)の存在、②胆管閉塞(狭窄)の性状の診断、③組織学的所見の順に進め、④臨床病期診断と解剖学的特徴の把握を行った上で、⑤暫定的に治療方針を決定する。

腎機能が許されるならば、高度黄疸であっても胸腹部の造影CTを撮影する。上記の③を除くすべてが可能である。その後閉塞性黄疸を解除する目的で、内視鏡的な胆管ドレナージが施行される³⁾。

現在、内視鏡的膵胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography : ERCP)における直接胆管造影の診断的意義は弱まり、胆道ドレナージおよび組織学的確証を得ることが本検査の主な目的である。鉗子生検は主病巣のみならず、一見健常に見える周囲の部位からも採取することが、正確な進展度診断につながる。ただし、胆管生検では陽性診断が得にくい病態があることは銘記しておく必要がある。胆嚢管がん、肝内胆管がんなどによる胆管壁外からの二次的浸潤の場合である。胆管生検陰性の場合には、このような偽陰性と、さらには良性疾患の場合がある。後者には、IgG4硬化性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、肝内・胆嚢結石症に伴う胆管狭窄、胆石症術後の良性胆管狭窄などを含む⁴⁾。胆管上皮が採取されているか否か、壁内の炎症細胞浸潤の程度などを

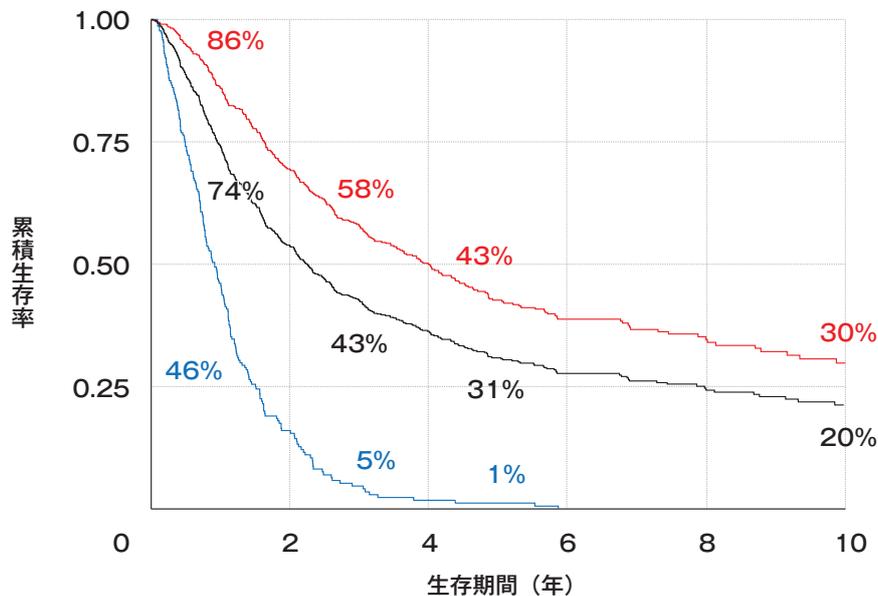


図3 2006～2016年の肝門部胆管がんの生存曲線

黒線：全例(n=729)，赤線：切除例(n=513)，青線：非切除例(n=216)

(文献6より引用)

総合的に考慮し、再生検の必要性を考慮する必要がある。

このように、胆管がんでは臨床(画像)診断のみで治療方針を決定することが少なからず存在する。その結果、切除例では切除標本の病理学的検索で良性(炎症性変化)であることが判明し、非切除例では抗がん剤治療での長期生存する事例が混入する。後者の場合は、無意味な抗がん剤治療が行われた(ている)ことになる。組織学的診断の有無はきわめて重要な情報であることがわかる。

Ⅲ. 胆管がんの治療方針

胆管がんの治療方針を一言で表すと、“可能なら切除”である⁵⁾。その可能ならの部分に多様な問題が存在する。もっとも重要な腫瘍因子の点では、診断時点で遠隔転移がない(M0)ことと、リンパ節転移が1～3個(N1)であること、CA19-9<1万などが条件である(施設差あり)。さらには、急速増大がない、血管浸潤が再建可能な範囲に留まること、胆管浸潤も切除限界点に及ばないことなどの主腫瘍の因子が加わる。患者因子では、全身状態(食事、運動、認知機能)が良好、かつ肝切

除の場合は肝予備能が良好である必要がある。後述するが、胆管がんの手術は高侵襲・高リスク・高難度手術と認識されており、手術適応はやや厳しいと考えられる。さらに医療者側因子として、外科・非外科チームの経験と人数が必要であり、すべての病院で行える手術ではない。

胆管がんの代表として、肝門部領域の胆管がんを用い、2006～2016年のあいだに名古屋大学医学部附属病院で診療した729名(切除513人、非切除216人)の生存曲線を図3に示す⁶⁾。中央生存期間は、非切除で0.9年、切除で4.0年であり、両者の背景は異なるものの、その差は明らかである。切除例の症例数が非切除例の2倍強あるため、両群を合わせた成績はやや切除側に近く、その中央生存期間は2.3年となる。切除をすれば治るとまでは言い難く、切除例で治癒(cure)を期待できるのは30%程度である。さらに注目すべきは、切除例の1年時点での生存率は86%、すなわち14%が死亡したという事実である。この中には手術関連死と早期再発死が含まれる。結果論であるが、これら患者群は切除の利益は少ないとも言える。

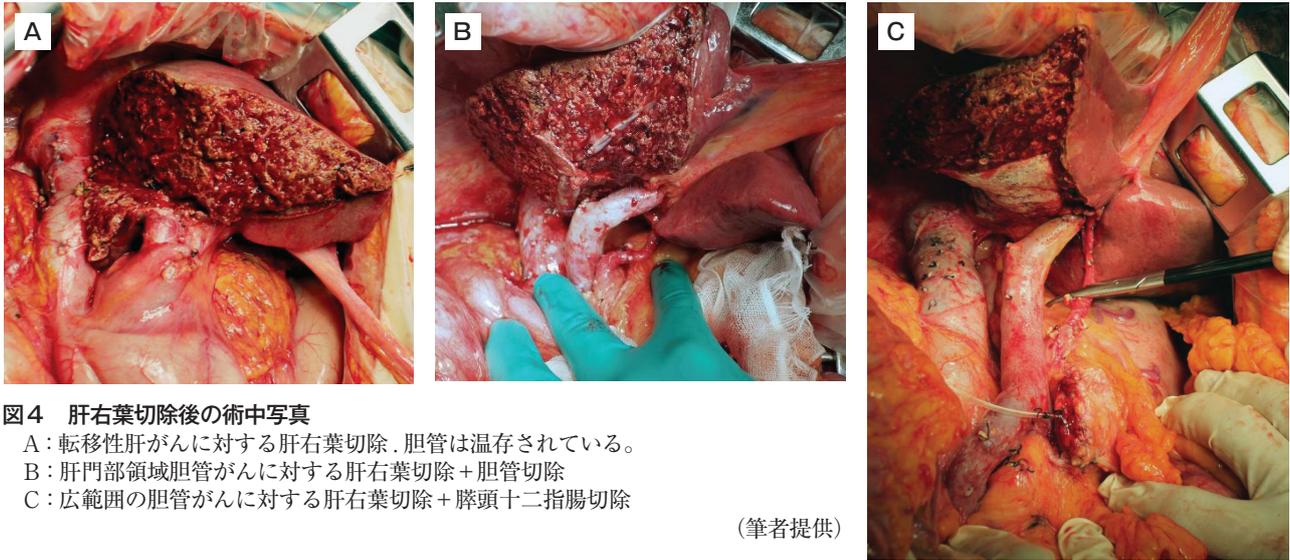


図4 肝右葉切除後の術中写真

- A：転移性肝がんに対する肝右葉切除，胆管は温存されている。
 B：肝門部領域胆管がんに対する肝右葉切除+胆管切除
 C：広範囲の胆管がんに対する肝右葉切除+膵頭十二指腸切除

(筆者提供)

このように胆管がんは、たとえ手術を施行しても予後不良であることを改めて認識する必要がある。その上で、手術リスクと臨床的効果とのバランスを考慮し、手術適応を決める必要がある。

IV. 胆管がんの切除治療

肝門部領域胆管がんに対する切除は、肝葉+尾状葉切除+胆管切除を基本とし、遠位胆管がんに対する切除は、膵頭十二指腸切除である(図4)。必要に応じ、血管(多くは門脈)合併切除が併施される⁷⁾。胆管に広く浸潤する胆管がん(広範囲胆管がん)は、肝外胆管をすべて切除する必要があるため、上記2つの術式を組み合わせ、肝切除+膵頭十二指腸切除を施行する⁸⁾。この肝膵同時切除は、肝胆膵外科手術の中でももっとも高侵襲である。これら3つの術式が胆管がんに対する標準手術である。ほかに縮小手術として胆管切除があるが、全身状態不良例や小型腫瘍に限られるため、実際に施行する頻度は低い。最近の検討では、標準手術と比較し予後不良であるため、基本的には施行すべきではないとされている⁹⁾。

本邦の手術症例は日本外科学会が主導するNational Clinical Databaseに登録されているため、さまざまな臨床統計を知ることができる。肝切除

内容を統一して俯瞰すると、肝がんなどに対して行われる肝右葉切除は2019年に910例施行され、その手術死亡率は1.3%であった。胆管がんなどに行われる肝右葉切除+胆管切除(n=430)の死亡率は6.7%と上昇し、さらに広範囲胆管がんに行われる肝右葉+膵頭十二指腸切除(n=72)の死亡率は6.9%であった。

このように、肝の切除量は同一でも、胆管がんに対する肝切除は高リスク手術とされている¹⁰⁾。その理由は、技術的に高難度であること、閉塞性黄疸に伴う潜在的肝障害の存在、胆道ドレナージに伴う胆道感染による肝再生力の低下や感染性合併症の発生など複合的である¹¹⁾。術後管理や注意点は多岐にわたり、肝不全を基盤に多種多様な合併症が発生し得る。医療資源の集中的投入がしばしば必要になる。専門病院もしくはHigh-volume centerでは、この体制が構築されているため、死亡率が低くなることも判明している。

V. 胆管がんの化学療法

本邦では胆道がんの化学療法として、2006年にゲムシタビン(GEM)が、2007年にS-1が、さらに2011年にシスプラチン(GC)が保険適用となっている。化学療法の代表的な成績を表1¹²⁾に示す。GEM単剤、S-1単剤の治療効果は弱く、奏

表 1 進行・再発胆道がんに対する化学療法の効果

報告者	Okusaka	Furuse	Okusaka		Valle		Mizusawa		Sakai	
試験名/相	/II	/II	BT-22/II		ABC-02/III		JCOG1113/III		MITSUBA/III	
レジメ	G	S-1	G	GC	GC	GS	G	GC	GC	GCS
症例数	40	41	42	42	175	179	206	204	123	123
奏効率(%)	18	35	12	20	32	30	16	26	15	42
腫瘍制御率(%)	55	73	50	68	82	83	72	81	62	80
無増悪生存期間(月)	2.6	3.7	3.7	5.8	5.8	6.8	5.0	8.0	5.5	7.4
全生存期間(月)	7.6	9.4	7.7	11.2	13.4	15.1	8.1	11.7	12.6	13.5

G: ゲムシタピン, GC: ゲムシタピン+シスプラチン, GS: ゲムシタピン+S-1, GCS: ゲムシタピン+シスプラチン+S-1
(文献 12 より引用改変)

効率はそれぞれ 10%, 20% である。現在の標準治療である GEM + GC の奏効率は約 30%, 横ばいを含んだ腫瘍制御率は約 80% であり, 残り 20% は腫瘍が増大する。中央無増悪期間は 6~8 カ月, 中央全生存期間が 12 カ月である。全体的に胆道がんの化学療法は, 治療強度および延命効果共に穏やかである点は否めない。

2018 年の欧州臨床腫瘍学会で, 3 剤併用レジメ GC + S-1 (GCS) の GC に対する優越性が報告された。全生存期間は GC が 12.6 カ月に対し, GCS は 13.5 カ月 ($p=0.046$) である。わずか 1 カ月の差であるが, 統計学的に有意差を認めた。無増悪期間も同様に, 5.5 カ月 vs. 7.4 カ月 ($p=0.015$) と有意に GCS 群が良好な結果であり, GCS 療法は新たな標準治療となる可能性が示唆された。外科的に注目すべき所見は奏効率であり, GC 群 15.0% に対し, GCS 群で 62.0% と明らかな差を認めた。局所進行による切除不能例などは, 化学療法後の切除を意図するという治療方針が現在検討されており, そのレジメは GC よりも縮小率が良好な GCS が使用されている。

VI. 肝門部領域胆道がんに対する肝移植

2005 年に米国 Mayo Clinic から, 肝門部領域胆道がん(原発性硬化性胆管炎関連, または切除不能症例) 38 例に対し, 化学放射線療法の後に肝移植を行い, 5 年生存率 85% という驚異的な成績が報告された¹³⁾。原発性硬化性胆管炎に発生した

胆道がんは胆管浸潤範囲が不明瞭であり, 切除範囲の計画が困難である。肝移植手術では全肝が摘出され, 胆管切除断端を気にする必要がないことは有利な点である。また, 同時期の切除例($n=24$) の 5 年生存率は 21% と不良であったため, 肝門部領域胆道がんに対する肝移植は広く受け入れられた。その適応は, 原発性硬化性胆管炎合併例または切除不能, 腫瘍径 3cm 以下, リンパ節転移がないなどである。海外(特に北米)では, 肝移植は胆道がんの治療選択肢のひとつである。

本邦の検討では, 進行がんの 70% は病理学的リンパ節転移を伴うことから, 肝移植の適応は限定的と考えられる。本邦でも肝移植専門施設で肝移植に対する臨床試験が計画されており, 原発性硬化性胆管炎合併例, 広範囲の肝内進展例, 肝予備能不良例などは, その対象になると推定される。

おわりに

胆道がんの現状と今後の可能性について概説した。その稀少性ゆえに大規模臨床試験が実施困難な領域であり, 各知見のエビデンスレベルが低いことが胆道がんの特徴である。最近, 胆道がん関連のガイドラインが改訂されたので^{14, 15)}, さらに知識を深めるには一読をお勧めする。実地診療で胆道がんが疑われる場合は, 胆道ドレナージ, 化学療法, 外科治療などを含む, 多職種によるチーム医療が展開できる病院への紹介が望ましい。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Nakeeb A, et al : Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996 ; **224** : 463-473 ; discussion 73-75.
- 3) Kawashima H, et al : Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 2013 ; **257** : 121-127.
- 4) Otsuka S, et al : Benign hilar bile duct strictures resected as perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2019 ; **106** : 1504-1511.
- 5) Nagino M, et al : Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013 ; **258** : 129-140.
- 6) Ebata T, et al : Predictive performance of Blumgart T staging for perihilar cholangiocarcinoma in a Japanese center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020 ; **27** : 132-140.
- 7) Ebata T, et al : Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003 ; **238** : 720-727.
- 8) Toyoda Y, et al : Cholangiographic tumor classification for simple patient selection prior to hepatopancreato-duodenectomy for cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019 ; **26** : 2971-2979.
- 9) Jikei K, et al : Oncologic reappraisal of bile duct resection for middle-third cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020 ; **28**(4) : 1990-1999.
- 10) Takagi T, et al : A clear difference between the outcomes after a major hepatectomy with and without an extrahepatic bile duct resection. *World J Surg* 2017 ; **41** : 508-515.
- 11) Kawakatsu S, et al : Mild prognostic impact of postoperative complications on long-term survival of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2020 Sep 1. doi : 10.1097/SLA.0000000000004465. Online ahead of print.
- 12) 山口和也ほか：進行消化器癌の conversion surgery. *臨床外科雑誌* 2018 ; **80**(1) : 851-858.
- 13) Rea DJ, et al : Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005 ; **242** : 451-458 ; discussion 8-61.
- 14) 日本肝胆膵外科学会：胆道癌診療ガイドライン改訂第3版. 胆道癌診療ガイドライン作成委員会編. 2019.
- 15) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会：急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2018 [第3版]. 医学図書出版, 東京. 2018.

臨床トピックス

両側前庭障害に対する新規治療の開発

岩崎 真一*

はじめに

末梢前庭は、頭部の回転加速度を検知する3つの半規管(前・後・外側半規管)と、重力や直線加速度を検知する2つの耳石器(卵形囊・球形囊)によって構成され、前庭動眼反射や前庭脊髄反射を介して、固視の維持や体平衡の維持に役立っている。これらが障害されると、回転性めまいや体動時のふらつき、バランス障害など、さまざまな症状を呈する。左右の末梢前庭のうち、一側の障害であれば、いわゆる前庭代償が働くため、めまい感やふらつきなどの症状は時間と共に徐々に軽快する。一方、両側の前庭が障害されると、前庭代償は働かず、めまいやバランス障害、体動時の動揺視が慢性的に持続する。この両側前庭障害に対しては有効な治療法がないのが現状である。

両側前庭障害に対して有効な治療法を開発を目指して、現在さまざまな基礎研究や臨床研究が進められている。このうち、人工前庭、ノイズ前庭電気刺激(galvanic vestibular stimulation: GVS)、内耳の再生治療の現況について概説する。

I. 人工前庭

両側前庭障害に対する新たな治療のひとつとして、人工前庭の開発が進められており、すでに欧

米では臨床応用段階にある。人工内耳が、耳に入ってくる音響刺激を解析し、蝸牛内のラセン神経節を刺激するのに対し、人工前庭は、3つの半規管の膨大部に埋め込んだ電極で、頭部に装着した加速度計で解析した頭部の動きに応じて、半規管の刺激を行う(図1)¹⁾。

米国では、2000年頃から人工前庭の動物実験を開始し、2016年の4月からヒトを対象とした臨床試験を開始している。欧州でも人工前庭の開発を進めている。こちらのグループでは、動物実験は行わずに、いきなりヒトに対して人工前庭の埋め込みを開始している。すでに両側の高度難聴を伴う前庭障害患者12例に対して人工前庭埋込術を施行し、概ね良好な結果が得られたことを報告している²⁾。

II. ノイズ GVS

筆者らのグループでは、両側前庭障害患者の体平衡障害に対する治療のひとつとして、経皮的ノイズ前庭電気刺激(GVS)による治療の開発を進めている。ノイズ GVS は、耳後部に貼付した電極より微弱なノイズ様の電流を流すことで前庭神経の機能を増強する方法であり、微弱な入力信号に対する非線形の応答が、ノイズ様の相同的な刺激を与えることによって増強されるという確率共振現象を応用している。我々は、このノイズ GVS の両側前庭障害患者における体平衡改善に着目して開発を進めている。

両側前庭障害患者を対象とし、ノイズ GVS の短期刺激が両側前庭障害患者の体平衡に及ぼす影

— Key words —

両側前庭障害, 人工前庭, 前庭電気刺激, 内耳再生

* Shinichi Iwasaki: 名古屋市立大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉・頭頸部外科

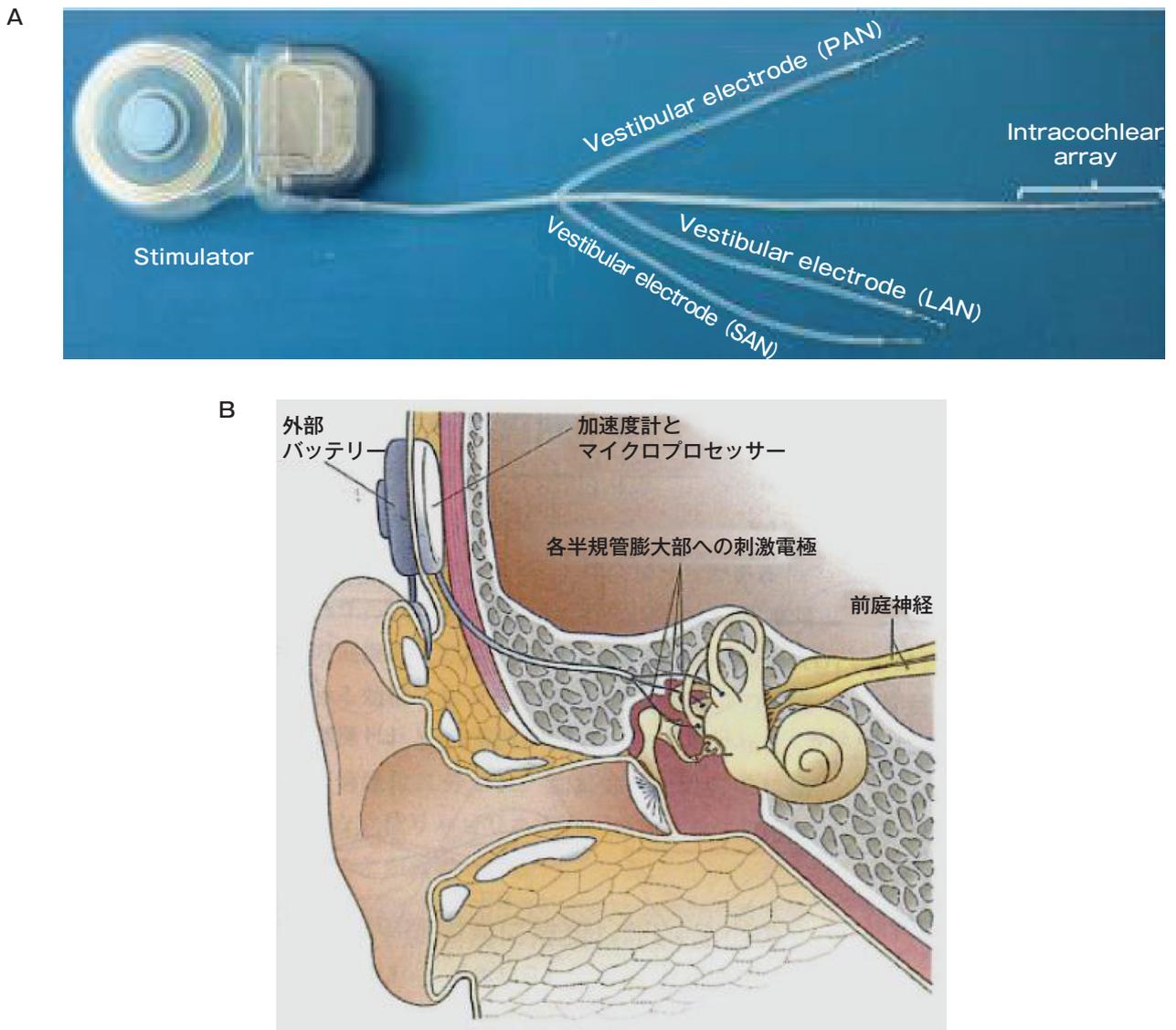


図1 人工前庭

A：メドエル[®]社製の人工前庭。蝸牛へ埋め込む人工内耳の電極から、3つの半規管に埋め込む人工前庭が枝分かれしている。

B：人工前庭の概略。頭部に埋め込んだ三次元の加速度計によって、頭部の動きを解析し、マイクロプロセッサで電気信号に変換した後、各々の半規管膨大部に埋め込んだ刺激電極で半規管を刺激し、前庭動眼反射を引き起こす。

(文献1より引用)

響について検討を行った(図2)³⁾。図2Cに、ミトコンドリア脳筋症による両側前庭障害患者においてみられたノイズGVSの体平衡に及ぼす効果を示す。この症例においては、GVSの刺激強度を強めると徐々に体平衡機能が改善し、400Aでピークに達した。さらに増強していくと、患者の体平衡機能は増悪した(図2C)。ノイズGVSは、少なくとも短期刺激においては両側前庭障害患者

の体平衡機能を改善させる効果があることが判明した。

ノイズGVSの長期刺激が体平衡機能に及ぼす影響を検討する目的で、両側前庭障害患者において、30分間のノイズGVS刺激を行い、その持ち越し効果の有無について検討を行った(図3)⁴⁾。重心動揺のパラメータのうち、動揺速度について、刺激終了後3時間にわたって有意な体平衡機能の

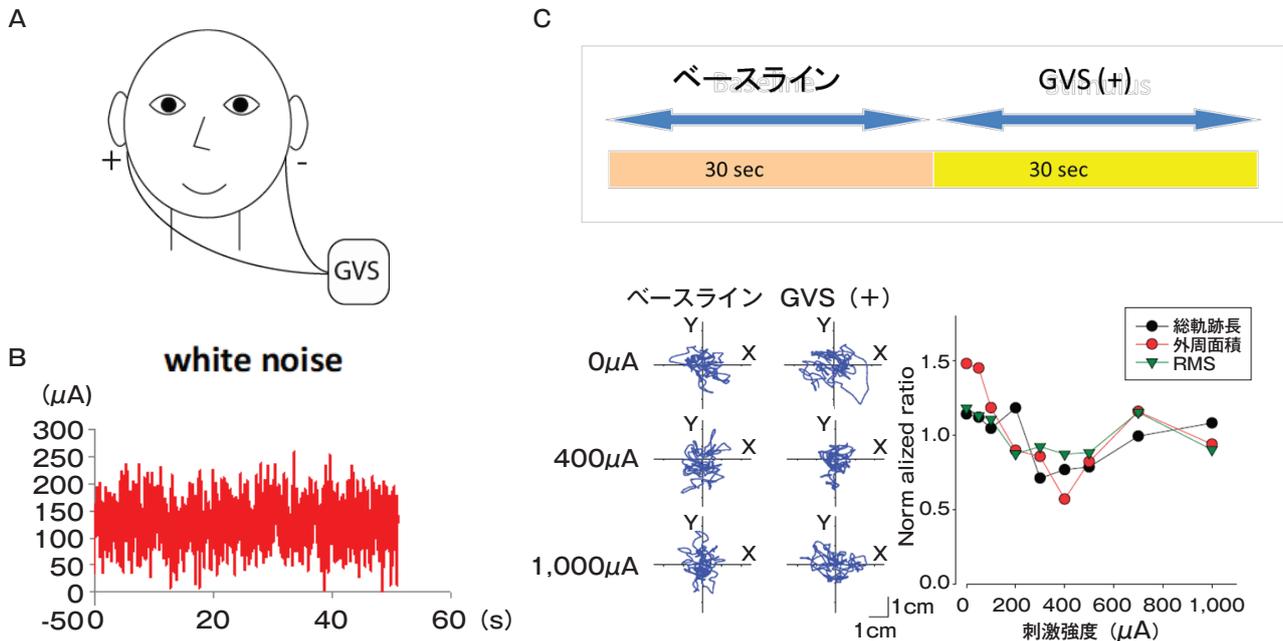


図2 ノイズ GVS が両側前庭障害症例の体平衡に及ぼす影響

A：携帯型の前庭電気刺激装置を使用し，両側耳後部より微弱なノイズ様の電流で刺激を行う。

B：ノイズ GVS の刺激波形

C：(上段)試験のプロトコル。重心動揺計上に閉眼起立し，刺激なしの状態では 30 秒間(ベースライン)，ノイズ GVS ありの状態では 30 秒間，重心動揺を記録した。ノイズ GVS の刺激強度は 0~1,000 A とし，ランダムな順序で刺激を行った。(下段)ミトコンドリア脳筋症による両側前庭障害患者(36 歳女性)において，ノイズ GVS の短期刺激が重心動揺に及ぼす影響。ノイズ GVS の刺激を大きくすると，総軌跡長，外周面積，root mean square (RMS)のいずれもが徐々に改善し，400 A でピークに達した。さらに刺激を強くすると重心動揺は増悪した。

(文献 3 より引用)

改善が認められた。この結果は，ノイズ GVS の長期刺激は，刺激終了後少なくとも数時間にわたって体平衡機能を改善する，持ち越し効果を有することを示唆する。ノイズ GVS は，小脳や脳幹などの中枢神経系にも作用を及ぼして，何らかの可塑的变化を生じさせることによるものと考えられる。

現在，ノイズ GVS の実用化に向けて，重度の体平衡障害を有する前庭障害患者を対象として，プラセボ対照の医師主導治験を進めている。

Ⅲ. 内耳の再生医療

両側前庭障害に対する根本治療として，失われた感覚上皮の再生を目指した研究が進められている。再生医療研究の治療戦略としては，① iPS 細胞や ES 細胞などの幹細胞を用いて有毛細胞を作

製し，内耳に移植する細胞移植，②内耳の再生に関わる *Atoh1* や *p27kip1* などの遺伝子を導入して，内耳の再生を図る遺伝子治療，③神経栄養因子などの薬剤を投与することによって，内耳の再生を促す薬物治療の 3 つに大別される。

iPS 細胞や ES 細胞を用いた有毛細胞の作製は，*in vitro* ではすでに成功している。ES 細胞や iPS 細胞にさまざまな薬剤や栄養因子を，生後発達で見られるのと同様の順に適切なタイミングで与えることで，内耳の前駆細胞を作製し，有毛細胞に分化し，有毛細胞特有の機能である機械-電気変換能をもつ⁵⁾。また 3 次元培養を用いると，有毛細胞だけでなく，支持細胞や内リンパ腔，前庭神経とのシナプスを有する内耳オルガノイドを作製することができる⁶⁾。しかしながら，これらの研究を臨床応用するにあたっては，再生した細胞を

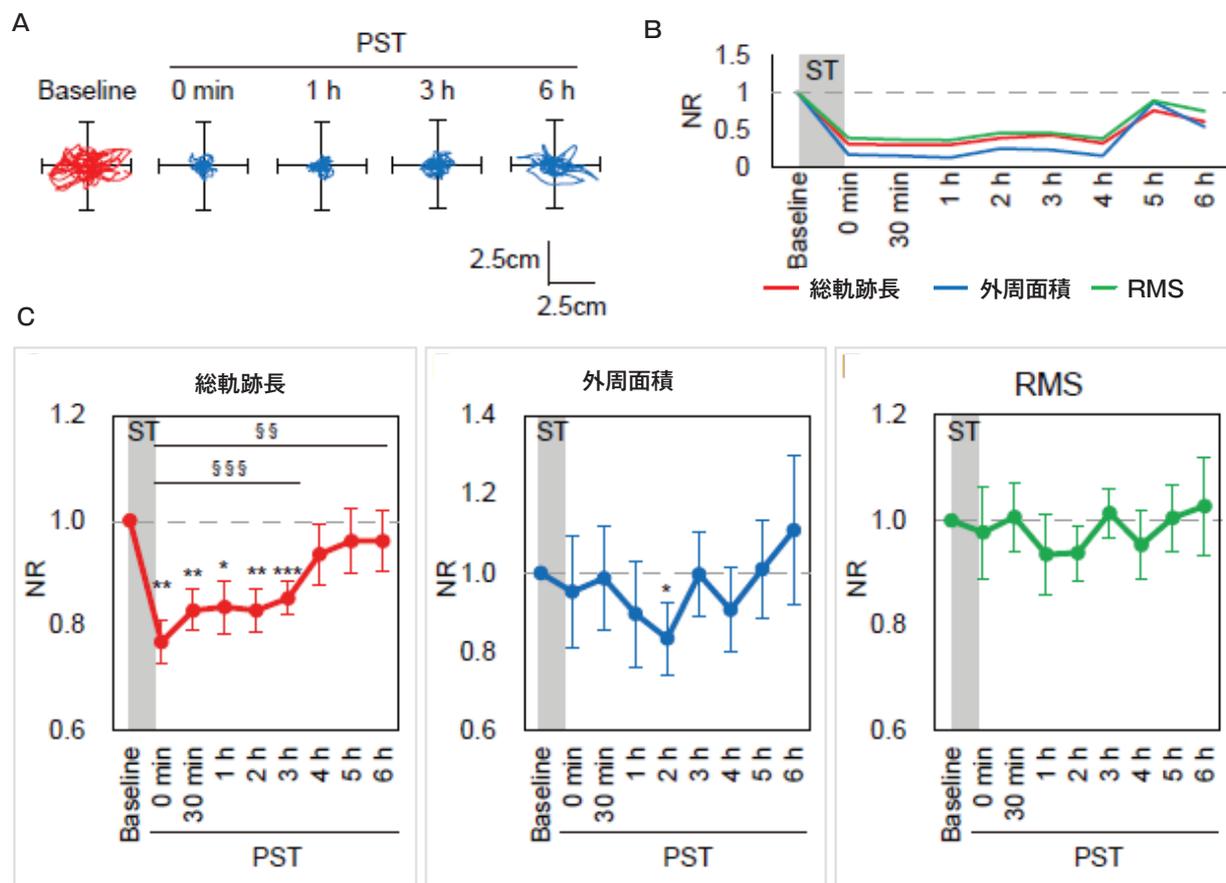


図3 両側前庭障害患者において、ノイズ GVS の長期刺激が体平衡に及ぼす影響

A：両側前庭障害患者における重心動揺検査結果(代表例)。刺激前(Baseline)と比較して、刺激終了後(PST)3時間にわたって体平衡の改善を認める。

B：Aの患者における重心動揺検査結果の経時変化

C：両側前庭障害患者11名における検査結果のまとめ。総軌跡長については、刺激終了後3時間にわたって有意な体平衡の改善を認めたが、外周面積、RMS値については、有意な改善はほぼみられなかった。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

(文献4より引用改変)

どのようにして安全に内耳に入れるかという、内耳への到達手段の開発が重要な研究課題となっている。

内耳への遺伝子導入治療については、*Atoh1* や *p27kip1* などの遺伝子の導入により、Wnt (分泌性糖タンパク質) や Notch (シグナル伝達経路のひとつ) などの内耳の増殖や分化に関与する細胞内シグナル伝達経路の調節をすることによって、細胞を増殖する試みがなされている⁷⁾。

また神経栄養因子については、BDNF や IGF-1 の投与により、内耳の再生を促す研究が現在進められている。

おわりに

現在のところ有効な治療法のない両側前庭障害に対し開発が進められている治療として、人工前庭、ノイズ GVS、そして前庭の再生治療について概説した。失われた前庭機能に対する代替治療としての人工前庭は、現在、臨床応用の段階に入っており、人工内耳と同様に世界中で広く行われるようになる日も近い。また我々が開発を進めているノイズ GVS については、簡便で侵襲も少ないことから、ある程度、前庭機能が残存している患者に対しては有効な選択肢のひとつになり得る。

末梢前庭の再生治療については、再生させた有毛細胞を安全に内耳に到達させる道は険しい。内耳の再生技術と薬物治療を組み合わせた新規治療も今後ますます発展してくることが期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 岩崎真一：人工前庭の原理と開発の現況． ENT フロントティア Next 耳鼻咽喉科イノベーション—最新の治療・診断・疾患概念 1. 耳(小林俊光, 高橋晴雄, 浦野正美編) 中山書店, 東京. 2016
- 2) van de Berg R, et al : The vestibular implant: frequency-dependency of the electrically evoked vestibulo-ocular reflex in humans. *Front Syst Neurosci* 2015 ; **20** : 255.
- 3) Iwasaki S, et al : Noisy vestibular stimulation improves body balance in bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2014 ; **82** : 969-975.
- 4) Fujimoto C, et al : Noisy galvanic vestibular stimulation sustainably improves posture in bilateral vestibulopathy. *Front Neurol* 2018 ; **9** : 900.
- 5) Oshima K, et al : Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010 ; **141** : 704-716.
- 6) Koehler KR, et al : Generation of inner ear organoids containing functional hair cells from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol* 2017 ; **35** : 583-589.
- 7) Mizutani K, et al : Notch inhibition induces cochlear hair cell regeneration and recovery of hearing after acoustic trauma. *Neuron* 2013 ; **77** : 58-69.

臨床トピックス

パーキンソン病とリハビリテーション

植木美乃*

内容紹介

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) の名称は、1817年に英国の神経病理学者である James Parkinson が「振戦麻痺に関する小論」を初めて報告したことによる(図1)。ここで紹介されている患者像からは、顔の表情が乏しく、前傾姿勢であり、足は小股で両上肢も前方で固定されている様子がうかがえる。PDは、手足が勝手に震える“振戦”，四肢の関節に抵抗が出現する“筋固縮”，表情がなくなり、動きがゆっくりと小さくなる“寡動”，姿勢が前傾で転びやすくなる“姿勢反射障害”が、4大症状として知られている。本邦のPDの有病率は10万人に約100人と言われ、超高齢社会を迎えたいま、その治療や対応は急務の課題である。

はじめに

PDは、中脳黒質のドパミンが不足し、主に運動に関する大脳基底核-皮質神経回路が変調をきたし、さまざまな運動機能障害を呈する。PDの病態生理として、ドパミン神経伝達の異常と大脳基底核-皮質神経ネットワークの機能不全という病態があり、両面での病態理解と治療介入を考え

—Key words—

パーキンソン病, リハビリテーション, 非侵襲的脳刺激療法, ニューロリハビリテーション

* Yoshino Ueki : 名古屋市立大学医学研究科
リハビリテーション医学分野

ることが重要である。すなわちドパミン不足に対しては、薬物的ドパミン補充療法や、近年の医師主導治験が行われている iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いた細胞移植などが行われている。一方で、PDの脳内ネットワーク機能不全という病態への介入として、脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) や、最近では経頭蓋直流電気刺激療法などの非侵襲的脳刺激療法が行われている。

本稿では、PDのリハビリテーションの実際について述べたあとに、非侵襲的脳刺激療法を組み合わせたニューロリハビリテーションに関して紹介したい。

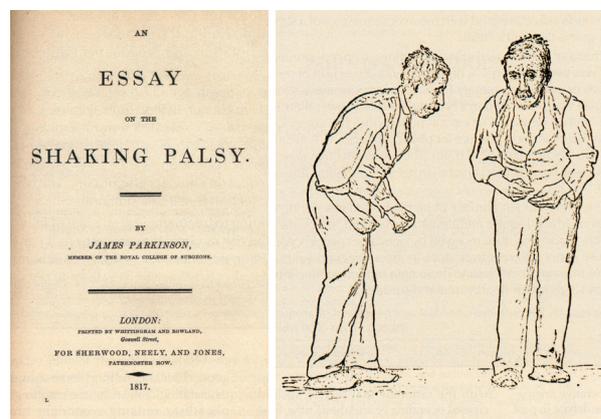


図1 パーキンソン病の患者像

無表情の前傾姿勢、小股で両上肢も前方で固定されている様子がうかがえる。

(James Parkinson : 振戦麻痺に関する小論, 1817より引用)

I. PD の症状

ここでは主に PD の運動症状と、その進行に関して述べる。PD の 4 大症状として、振戦、固縮、無動、姿勢反射障害があげられる。振戦は何もしていないときに震える静止時振戦、親指と他の指をすり合わせて丸薬を丸めるような動きのピルローリングが特徴的である。固縮は他動的に屈伸した際に、鉛管様、歯車様の抵抗がみられる。無動は動作の開始に時間がかかり、動作そのものも遅くなる。姿勢反射障害では体のバランスが悪くなり、前屈姿勢をとる。PD は運動症状が主体であるが、それ以外にも、便秘・排尿障害・起立性低血圧などの自律神経系の症状、抑うつ状態・幻覚・妄想などの精神症状を呈する。

PD の薬物治療として、さまざまな薬剤が開発されている。それに伴い PD 患者は長く、QOL (quality of life) や ADL (activities of daily living) が維持されるようになってきた。しかしながら、ドパミン神経細胞の変性脱落という根治術はないため、慢性進行性の病気であることに変わりはない。個人差も認めるが、PD のこれらの症状は緩徐に進行し増悪してくる。慢性進行性の病気の進行度は Yahr 分類で規定されており、症状の発現が片側に限局されている状態を Yahr 1、もっとも重症で生活に全介助を要する状態を Yahr 5 とする。さらにドパミン製剤(L-ドパ)の治療期間が長くなるにつれて、薬の効いている時間が短くなり、日内変動を示す wearing off 現象、本人の意思とは関係なく、手足や舌、口などが動く不随意運動であるジスキネジアが出現するようになる。

Wearing off 現象では、薬の服薬状況によって動きがよい状態(オン状態)と、動きが悪くて動けない状態(オフ状態)が1日のうちに何度も出現する(日内変動)。ジスキネジアは、逆に薬が効き過ぎたときにもっとも出現しやすい。進行期の PD では、薬剤の治療域が非常に狭くなり、脳内ドパミン濃度が足りないと効果が発現せず動けないオフ状態となり、閾値を超えるとジスキネジアが出現して、いずれにしても ADL, QOL に支障をきたしてしまう。

II. PD のリハビリテーション

レム睡眠行動異常症や PD Yahr 1~2、すなわち姿勢反射障害の出現していない軽症例は運動症状も軽度で、内服している薬剤量も少ない。この程度の軽症例であれば、独自に一般の体操、卓球、テニス教室に参加していたり、地域保健センターで開催される神経難病に関連する催しで、音楽療法や発声訓練、身体リハビリテーションなどの講習会に参加していることが多い。PD Yahr 3になると、姿勢反射障害や歩行障害が顕著になると同時に、運動症状の日内変動や薬剤の合併症としてのジスキネジアなどの不随意運動が出現するようになる。

PD Yahr 3~4 では、当院(名古屋市立大学病院)のような脳神経内科専門外来で薬剤処方をされているケースが多い。しかしながら、こういった地域の中核病院で外来リハビリテーションや入院での集中リハビリテーションを行っている施設は少なく、実際のリハビリテーションは、介護保険もしくは健康保険を利用した地域のリハビリテーション施設で行っていることが多い。PD を含めた神経難病患者において、内科的もしくは外科的治療とリハビリテーションは両輪であると考えられる。どちらか一方が欠けても機能を維持することは困難となる。昨今の内科的・外科的治療の進歩によって、PD 患者は長期間自立した生活を送ることが可能となり、平均週2回の病院もしくはデイケア・デイサービスでのリハビリテーションで、筋力強化訓練、立位バランス訓練、歩行訓練などを実施することで機能が維持される。

PD の非運動症状の管理や日内変動の把握には、理学療法士や看護師といった現場からの情報が非常に重要となってくる。たとえば PD Yahr 3~4 では、非運動症状としての便秘や血圧変動が顕著になることが多い。その際、リハビリテーション前には必ず血圧の計測を行っているため、それらの情報を医師へフィードバックすることが可能である。さらに PD では、日内変動が顕著なケースがある。外来受診時は薬が効いていて歩行可能であっても、実際には薬が効いていない時間帯のほ



図2 非侵襲的脳刺激療法

左：経頭蓋磁気刺激法，右：経頭蓋電気刺激法

(文献2より引用)

うが多いケース、ジスキネジアなどの不随意運動が強いケースも、比較的長い時間、患者と関わるリハビリテーション現場では症状変動を検出しやすい。これらの情報を中核病院と地域リハビリテーション従事者で共有することが重要である。

PD Yahr 4～5の進行期では、介護保険を利用した通所リハビリテーションのみならず、訪問リハビリテーションを受けることも多くなる。PD進行期では、運動症状の日内変動や薬剤の合併症としてのジスキネジアのみならず、言語障害・嚥下機能障害や非運動症状としての認知機能低下や幻覚、幻視が顕著となってくる。

リハビリテーションに関する留意点として、理学療法では、バランス訓練、視覚的・聴覚的キュー(外的刺激、たとえば横断歩道の横線のような一定間隔の線をまたぐように歩くと歩きやすい、メトロノームのリズムを鳴らしてその音でリズムをとって歩くと歩きやすいなど、外的刺激を加えると歩行が改善する現状がみられる)を利用した歩行訓練、姿勢維持、転倒防止に対する環境調整などが重要である。また、DBSを実施したPD患者では、術後に嚥下障害、認知機能低下や精神症状が出現する症例があるため、言語聴覚療法、作業療法、さらには内服がきちんと行えているか、刺激がオフになっていないかなどについて、看護師も含めた包括的な連携体制が必要となる。

Ⅲ. 非侵襲的脳刺激療法を用いたニューロリハビリテーション

ニューロリハビリテーションとは、神経科学の基礎研究の知識に基づいてそれをヒトに応用した translational research であり、脳機能や脳内ネットワークを非侵襲的に修飾することで、運動・認知機能を向上させる試みである。運動学習の生理基盤として脳可塑性が考えられており、脳の情報処理を実現するもっとも基本的な機能はシナプス可塑性である。脳内のシナプス伝達効率は固定されたものではなく、シナプスの活動レベルや他のシナプス入力との相互作用によりダイナミックに変化するものであり、シナプス可塑性とは、活動依存性にシナプス結合が変化することである。

細胞レベルでのシナプス可塑性では、主に海馬のシナプス前ニューロンの高頻度刺激によって誘導されるシナプス長期増強(long-term potentiation: LTP)のほかに、2種類のシナプス前ニューロンからシナプス後ニューロンへの入力が同期した場合や、シナプス前ニューロンからの入力がシナプス後ニューロンの脱分極と同期した場合に、入力特異的にシナプス結合の増強や抑制が引き起こされる連合性シナプス長期増強/抑制(連合性LTP/LTD, associative LTP/LTD)があげられる¹⁾。動物モデルでは、脳の神経を直接刺激することでシ

ナプス長期増強/抑制というシナプスレベルでの変化を誘導し、学習や記憶などの行動を変化させることが報告されている。この脳神経への刺激を非侵襲的に行うことで、神経疾患患者の脳の可塑性やネットワークを改善させ得る。

近年、非侵襲的脳刺激療法を用いて、頭皮上から脳の神経活動を変化させることが可能となり、脳卒中や神経疾患に対する治療法として臨床応用されるようになった(図2)²⁾。我々は、ニューロモデュレーションのひとつである経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation : tDCS)を手の巧緻運動訓練と併用させ、PDの手の巧緻運動障害に対する新たなリハビリテーションの可能性を提唱した³⁾。tDCSは、刺激装置が比較的安価で刺激電極の固定も容易であり、運動中も刺激が可能であるなど、リハビリテーション治療への導入がしやすいメリットを有する。また短時間のtDCSによって、一次運動野の興奮性が変化することが明らかにされている。さらに最近では、定常刺激ではなく、患者個人での最適歩行リズム(周波数)に合致させたパターン直流刺激(transcranial alternating current stimulation : tACS)を脳に与えて、歩行リズムの脳内ネットワークを人為的に制御し、歩行の脳内表現の空間的パターンを最適化することで歩行障害を正常化させる臨床研究が行われている。これは、いままで治療法が限られていたPD関連疾患に認められるすくみ足、加速歩行、小股歩行などの歩行障害を正常化する、革新的な歩行リハビリテーション法の開発を目指したものである。

PD関連疾患患者の最適歩行リズムを決定する至適周波数は、前評価の際に最良の歩行状態(オ

ン状態)における歩行周波数として決定された数値の周波数を歩行リズム直流刺激に用いる。刺激は、歩行の立脚期となる際に健側踵初期設置のタイミングで圧センサーからのトリガーにより患者個人の一歩行周期に合わせて、 $-1 \sim +1\text{mA}$ の微弱電流がサイン波形一周期で誘導される(closed loop stimulation : CLS)。最適化したCLSを併用した歩行リハビリテーションとシャム刺激は二重盲検で検討されており、現在までに終了した本刺激10例、偽刺激10例での中間解析では、本刺激群で治療後有意に歩行スピードが上昇している結果であった。

このように、DBSを行う前にTMS(transcranial magnetic stimulation)やtDCS、tACSといった非侵襲的脳刺激療法を用いたりリハビリテーション介入を行うことで、非侵襲的に脳内ネットワークの調整をすることも可能である。今後は積極的なリハビリテーション分野からの介入が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Buonomano DV, et al : Cortical plasticity : from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998 ; **21** : 149-186.
- 2) Nitsche MA, et al : Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000 ; **527** : 633-639.
- 3) Horiba M, et al : Impaired motor skill acquisition using mirror visual feedback improved by transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2019 ; **13** : 602.

臨床トピックス

難治がんに挑む －再発食道がんに対する光線力学療法－

片岡 洋望* 田中 守* 西江 裕忠*

内容紹介

内視鏡的手術や外科的手術の適応がない食道がん症例に対しては、化学放射線療法が施行される。しかしその後、食道がんが遺残、再発した場合には有効な治療法はなく、予後不良な転帰をとることが多い。光線力学療法(photodynamic therapy : PDT)は、化学療法や放射線療法とはまったく異なるメカニズムでがん細胞を攻撃し、再発がんにも強力な抗腫瘍効果を発揮する。低侵襲な治療のため、高齢の患者にも施行可能である。

本稿では、2015年に保険適用となった、再発食道がんに対する第二世代の Talaporfin PDT の実際、治療成績を紹介し、さらに進化しつつある光治療についても概説する。

はじめに

最新の日本人のがん統計¹⁾によれば、1年間に新たに26万人が食道がん罹患し(11位)、1.1万人が食道がんで死亡している(10位)。食道がんの5年生存率は46%、10年生存率は31%で、がん全体の5年生存率68%、10年生存率57%に比べ予後不良である²⁾。食道がんは治療の難しい‘難治がん’に位置づけられている。

日本人の食道がんの約9割は扁平上皮がんである。転移の可能性のない早期がんに対しては、内視鏡的治療で完治する。進行がんで、他臓器への遠隔転移がない場合は外科手術の適応となる。他臓器に転移がある場合や、外科手術に耐えられる体力がない場合には、化学療法、放射線療法、または両者を組み合わせた化学放射線療法が施行される。化学療法、放射線療法、化学放射線療法後に食道局所に遺残または再発した食道がんに対して、2015年に第二世代の Talaporfin PDT が保険適用となった³⁾。

I. 光線力学療法(PDT)とは

PDTとは、ポルフィリン骨格やクロリン骨格をもつ光感受性薬剤をがん患者に静脈投与し、腫瘍組織の薬剤濃度と近傍の正常組織の濃度の差が最大になった時点で、特定波長の光線を腫瘍に照射することにより(一般にはレーザー光線を用いる)、腫瘍細胞内に一重項酸素を主とする活性酸素種を惹起し、腫瘍細胞を破壊する治療法である⁴⁾(図1)。

PDTの特徴として、

- ①光化学反応により、腫瘍細胞のみを選択的に死滅させる低侵襲ながん治療である。
- ②光線照射されない部位では組織破壊は起こらないため、抗がん剤に比べ、有害事象、副作用が少ない。
- ③DNAを標的とした既存の抗がん剤による化学療法、放射線治療とは殺細胞メカニズムがまったく異なるため、化学療法、放射線療法

—Key words—
食道がん、化学放射線療法、光線力学療法、PDT

* Hiromi Kataoka, Mamoru Tanaka, Hirotsada Nishie :
名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学

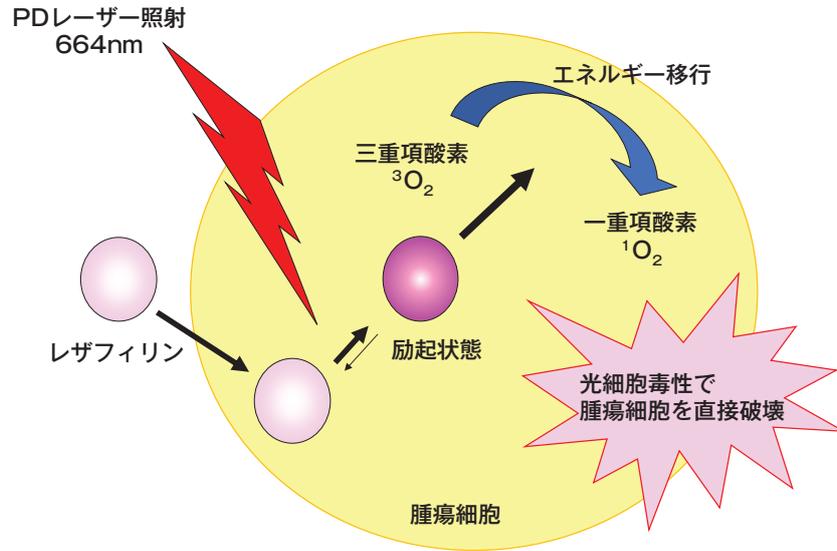


図1 光線力学療法の腫瘍細胞破壊のメカニズム

(筆者作成)

耐性がん細胞にも有効である。

④がんの種類を選ばない。

⑤安価ながん治療である。

などの特徴をもつ^{5, 6)}。

本邦では、第一世代として Porfimer Sodium (商品名：フォトフリン注) と Excimer Dye Laser (色素レーザー) を用いた PDT が、肺がん、食道がん、胃がん、子宮頸がんに対して保険適用となっている。光感受性薬剤である Porfimer Sodium の代謝が遅いため、光線過敏症予防目的の遮光期間が4週間と長いこと、光線過敏症の頻度が高いこと、Excimer Dye Laser が大型で高価であることなどの問題点が指摘されていた。

第二世代の Talaporfin Sodium (商品名：注射用レザフィリン) と半導体レーザー (商品名：PDレーザー) を用いた PDT は、現在、肺がん、脳腫瘍、そして化学放射線療法後または放射線療法後の再発食道に対して保険適用となっている⁷⁾。光感受性薬剤である Talaporfin Sodium の代謝、体外排出は良好となり、遮光期間も添付文書上、2週間と半減した。遮光の程度も格段に緩く、大部屋での管理も可能となり、光線過敏症の有害事象も軽減され、扱いやすい薬剤になった。PDレーザーも半導体レーザーとなり、小型軽量化され、安価な

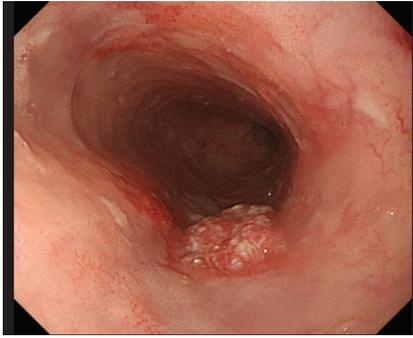
機器になった⁸⁾。今後の普及が期待される。

II. 食道がんに対する化学放射線療法の実状

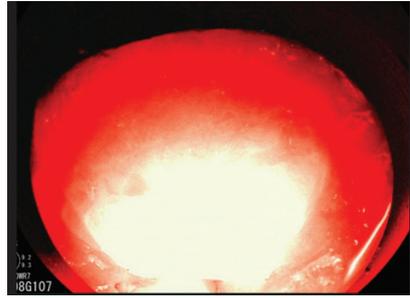
化学放射線療法は、内視鏡的治療、外科的手術と共に食道がんの標準治療のひとつであり、根治を目指した化学放射線療法は、cStage 0～IVa で適応となる⁹⁾。シスプラチン(第1日目, 第29日目) + 5-FU (第1日目～第4日目, 第29日目～第32日目) の化学療法に、50.4～60.0 Gy の放射線照射を併用する治療が標準治療とされている。cStage II, III 症例に対する化学放射線療法(照射量 50.4 Gy) の第 II 相臨床試験では、完全奏効率 70.7%, 3 年生存割合 63.8% との報告がある¹⁰⁾。ドセタキセルを加えたドセタキセル + シスプラチン + 5-FU (DCF) + 放射線療法の臨床試験では、cStage IV 症例で完全奏効率 42.1% の成績が報告されているが¹¹⁾、重篤な食道炎、発熱性好中球減少症などの有害事象も多く、注意が必要である。

化学放射線療法の有害事象として、骨髄抑制、食道炎、皮膚炎、食道気管支瘻などの急性期の有害事象と、放射線性肺臓炎、放射線性心膜炎、甲状腺機能低下症などの晩期合併症が知られている。晩期合併症は治療後数年を経て発症する場合もあり、また、ときに致死性の場合もある

①化学放射線療法後再発食道がん



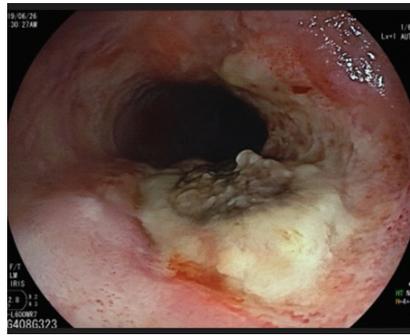
② PD レーザ照射



③レーザー照射直後



④照射 1 週間後



⑤照射 6 週間後



⑥照射 6 カ月後

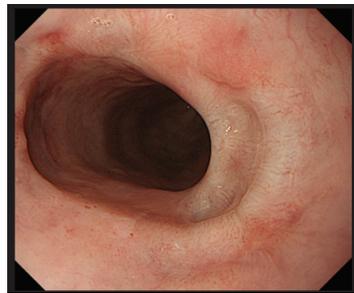


図2 化学放射線療法後再発食道がんに対する光線力学療法

①再発食道がんの内視鏡像。②レザファイリン静注5時間後にPDレーザー照射(664nm)。③照射直後。④照射1週間後：活性酸素惹起による直接傷害とvascular shut down効果による虚血で白苔を伴う潰瘍が形成されている。⑤照射6週間後：潰瘍の白苔は菲薄化し、瘢痕治癒傾向が観察される。⑥照射6カ月間後：光線力学療法による食道潰瘍は完全に瘢痕治癒し、再発食道がんは完全消失

(筆者提供)

ことから、長期間におよぶ定期的なフォローアップが重要である。

Ⅲ. 化学放射線療法後再発食道がんに対する第二世代 PDT の実際

化学放射線療法または放射線療法後に食道に遺残・再発病変が認められ、外科的サルベージ手術が不可能、または患者が拒否している場合に、

PDTを考慮することとなる。特殊光拡大内視鏡観察、超音波内視鏡、CT等の検査で、①食道がんの壁深達度が固有筋層(T2)を越えない、②病変の長径が3cm以下かつ周在性が1/2周以下、③頸部食道に及ばない、④遠隔転移およびリンパ節転移を有さないが、PDTの適応となる。大きさに関しては、粘膜内に表層進展しているがんであれば、3cmを超えてもPDTによる治療は可

能である。

レザフィリンを静注し、4~6時間後に内視鏡の鉗子口からレーザープローブを挿入して、病巣にPDレーザーを照射する。照射直後は、粘膜の軽度の浮腫、色調の変化がみられる程度であるが、照射翌日には、照射部位を中心に粘膜傷害が観察される。1~2週間後には、厚い白苔を有する潰瘍が形成される。その後、潰瘍の癒着収縮と共に粘膜傷害が修復され、腫瘍は消失する(図2)。

当院(名古屋市立大学病院)では、これまで再発食道がん21症例25病変に対してPDTを施行し、食道局所の完全奏効率は84%であった。深達度別では、粘膜下層までの病巣では94.7%、固有筋層浸潤がんでは50%で、固有筋層まで浸潤したがん病巣では完全奏効率が半減した。全生存期間の中央値は1,600日以上(約4年6カ月以上)、無増悪生存期間は335日であった。

レザフィリンPDTはvascular shut down効果を有し、腫瘍血管の内皮を障害し、照射部位粘膜の虚血を誘導することが知られている¹²⁾。また最近では、PDTがEat me シグナルのCalreticulinやHMGB1 (high mobility group box 1)などのDAMPs (damage-associated molecular patterns: 傷害関連分子パターン)を誘導し、抗腫瘍免疫を活性化すること、これによりPD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法と相乗効果を発揮することも明らかになりつつある^{13, 14)}。

IV. 低侵襲光医療の近未来

光感受性薬剤のさらなるがん細胞選択性によるがん周囲正常組織に無害な低侵襲性の向上、活性酸素種の発生効率増加による治療効果の増強など、さまざまな光医療の開発が行われている¹³⁾。

がん細胞の表面分子(EGF受容体)に対する抗体(セツキシマブ)を光感受性薬剤(フタロシアニン)に結合した新規薬剤(商品名:アキシャルックス)を使用した光免疫療法(photoimmunotherapy: PIT)が開発され¹⁵⁾、2020年9月に頭頸部がんに対して薬事承認された。PDTと比較し、光感受性薬剤のがん細胞選択性に優れ、照射光線波長も

700nmとさらに長波長になり、より組織深部まで到達しやすくなっている。PITの今後の普及、さらには食道がんを含む他臓器のがんへの適応拡大が期待される。

光感受性薬剤を取り込んだがん細胞に、青色の短波長光線を照射し、がん細胞を蛍光発光させ、微小がん病巣の高感度診断を行う光線力学診断法(photodynamic diagnosis: PDD)も開発が進んでいる。5-アミノレブリン酸(5-ALA, 商品名:アラグリオ)によるPDDが、膀胱がん、脳腫瘍(悪性神経膠腫)に対し保険適用となっている¹⁶⁾。現在、胃がんの腹膜播種病巣に対するPDDの臨床試験も進行中で¹⁷⁾、今後の発展が期待される。

おわりに

難治がんである再発食道がんに対する第二世代のPDTを中心に、次世代の光医療について概説した。今後、高齢者のがん患者の増加が予測されている本邦では、新規薬剤の開発、内視鏡機器、レーザー機器などのフォトンクス機器の進化と共に、光医療のますますの発展が期待される。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 最新がん統計: 国立がん研究センター がん登録・統計 (ganjoho.jp). <https://ganjoho.jp/>. 2020年12月22日閲覧
- 2) 全国がんセンター協議会: 全がん協生存調査. www.zengankyo.ncc.go.jp/. 2020年12月22日閲覧
- 3) 天沼祐介ほか: PDT実践ガイドー光線力学的量穂の最新エビデンスー. メディカルレビュー社, 大阪. 2017; p94-104.
- 4) Yano S, et al: Current states and future views in photodynamic therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 2011; **12** (1): 46-67.
- 5) 片岡洋望ほか: 消化器がんにおけるレーザー光を用いた診断・治療. 消化器がんに対するPDD, PDTー光感受性物質の現状と将来展望. G.I. Research 2015; **23**(4): 288-296.
- 6) 片岡洋望: 消化器がんに対する光線力学療法の現状と展望. 明日の臨床 2013; **25**(1): 41-47.
- 7) Yano T, et al: A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium

- (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget* 2017; **8**(13): 22135-22144.
- 8) 片岡洋望ほか：PDT に用いられる腫瘍親和性光感受性物質. *日本レーザー医学会誌* 2015; **36**(2) : 159-165.
 - 9) 日本食道学会：食道癌診療ガイドライン 2017 年版 第4 版. 金原出版, 東京. 2017 ; p75-85.
 - 10) Kato K, et al : Phase II study of concurrent chemoradiotherapy at the dose of 50.4 Gy with elective nodal Irradiation for stage II-III esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013 ; **43**(6): 608-615.
 - 11) Higuchi K, et al : A phase I trial of definitive chemoradiotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF-R) for advanced esophageal carcinoma : Kitasato digestive disease & oncology group trial (KDOG 0501). *Radiother Oncol* 2008 ; **87**(3) : 398-404.
 - 12) Suzuki T, et al : Vascular shutdown by photodynamic therapy using talaporfin sodium. *Cancers (Basel)* 2020; **12**(9) : 2369.
 - 13) Kataoka H, et al : New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers. *Ann Transl Med* 2017 ; **5**(8) : 183.
 - 14) He C, et al : Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016 ; **17**(7) : 12499.
 - 15) Mitsunaga M, et al : Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med* 2011 ; **17**(12) : 1685-1691.
 - 16) Inoue K, et al : Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer* 2012 ; **118**(4) : 1062-1074.
 - 17) Kishi K, et al : Usefulness of diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic diagnosis for the detection of peritoneal micrometastasis in advanced gastric cancer after chemotherapy. *Surg Today* 2016 ; **46**(12) : 1427-1434.

臨床トピックス

Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療の新たな展開

中村 敦*

内容紹介

欧米と比べ遅れていたが、最近本邦においても *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) に対する関心が高まってきた。CDI の診断・治療、感染管理に関する新たなアプローチが加わり、これらを適切に運用するための本邦のガイドラインの整備が進んできている。さまざまなトピックスを交えながら、本邦の CDI 診療の新たな展開について概説する。

はじめに

CDI は、毒素を産生する *C. difficile* を獲得した宿主が、抗菌薬や抗がん剤の投与などにより腸内細菌叢が攪乱され、消化管内で活性化し増殖した *C. difficile* に対して、十分な免疫応答が働かずに腸炎や下痢症を発症する疾患である¹⁾。*C. difficile* は偏性嫌気性菌であり、芽胞の状態、好気的環境、乾燥、熱および消毒薬などに耐性を示し、医療環境に長期間生存して、しばしば医療関連感染を引き起こす。

CDI の発症には、加齢、重篤な基礎疾患など患者の身体的要因や、抗菌薬・抗がん剤、制酸剤投与、

経管栄養などの治療的要因、さらに患者周辺の環境的要因、とりわけ施設の患者背景や診療内容、感染管理能力などが複雑に関与する。最近では医療施設のみならず、市中での感染による CDI も増加してきており、特に青壮年にその傾向が強い²⁾。またヒトや環境のみならず、食肉³⁾や伴侶動物⁴⁾からも *C. difficile* が検出され、これらを介した感染にも留意する必要がある⁵⁾。

2011 年に続き、2015 年の調査⁶⁾においても、*C. difficile* が医療関連感染の原因微生物の第 1 位に座している米国では、CDI に対する関心がきわめて高い。人口の高齢化やさまざまな治療の飛躍的進歩に伴い免疫力低下者が増加するにつれて、本邦でも CDI の診療や感染管理に対する十分な認識が求められる時代が訪れてきている。

I. 近年の状況

2000 年以降の欧米での CDI の急増、とりわけ重症例の増加により、CDI は大きな注目を浴びるようになった⁷⁾。米国で発生した集団感染事例の多くは、PCR ribotype (RT) 027 株と呼ばれる著しい毒素産生を示す毒素遺伝子変異株に起因しており⁸⁾、欧州各国における院内集団発生でも RT 027 株の関与が認められた。RT 027 株と同様に、toxin A, toxin B と共に binary toxin を産生し強毒株とされる RT 078 株は、牛や豚などの食肉からも検出され、人畜共通感染症として認識する必要がある³⁾。

これら RT 027 株や RT 078 株は北米や欧州に

—Key words—

Clostridioides (Clostridium) difficile, 抗菌薬関連下痢症, NAAT, POT 法, 非接触型自動消毒システム

* Atsushi Nakamura : 名古屋市立大学大学院医学研究科
臨床感染制御学

表 1 ブリストル・スケール

スコア	便の性状
1	硬くてコロコロの兔糞状の便
2	ソーセージ様だが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面が滑らかで、やわらかいソーセージ状の便
5	半固形の軟らかい便
6	境界不明、不定形の泥状便
7	固形物を含まない液体状の便

(筆者作成)

多くみられる一方、アジアには少ないなど、菌型の分布には地域差がある⁹⁾。欧米に比べ、本邦のCDI患者にRT 027株の関与が少ない点について、大豆成分の代謝産物が濃度依存的にRT 027株の増殖と芽胞形成を直接阻害したとする報告など、日本人の食文化との関わりを切り口とした研究も進められている¹⁰⁾。

CDIの疫学に関する本邦初のシステマティックレビューでは、発生率は1万患者・日当たり0.8～4.71、再発率3.3～27.3%、死亡率3.4～15.1%などと幅が広く¹¹⁾、患者層や施設形態の格差に加え、CDIの定義や検出法に関する施設間の相違を反映したものと推察される。12医療施設での前向きコホート研究では、RT 018株が優勢を示し、次いでRT 014株、RT 002株、RT 369株が続き、RT 027株やRT 078株は認められなかった¹²⁾。この報告では、CDI発生率は1万患者・日当たり7.4と、これまでの報告と比べて高く、この発生率は検査の頻度と高い相関を示している。

近年、本邦に新たなCDIの診断・治療が導入され、これらを適切に運用する指針として、2018年に日本化学療法学会／日本感染症学会から「Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドライン」¹³⁾(以下、診療ガイドラインと略す)が刊行された。

II. 診断

CDIを迅速に診断することは、患者の診療のみならず、医療施設内の感染伝搬を防止するために

重要であるが、不要な治療や過度の感染対策を避けるべく、検査対象を適切に選択し、適正な検体を提出することが基本である。本邦では、健常成人の約7%、入院患者の10～20%程度に*C. difficile*の保菌がみられるため、下痢症状がない人から菌の検出が認められても診断的意義は乏しい。

CDIについて先述の診療ガイドラインでは、「24時間以内に3回以上もしくは平常時よりも多い便回数でブリストル・スケール(Bristol Stool Scale: BS) (表1) 5以上の下痢を認め、かつCDI検査で便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の*C. difficile*を分離するもの、あるいは下部消化管内視鏡や大腸病理組織で偽膜性腸炎を呈するもの」と定義されている。臨床的意義の乏しい保菌の検出という無駄を避けるため、私たちの施設のように、検査室で提出検体をBSに基づいて評価し、適応外の検体の検査を行わない「Reject rule」を実施している施設が増えてきている。

CDI診断のための培養検査は、検出感度は高いものの菌の検出までに時間を要するため、一般の施設では、糞便中の*C. difficile*の抗原(glutamate dehydrogenase: GDH)や、病原因子である毒素を検出する迅速診断法が広く行われている。しかし、迅速診断法による毒素の検出感度は60%程度と低く¹⁴⁾、*C. difficile*の病原性を過小評価するおそれがある。このため、感度、特異度が高い迅速診断法として便中毒素遺伝子検出法(nucleic acid amplification test: NAAT)が開

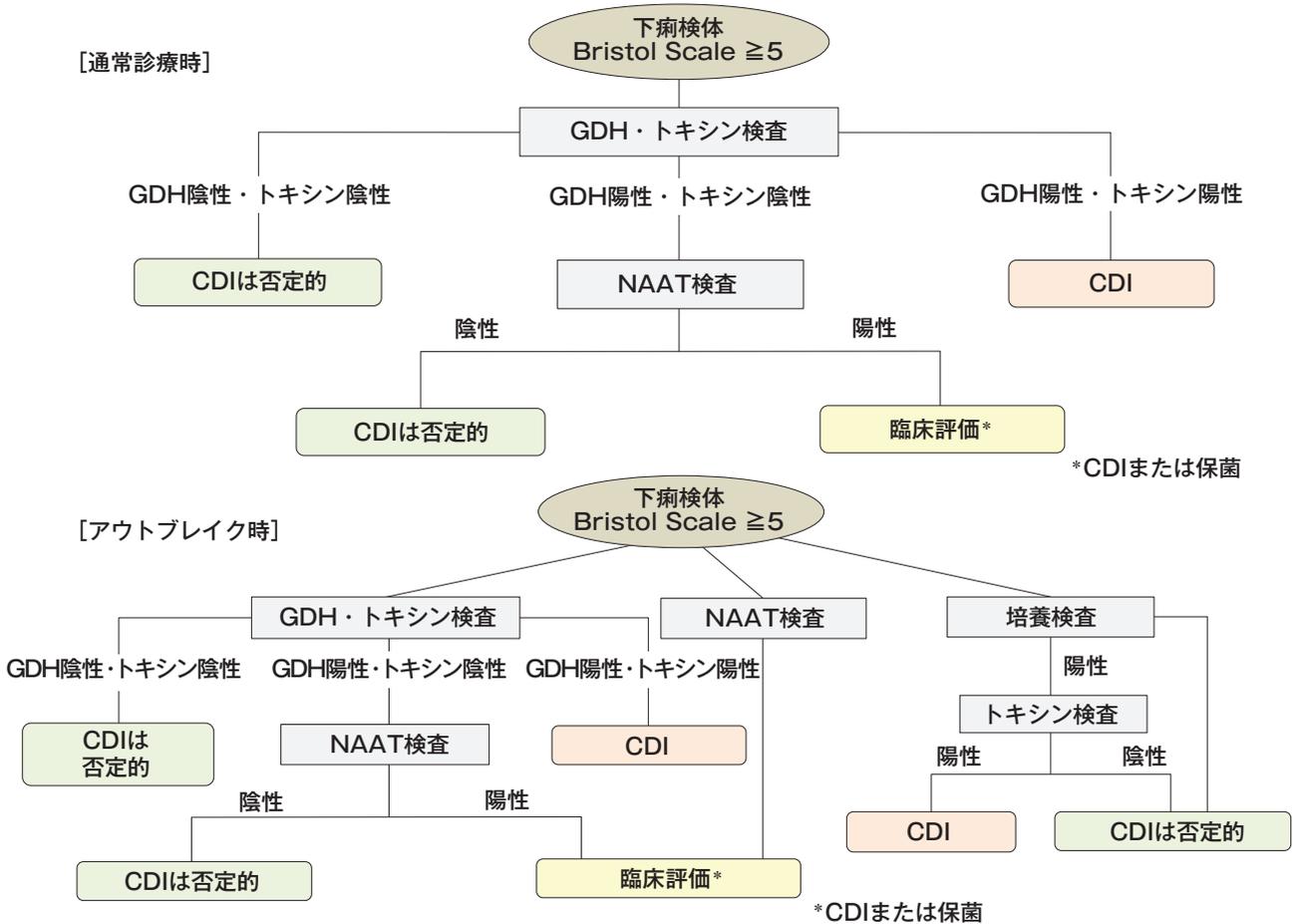


図1 CDIの検査のフローチャート

(文献13より引用)

発され、2019年4月から本邦でも保険適用となった。

NAATは、検査費用が高いこと、感度が高い反面、偽陽性によるCDIの過剰診断の可能性もあることから、本検査の算定は、検体検査管理加算Ⅱ、Ⅲ、Ⅳのいずれか、および感染防止対策加算Ⅰの施設基準を届け出ている保健医療機関で実施した場合に限定され、一般に普及するには課題が残されている。診療ガイドラインでは、アウトブレイク時など迅速な対応が必要な場合を除き、通常の診療ではNAATを、迅速診断法による検査の結果が抗原陽性かつ毒素陰性の場合に実施する検査と位置づけている¹³⁾(図1)。

Ⅲ. 治療・予防

CDIと診断した場合には、まず発症のリスク因子を確認し、誘因と考えられる抗菌薬や制酸剤の投与を可能な限り中止する。さらに重症度に応じて、非重症例にはメトロニダゾール(MNZ)、重症例にはバンコマイシン(VCM)などの抗*C. difficile*薬による治療を考慮する。再発例にはVCMないしフィダキソマイシン(FDX)を、難治例に対してはFDXを第一選択薬とする。重症例や劇症型、すなわち血圧低下、ショック、イレウス、巨大結腸などの合併が疑われる患者には、検査の結果に関わらず、ただちに治療を開始し、絶食、安静、電解質補正などの全身管理に努めると共に、手術適応について検討しておく必要がある。

表2 MN 基準

項目 / 点数	0	1	2	3
年齢	65 歳未満	65 歳以上	–	–
腹部膨満	なし	あり	–	–
体温 (°C)	37 未満	37 以上 37.5 未満	37.5 以上 38.5 未満	38.5 以上
下痢症状(回)	0~2 (血便があれば 1 点加算)	3~9 (血便があれば 1 点加算)	10 以上 (血便があれば 1 点加算)	–
白血球数(/ μ L)	12,000 未満	12,000 以上 15,000 未満	15,000 以上 20,000 未満	20,000 以上
eGFR 値 (mL/min/1.73m ³)	80 以上	50 以上 80 未満	30 以上 50 未満	30 未満もしくは 透析(HD など)患者
血清アルブミン値 (g/dL)	3.0 以上	2.5 以上 3.0 未満	2.0 以上 2.5 未満	2.0 未満
画像所見 (腸管拡張, 壁肥厚, 腸管周囲の脂肪組織浸潤像, 他の原因で説明できない腹水, 偽膜の存在)	なし	–	あり	–

軽症：4 点以下, 中等症：5~9 点, 重症：10~13 点, 超重症：14 点以上
ただし, 低血圧, ショック, イレウス, 中毒性巨大結腸症がある場合には劇症型と診断

(文献 15 より引用)

診療ガイドラインは重症度の判定について、「現時点で推奨できる重症度分類はない」としている。その理由は、高齢者が大勢を占める本邦の CDI 患者では、欧米の重症度基準で重症と判定され、実際の臨床像と乖離する例がしばしばみられるからである。この問題を解決するために、私たちは本邦の CDI の現状に合致する新たな重症度分類案(MN 基準) (表2)を提唱した¹⁵⁾。

この MN 基準を用いて、CDI 患者を臨床的な重症群(28 日以内に死亡ないし、手術・集中治療室管理を要した)と非重症群の 2 群に分け、後方視的に評価した自施設の成績では、一般に広く用いられる Zar の基準¹⁶⁾による判定の感度/特異度 0.83/0.43 と比べ、MN 基準での感度/特異度は 0.83/0.81 と良好な成績を示した。より適切な基準への改良に向けて、現在解析を進めている。自施設では感染制御室が、検査の結果が判明した段階ですみやかに現場へ感染対策を指示すると共に、患者の臨床像を確認して MN 基準による重症度判定を行い、CDI の適正な治療戦略を提案する診療支援を行っている。

さまざまな基礎疾患を併せもつ高齢 CDI 患者が少なくない本邦では、再発・再燃例の治療に難渋することが多く、医療費の増大につながっている¹⁷⁾。最近、再発例の治療薬として新たに 2 つの薬剤が上市された。先にあげた FDX は、RNA ポリメラーゼ阻害作用を有するマクロサイクリック系経口抗菌薬で、抗菌スペクトラムが狭域なため、服用による腸内細菌叢の攪乱が少ない上に、芽胞形成、毒素産生を共に抑制することにより高い再発抑制効果が示されている¹⁸⁾。また、*C. difficile* の toxin B に対するヒトモノクローナル中和抗体製剤ベズロトクスマブは、海外のみならず、日本人を対象とした臨床試験においても良好な再発抑制効果が示されている¹⁹⁾。この薬剤は、免疫不全状態、重症の CDI、強毒株(RT 027, RT 078, RT 244)、過去 3 回以上の既往歴、その他の理由により重症化または再発のリスクが高いと判断できる場合など、重症化または再発のリスクが高い CDI 患者が治療対象となる。

このほかに、本邦では未承認であるが海外で承

認あるいは開発中の抗菌薬として, tigecycline, rifaximin, nitazoxanide, cadazolid, ramoplanin, ridinilazole などが, また抗菌薬以外の治療・予防薬としてプロバイオティクスや毒素吸着薬, ウシ型抗体薬やファージ療法などが検討されている²⁰⁾。

糞便微生物叢移植治療(FMT), いわゆる糞便移植療法については, 海外での再発抑制に関するきわめて良好な成績が報告され²¹⁾, 提供された糞便を必要時に使用できるよう, 凍結保存する糞便バンクも設立されている。本邦でも先進医療として, 2020 年秋から再発性 CDI に対する FMT の有効性, 安全性を検討する多施設共同研究が始まっている。ただし診療ガイドラインでは, 死亡例など重篤な有害事象が報告されていること, 有害事象の発生頻度が明らかでないこと, 新たな治療のため, 長期的な安全性の評価ができていないことなどから, 現時点で有効性のみをもって本治療法を推奨することはできないとしている。

CDI の発症, 悪化を予防するため, toxin A, toxin B の中和抗体産生を目標としたトキソイドワクチンが, Sanofi Pasteur 社, Pfizer 社, Valneva 社などで開発され良好な成績を示している^{22~24)}。さらに, *C. difficile* の消化管内への定着を防ぐため, 細胞表面分子を標的としたワクチンの開発も進められている²⁵⁾。

IV. 感染管理

CDI の発症を抑制することと, *C. difficile* の水平伝播を阻止することが, CDI の感染管理の両輪である。CDI の発症リスクが高いとされる広域スペクトラムや抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬, 宿主のリスク因子となるプロトンポンプ阻害薬, H₂ 受容体拮抗薬などの使用を適正化することが, CDI の発症リスク軽減につながる。特に CDI の既往を有する患者は再発しやすいため, 薬剤の選択には注意が必要である。抗菌薬の数, 投与量, 投与期間が増えるほど CDI のリスクが増加するため, 抗菌薬の投与頻度や投与期間ができるだけ最小限となるように努める。これらには抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team : AST) による発生リスク軽減のための活

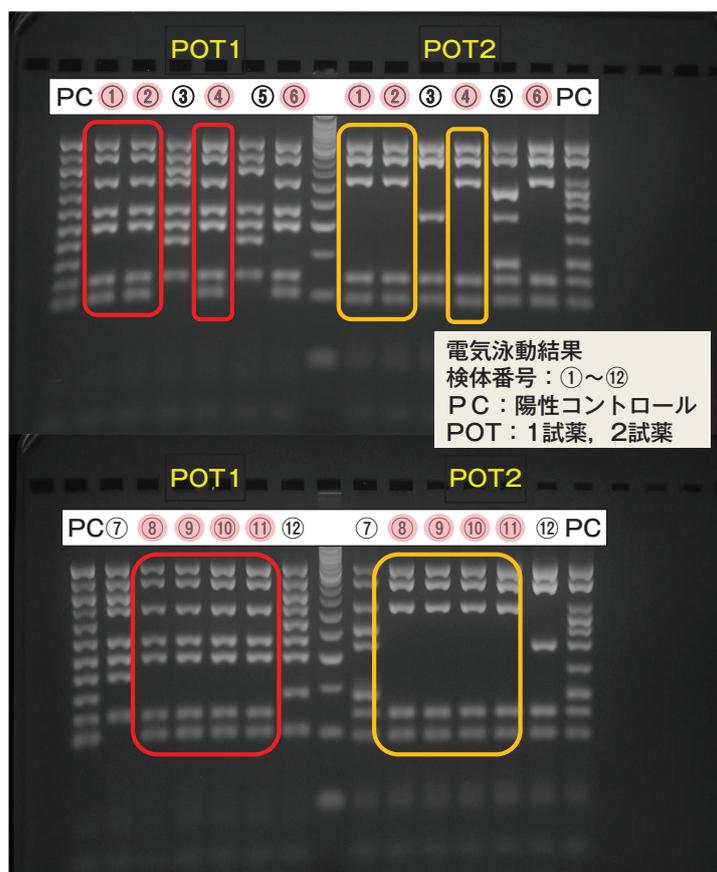
動と, 感染管理チーム (Infection Control Team : ICT) による院内伝播を抑止するための活動が重要な役割を果たす。

自施設では, 一般的な AST 活動に加え, 先に述べたような重症度判定に基づく CDI の診療支援を, さらに同一集団で複数の患者から *C. difficile* が検出され, 水平伝播の可能性がある場合には, ICT 活動の科学的根拠として PCR-based ORF typing (POT) 法による型別解析を行っている。CDI のアウトブレイク事例への改善支援を行った際に, 自施設で実施した解析結果を参考までに例示する(図 2)。

C. difficile は, アルコール系消毒薬に抵抗性を示し, 直接的, 間接的な接触により感染が伝播することから, CDI 患者は可能な限り個室に隔離し, 石鹸と流水による手指衛生の徹底と, 手袋とガウンまたはエプロンなどの個人防護具の装着による接触予防策をとる必要がある。個室の運用に限りがある場合には, 便失禁がみられる患者や排泄介助が必要な患者から優先的に個室隔離し, 多数の患者が発生した場合は CDI 患者同士をコホートする。ただし, コホートされた患者は非コホート患者に比べ重度の CDI を発症し, 再発率が高いとの報告もみられており, コホート隔離をする場合には徹底した患者動線の管理が必要である。

CDI 患者の下痢・泥状便が持続しているあいだは隔離・接触予防策を継続するが, 下痢症状が消失したあとも便中に *C. difficile* を排出し, 環境を汚染させ続ける可能性があるため, 下痢が治まってから少なくとも 48 時間は接触予防策を継続することが望ましい。CDI の発生率が高い施設・部署では, CDI の症状が消失したあとも退院まで接触予防策を継続するなど, 平時とアウトブレイク時の対応を分けて考える²⁶⁾。

芽胞は, 患者が収容された環境やケアに使用した器具に *C. difficile* の芽胞が残存していると, 水平伝播のリザーバーとなる。多くのガイドラインが, CDI の患者が退室したあとの病室の環境表面の消毒に, 少なくとも 1,000ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム液などを用いた清拭を推奨しており, *C. difficile* に汚染された可能性のある場所には,



菌株番号	POT型
①	691-387
②	691-387
③	954-275
④	691-387
⑤	826-343
⑥	691-387
⑦	954-439
⑧	691-387
⑨	691-387
⑩	691-387
⑪	691-387
⑫	1013-275

※ 赤字は同一型

図2 POT法の例

(筆者作成)

特に5,000ppm以上の塩素含有洗浄剤を10分以上使用することを推奨しているガイドラインもみられる。ただし、広範囲および高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用は、人体への影響や材質の劣化等の面から好ましくなく、手指消毒や日常的な環境消毒への使用は避けるべきである。近年登場した複合型塩素系除菌・洗浄剤ルビスタ® (RST)は、塩素臭や金属・プラスチックへの影響も少ないため使用しやすく、*C. difficile*の感染率を減少させたとの報告もある²⁷⁾。

患者退出後の病室は、すみやかに清掃と徹底的な消毒を行う。近年、病室の環境消毒に、過酸化水素蒸気(HPV)²⁸⁾やUV-C²⁹⁾、PX-UV³⁰⁾などの紫外線照射が試行され(図3)、有効な除菌効果が報告されてきている。CDIのアウトブレイク時など

には、次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭に加え、これら非接触方式の清掃技術を導入することにより、より効率的かつ効果的な環境の消毒が可能になるとと思われる。現在、日本環境感染学会によるCDIの感染管理に関するガイドラインの作成が進行中である。

おわりに

本邦におけるCDIの診断、治療、感染管理に関する新たな展開について紹介した。超高齢社会となり、CDIのリスクが高まっている本邦の今後の展開として、医療者への教育・啓発を通し、CDIの認識を高めること、適切かつ迅速な診断と治療を遂行すること、抗菌薬の適正使用と感染予防策の質を向上させることが大切である。そして、本



図3 自施設での環境消毒の実施例

A : PX-UV 照射の準備, B : 病室の HPV 噴霧消毒

(筆者提供)

邦の CDI の疫学情報がさらに蓄積され, これらに基づく日本固有の診断・治療・感染管理が整備されることを期待している。

利益相反

筆者は, アステラス製薬株式会社, MSD 株式会社, 杏林製薬株式会社において, 利益相反を有している。

文献

- 1) 朝岡みなみほか : 話題のくすり ベズロトキスマブ. 日本病院薬剤師会雑誌 2018 ; **54** (7) : 878-881.
- 2) Lessa FC, et al : Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *New Eng J Med* 2015 ; **372** : 825-834.
- 3) Songer JG, et al : *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect* 2009 ; **15** (5) : 819-821.
- 4) Koene MG, et al : *Clostridium difficile* in Dutch animals : their presence, characteristics and similarities with human isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2012 ; **18** : 778-784.
- 5) Rabold D, et al : The zoonotic potential of *Clostridium difficile* from small companion animals and their owners. *PLoS One* 2018 ; **13** (2) : e0193411.
- 6) Magill SS, et al : Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *New Engl J Med* 2018 ; **379** (18) : 1732-1744.
- 7) Pépin J, et al : *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003 : a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 ; **171** (5) : 466-472.
- 8) Warmy M, et al : Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005 ; **366** : 1079-1084.
- 9) 森伸晃 : クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域 2015 ; **31** (1) : 26-31.
- 10) Tanaka Y, et al : Equol inhibits growth and spore formation of *Clostridioides difficile*. *J Appl Microbiol* 2019 ; **127** : 932-940.
- 11) Riley TV, et al : The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan : a systematic review. *Infect Dis Ther* 2018 ; **7** (1) : 39-70.
- 12) Kato H, et al : *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan : A multicenter prospective study. 2019 ; **60** : 102011.
- 13) 日本化学療法学会・日本感染症学会 : *Clostridioides*

- (Clostridium) difficile 感染診療ガイドライン. Clostridioides (Clostridium) difficile 感染診療ガイドライン作成委員会編. 東京. 2018.
- 14) Novak-Weekley SM, et al : Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. J Clin Microbiol 2010 ; **48** (3) : 889-893.
 - 15) 三嶋廣繁ほか : Clostridium difficile 感染症 (CDI) に関する重症度判定基準の試み. 嫌気性菌感染症誌 2017 ; **47** : 41-42.
 - 16) Zar FA, et.al : A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect 2007 ; **45** (3) : 302-307.
 - 17) Kunishima H, et al : Healthcare burden of recurrent Clostridioides difficile infection in Japan : a retrospective database study. J Infect Chemother 2018 ; **24** (11) :892-901.
 - 18) Louie TJ, et al : Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011 ; **364** (5) : 422-431.
 - 19) Mikamo H, et al : The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection (CDI) in Japanese patients. J Infect Chemother 2018 ; **24** (2) : 123-129.
 - 20) 館田一博 : Clostridioides difficile 感染症に対する新たな治療戦略. 日内会誌 2019 ; **108** (7) : 1469-1474.
 - 21) Giau VV, et al : Recent advances in the treatment of C. difficile using biotherapeutic agents. Infect Drug Resist 2019 ; **12** : 1597-1615.
 - 22) 松岡治ほか : 日本人成人を対象とした Clostridium difficile トキソイドワクチンの安全性と免疫原性. 日本化学療法学会雑誌 2017 ; **65** (2) : 183-191.
 - 23) Inoue M, et al : A phase I randomized study assessing safety and immunogenicity of two 3-dose regimens of a Clostridium difficile vaccine in healthy older Japanese adults. Vaccine 2019 ; **37** : 2600-2601.
 - 24) Bézay N, et al : Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against Clostridium difficile, in healthy volunteers. Vaccine 2016 ; **34** (23) : 2585-2592.
 - 25) Broecker F et al. : Multivalent display of minimal Clostridium difficile glycan epitopes mimics antigenic properties of larger glycans. Nat Commun 2016 ; **7** : 11224.
 - 26) Dubberke ER, et al. : Strategies to prevent Clostridium difficile infections in acute care hospitals : 2014 update. Infect Control and Hosp Epidemiol 2014 ; **35** (6) : 628-645.
 - 27) 今井清隆ほか : クロストリジウム・ディフィシル感染症へのペルオキシソール硫酸水素カリウム配合除菌・洗浄剤の感染防止効果に関する評価. 医療薬学 2017 ; **43** (5) : 279-284.
 - 28) Doan L, et al. Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with Clostridium difficile 027. J Hosp Infect 2012 ; **82** (2) : 114-121.
 - 29) Rutala WA, et al. Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 ; **31** (10) :1025-1029.
 - 30) Sampathkumar P, et al : A trial of pulsed xenon ultraviolet disinfection to reduce Clostridioides difficile infection. Am J Infect Control 2019 ; **47** (4) :406-408.

臨床トピックス

筋萎縮性側索硬化症の認知・行動・意味記憶障害の特徴と神経回路障害基盤

渡辺 宏久*

内容紹介

孤発性筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) は、運動ニューロンを選択的に障害する神経変性疾患である。一方、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) と類似した認知・行動・意味記憶の障害を認めることが明らかとなっている。病理学的には、いずれも TDP-43 proteinopathy としての特性を有し、脳病理のみならず脊髄病理においても連続性を有する。このため、ALS の非運動症状に関する早期病態に着目することで、従来不明であった TDP-43 型 FTLD の前駆期症状の理解が進むことが期待される。

本稿では、ALS の行動障害と意味記憶障害を見出す簡易に評価ができる臨床評価指標に関する我々の試みと、その神経回路障害基盤について概説したい。

はじめに

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、行動障害と意味記憶障害を中核症状とし、非流暢性失語、認知機能低下、パーキンソンズム、運動ニューロン障害を種々の程度で生ずる神経変性疾患である。臨床

病型は、行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia : SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA) に分類され、背景病理として、TDP-43 タンパク質の蓄積は 45%、tau タンパク質の蓄積は 45% に認める¹⁾。本邦ではほとんどが孤発例で、C9orf72 変異例はほとんど存在しない^{2,3)}。前駆期における臨床像は、特に孤発例では未解明で、早期診断に資するバイオマーカーも未開発である。

一方、FTLD と並んで TDP-43 を背景病理とする神経変性疾患は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) であり、特に ALS の 90% 以上を占める孤発性 ALS (sporadic amyotrophic lateral sclerosis : SALS) はほとんどが TDP-43 病理を有する⁴⁾。SALS は、運動ニューロンが選択的かつ進行性に、変性、消失する神経変性疾患であるが、近年、約 50% が前頭側頭葉機能を中心とした認知機能の低下を示すこと、約 15% が bvFTD の臨床像を示すこと、9.1~40% で SD や PNFA に類似した言語障害を示すことが明らかになった⁵⁾。病理学的には、大脳・脊髄レベルで TDP-43 型の FTLD と SALS は連続した病態である⁶⁾。これらの事実は、SALS の行動障害や言語障害に着目することで、TDP-43 型 FTLD の早期像を捉え得ることを示唆する。

本稿では、我々が明らかにしてきた SALS における認知・行動・言語障害の実態と画像特徴、ならびに最近開発した行動障害や言語障害を早期に見

— Key words —

筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症、TDP-43、安静時機能的ネットワーク

* Hirohisa Watanabe : 藤田医科大学脳神経内科学

出す臨床評価指標と、その脳ネットワーク基盤について紹介する。

I. SALS における認知・行動・言語障害

認知機能障害は、健常加齢による変化を超えて高齢者ほど顕著であり、注意、言語、語流暢、記憶など前頭側頭葉機能を中心に低下する⁷⁾。重度行動障害を4.1%、軽度行動障害を8.3%に認め^{8,9)}、bvFTDの診断基準に含まれるアパシーも呈する¹⁰⁾。最近、嗅覚障害を呈することも見出した¹¹⁾。頭部拡散MRIでは、前頭葉から側頭葉を中心とした広範な白質障害を呈し¹²⁾、その障害の程度は予後に関連する¹³⁾。尾状核の萎縮の程度も認知機能低下と関連し¹⁴⁾、尾状核を関心領域としたprobabilistic diffusion tractographyでは、認知機能低下が明瞭になるほど、尾状核と大脳間ネットワークの障害が強くなる¹⁵⁾。病理学的にも認知機能障害が強い症例ほど、尾状核の神経細胞や、大脳皮質から尾状核に投射している軸索の変性が明瞭である^{16,17)}。

II. ALS における意思決定障害¹⁸⁾

FTLDで認める代表的行動障害として意思決定障害がある。最近、強化学習手法を用いることにより、この意思決定の程度が計算可能となった。強化とは、ある行動により好ましい報酬が得られると、同じ状況下ではその行動を選択する頻度が強められる現象を指し、これと相同する報酬や罰を指標・手がかりとした試行錯誤を通じて逐次的な意思決定ルールを習得し、報酬の最大化につながる行動の最適化のためのプロセスを強化学習と呼ぶ。

Q学習モデルは強化学習の解析で用いる代表的計算理論で、学習率(α)と逆温度(β)という2つのパラメータを用いて強化学習過程を表現する。 α は、新たに取得した情報で古い価値が更新される学習の度合いを表し、 α が大きいと学習が早く、小さいと学習が遅い。 β は、単一の選択肢に固執する搾取行動と、多くの可能な選択肢を選ぶ探索行動とのバランスを表現する指標で、 β が高いと搾取傾向が強くなり、低いと探索行動が強い。

確率逆転学習(PRL)は、意思決定・強化学習を評価できるタスクであり、獲得学習と反転学習の2段階で構成される。前半の獲得(確率)学習では、確率的性質をもつ課題に対して、多くの試行を経て行動と結果の偶発性を増分的に学習することで、搾取と探索のバランスを取りながら最適なパフォーマンスを得る。後半の逆転学習では、一度獲得学習過程で確立された価値が逆転するため、刺激と反応の関連性を柔軟に変化させ、パフォーマンスを最適化する。

図1Aに示したPRLを用いてALSと健常者で比較したところ、ALSでは探索が少なく、搾取がきわめて多いという特徴的な選択行動を示す症例の存在が判明した(図1B No.1~4)。Q学習モデルでは、健常者に比して β 値が非常に高い一群(No. 1, 2)、 β 値の上昇は軽度~中等度で α 値が低い一群(No. 3, 4)があった。ロジスティック回帰分析を適用して、選択様式の特異性の強さを $P_{\alpha\beta}$ という数値で定量化し、カットオフ値を0.512とすると、ALSと健常者を分ける感度は0.565、特異度は0.762であった。

さらに、 $P_{\alpha\beta}$ の脳内基盤を探索した。意思決定のように、複数の領野の機能を統合するタスクでは、ネットワークの視点から病態を理解する必要がある。脳の機能的ネットワークの考え方の基盤は神経活動の同期であり、MRIでは、安静時BOLD活動の揺らぎの同期を示す領域同士がネットワークとされる。「中心性」はネットワーク指標のひとつで、特定の領域が他の領域とネットワークを形成する程度を示し、中心性の高い領域はハブの特性をもつ¹⁹⁾。今回はボクセルごとの中心性を評価できるintrinsic connectivity contrast (ICC)を用いて、ALSで認める $P_{\alpha\beta}$ の値と関連するハブ領域を探索した。

結果として、前方帯状回/前頭極における中心性の低下が $P_{\alpha\beta}$ の強さと関係していた(図1C)。さらに、この領域と帯状回、内側前頭皮質、前方帯状回、前頭極、梁下回皮質、上前頭回との結合が低下していた。前方帯状回と前頭極は意思決定で重要な役割を果たすとされ、FTLDにおける病変の好発部位でもある。PRL課題における特徴

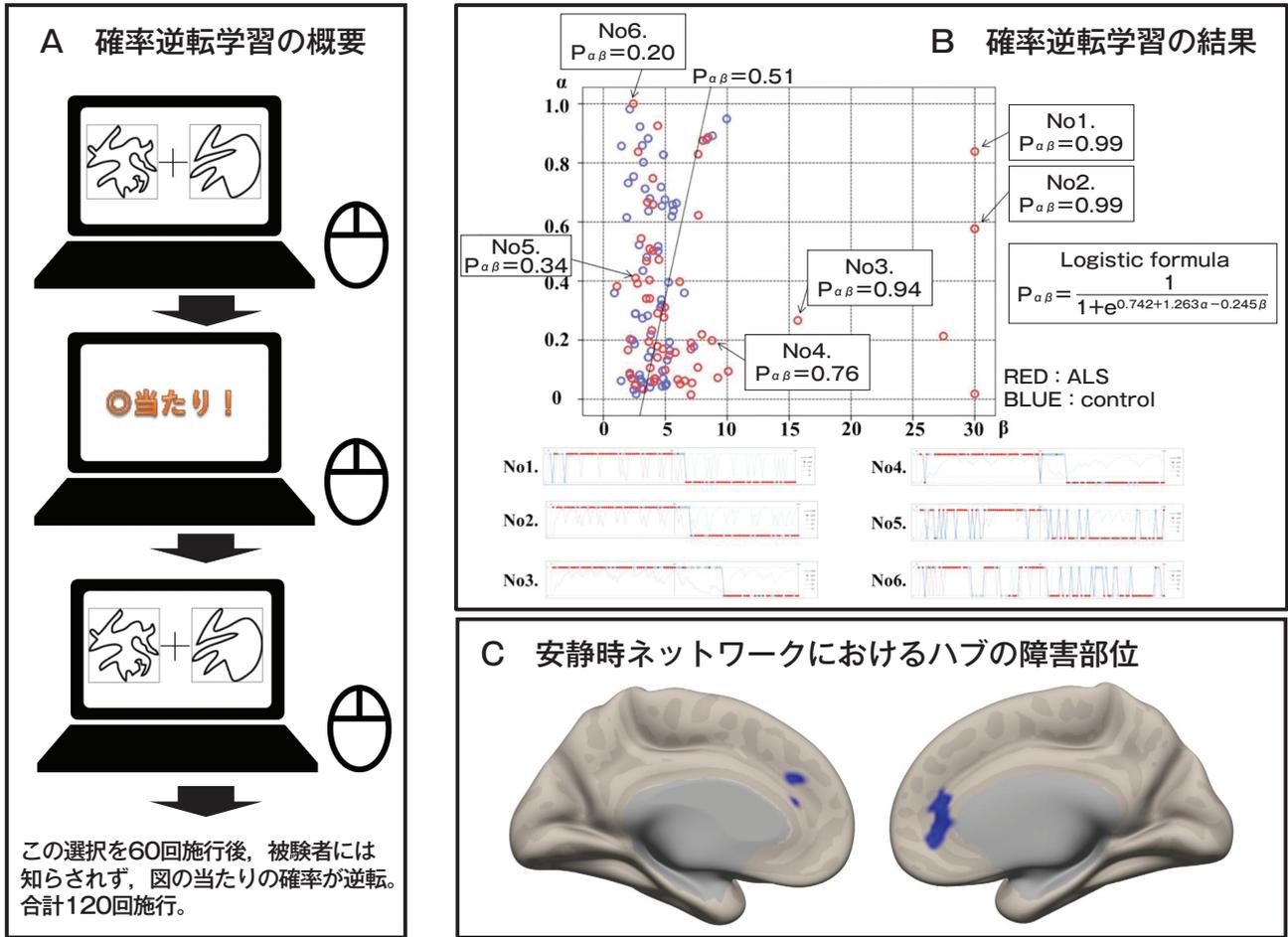


図1 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における確率逆転学習の結果と神経回路基盤
 今回用いた確率逆転学習 A は、①：画面の左右に2つの異なる抽象的な線画による絵を提示し、参加者は1,000ms以内にキーを押して1枚の絵を選択する、②：選択の結果に応じて、報酬(当たり)または損失(はずれ)が提示(報酬と損失の頻度比は、1枚の絵は80：20、もう1枚の絵は20：80)、③：参加者が提示時間内に刺激を選択しなかった場合、“時間切れ”が表示、④：②もしくは③の後、同様の試行が60回くり返され、施行をくり返すあいだに、被験者は2種類の絵を探索しながら、当たりの比率が高い絵を多く選ぶようになる、⑤：60回の試行の後、参加者に何の指示も与えずに報酬と損失の比を反転され、そのまま60回、合計で120回の施行をくり返す。Bは健康者(青色)とALS(赤)で確率逆転学習の結果を示している。No1~4は一度決めたら特定の選択肢を選び続ける(我が道を選ぶ)ALSで認めた選択様式を示しており、 $P_{\alpha\beta}$ は高い値を示す。Cは $P_{\alpha\beta}$ が高い症例で認める安静時ネットワークにおけるハブ(中心性)の障害部位を示す。

(文献18より引用)

的な ALS の選択様式が、臨床的な意思決定異常と関連しているか否かは今後のさらなる検討が必要である。

Ⅲ. 熟字訓を用いた ALS における意味記憶障害²⁰⁾

意味記憶は物事の意味を表す知識や情報についての記憶を指し、FTLDで特徴的に障害される。SDでは、物品呼称や単語理解の障害、対象物や

知識の障害(特に低頻度、低親密度の対象物)、表層性失読・失書が特徴的である。表層性失読の評価指標としては熟字訓が知られている。熟字訓は、漢字からなる単語に対して、単字単位ではなく熟字単位で訓読みを当てたもので、熟字の意味を知っていないと読めない。八百屋(やおや)、田舎(いなか)、雪崩(なだれ)などが代表的である。表層性失読例では意味がわからないため、規則的な読みを代用し、雪崩を”せっぽう”や”ゆきくず

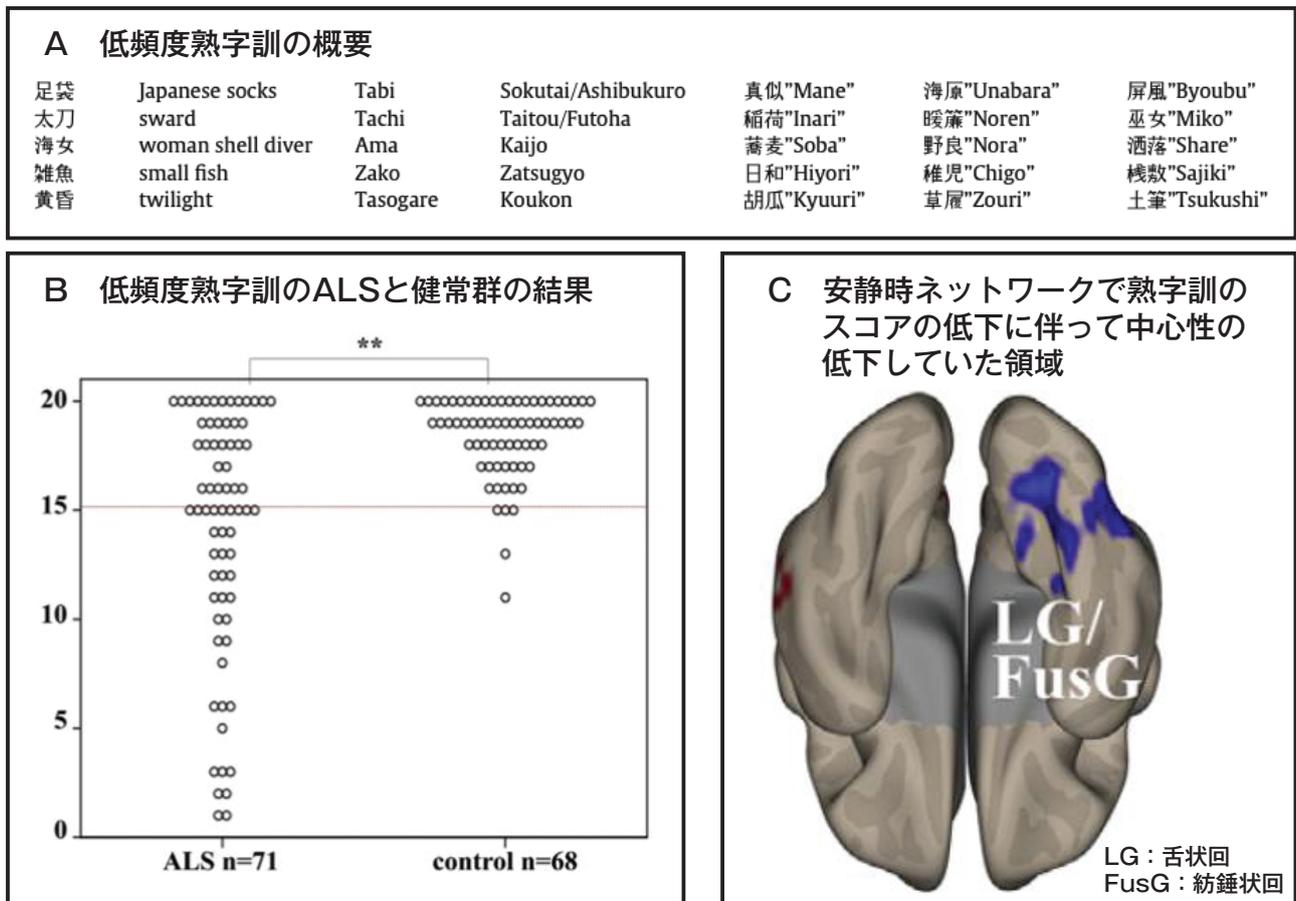


図2 筋萎縮性側索硬化症(ALS)における低頻度熟字訓の結果と神経回路基盤

A: 今回用いた20の低頻度熟字訓, B: 低頻度熟字訓のALSと健常者の政党数の違い, C: 安静時ネットワークにおける熟字訓のスコアの低下に伴って中心性の低下していた領域を示す。

(文献20より引用)

れ”などと読む。ちなみに英語圏の国々では, exceptional words(たとえばschoolなど)を使って意味記憶障害を検査する。

NTTデータベースから親密度と頻度の低い20の熟字訓を抽出し(図2A), ALS 71例と健常者68例で比較したところ, 正解数はALSの52%で健常者の5%タイル以下(正解数15以下)に低下していた(図2B)。ALS群は, ACE-R, FAB, 語流暢, 絵の呼称, 語の理解も低下していたが, 低頻度熟字訓の低下が最大であった。また教育歴の長い群でも, 低頻度熟字訓スコアは不良であった。

ICCでは, ALSと健常群, ALS熟字訓スコア低下群と健常群, ALS熟字訓スコア低下群と非

低下群に共通して, 右紡錘状回/舌状回で中心性の低下を認めた(図2C)。右紡錘状回は語の認識, 舌状回は語の認識と全般注意機能で重要な役割を担っている。また同部位との機能的結合は, 両側中心前回, 外側後頭皮質, 左側頭極, 右海馬・海馬傍回で低下していた。一連の所見から, 右紡錘状回/舌状回をハブとし, 発話(中心前回), 物体認知(外側後頭皮質), 意味記憶(側頭極), 記憶(海馬と海馬傍回)に関わる領域を結ぶ脳内ネットワークの異常が, 熟字訓障害を引き起こすと推定された。

まとめ

ALSにおける認知機能・行動・意味記憶障害と

神経基盤に関する知見を概説した。今後、FTLD-J や JaCALS などの大規模コホートと共同で、TDP43 型 FTLD の早期像を捉える検査方法の開発につなげたいと考えている。またハブに着目した脳のネットワーク解析は、行動障害や言語障害など、複数の機能を統合するタスクの脳内基盤を理解する上で有用な指標となる可能性がある。

謝 辞

本論文の内容については、長くご指導をいただいている祖父江元先生(愛知医科大学学長・理事長)、一緒に研究を推進していただいた今井一憲先生(現・春日井市民病院脳神経内科)、小倉礼先生、陸雄一先生、榊田道人先生、川畑和也先生(名古屋大学脳神経内科)、千田壤先生(小牧市民病院脳神経内科)、辻本昌史先生(長寿医療研究センター脳神経内科)、いつもご理解をいただいている勝野雅央先生(名古屋大学脳神経内科)はじめ、名古屋大学脳神経内科、名古屋大学脳とこころの研究センターの皆様へ感謝申し上げます。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 渡辺宏久ほか：前頭側頭型認知症の病態診断。老年期認知症研究会誌 2017 ; **21** : 35-38.
- 2) 榊田道人ほか：FTLD-J からみたわが国における前頭側頭型認知症の臨床特徴。老年精神医学雑誌 2019 ; **30** : 1107-1113.
- 3) Ogaki K, et al : Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2012 ; **33** : 2527.e11-e16.
- 4) Riku Y, et al : Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy : a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open* 2014 ; **4** : e005213.
- 5) Beeldman E, et al : The cognitive profile of ALS : a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; **87** : 611-619.
- 6) Riku Y, et al : Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2014 ; **71** : 172-179.
- 7) Masuda M, et al : Age-related impairment in Addenbrooke's cognitive examination revised scores in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018 ; **19** : 578-584.
- 8) Watanabe Y, et al : Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J) . *J Neurol Sci* 2016 ; **367** : 51-55.
- 9) Watanabe Y, et al : Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients : a multicenter study. *J Neurol* 2020 ; **267**(5) : 1321-1330.
- 10) Tsujimoto M, et al : Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J Neurol Sci* 2011 ; **307** : 34-40.
- 11) Masuda M, et al : Clinicoradiological features in amyotrophic lateral sclerosis patients with olfactory dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal degener* 2021 <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1859544>.
- 12) Senda J, et al : Progressive and widespread brain damage in ALS : MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler* 2011 ; **12** : 59-69.
- 13) Senda J, et al : Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 ; **88** : 901-907.
- 14) Sobue G, et al : Pathogenesis of frontotemporal lobar degeneration : Insights from loss of function theory and early involvement of the Caudate nucleus. *Front Neurosci* 2018 ; **12** : 473.
- 15) Masuda M, et al : Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016 ; **17** : 571-579.
- 16) Riku Y, et al : Marked involvement of the striatal efferent system in TAR DNA-binding protein 43kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016 ; **75** : 801-811.
- 17) Riku Y, et al : Pathologic Involvement of glutamatergic striatal inputs from the cortices in TAR DNA-binding protein 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017 ; **76** : 759-768.
- 18) Imai K, et al : The neural network basis of altered decision-making in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 2115-2126.
- 19) Bagarinao E, et al : Identifying the brain's connector hubs at the voxel level using functional connectivity overlap ratio. *Neuroimage* 2020 ; **222** : 117241.
- 20) Ogura A, et al : Semantic deficits in ALS related to right lingual/fusiform gyrus network involvement. *EBioMedicine* 2019 ; **47** : 506-517.

臨床トピックス

B細胞リンパ腫の分子病態と標的治療の進歩

富田 章裕*

はじめに

悪性リンパ腫は、血液悪性腫瘍の中でもっとも頻度の高い疾患である。そのうち、びまん性大細胞型細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)、濾胞性リンパ腫(follicular lymphoma: FL)、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫(mantle cell lymphoma: MCL)などのB細胞リンパ腫(B-cell lymphoma: BCL)は、リンパ腫全体のおよそ2/3を占める。BCLの9割以上に発現する、CD20表面抗原に対するモノクローナル抗体治療薬リツキシマブ(rituximab: RTX)が臨床現場に登場して20年が経過するが、その治療効果は、それまでの多剤併用化学療法の治療成績を有意に押し上げた。同じ頃に開発された慢性骨髄性白血病の標的治療薬イマチニブ(imatinib)の成功も相まって、悪性腫瘍の分子生物学的特徴を理解した上での標的薬開発の重要性が強く意識されるようになった。

I. BCLにおける遺伝子異常

次世代シーケンス技術の進歩により、BCLにおける遺伝子異常が多数同定されている(図1)^{1,2)}。遺伝子の異常は、腫瘍化に関わるタンパクの異常を引き起こす。特にBCLにおいては、①NFκB

細胞内シグナル伝達経路の恒常的な活性化、②エピゲノム関連酵素の機能異常、③アポトーシス関連因子の異常、④免疫システムからの回避などのメカニズムが重要とされる。

NFκB経路は、細胞膜に存在するB細胞受容体(BCR)やToll like受容体(TLR)など、細胞表面から刺激を受けて活性化される細胞内シグナル伝達経路で、恒常的な活性化はリンパ腫発症に関わる。特に活性型B細胞様(ABC-type) DLBCLにおいて、NFκB経路関連因子である*CD79B*、*MYD88*、*TNFAIP3 (A20)*、*CARD11*などにシグナル伝達を活性化する変異が集積する。

エピゲノムとは、ヒストンのアセチル化やメチル化、DNAのメチル化などのタンパクや核酸の「修飾」による遺伝子発現の調節機構である。FLや胚中心型(GCB-type) DLBCLにおいて、ヒストンメチル化酵素(*KMT2D*、*EZH2*など)、ヒストンアセチル化酵素(*EP300*、*CREBBP*など)の機能異常に関与する遺伝子異常が集積している。またFLのほとんどや、DLBCLの2~3割に認められるt(14;18)染色体相互転座では、抗アポトーシス作用をもつ*BCL2*の発現が促進し、細胞の不死化に関わると考えられている。

さらに、DLBCLに類似する病型(血管内大細胞型や縦隔大細胞型など)ほか、ホジキンリンパ腫、成人T細胞性リンパ腫の一部において、*PD-L1/L2*などの免疫回避に関わる遺伝子に異常が検出されている。これらの異常により、リンパ腫細胞は、免疫システムからの攻撃を逃れて生存することができるようになると推測されている³⁾。

— Key words —

悪性リンパ腫、標的治療、遺伝子異常、抗体医薬、キナーゼ阻害薬

* Akihiro Tomita: 藤田医科大学医学部血液内科学

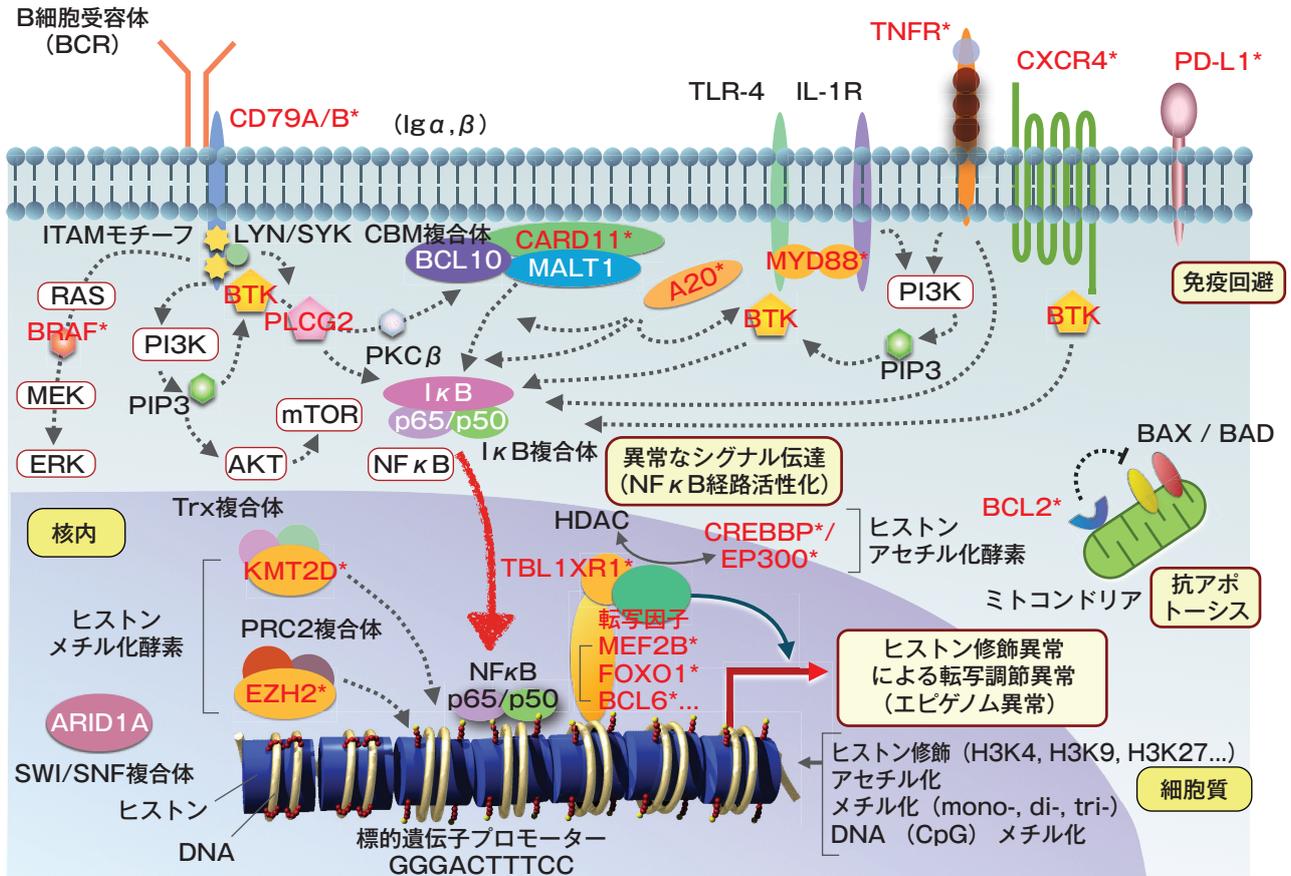


図1 B細胞リンパ腫に認められる遺伝子異常と主要なシグナル伝達経路

B細胞リンパ腫において、B細胞受容体(BCR)-NFκB経路(細胞内シグナル伝達経路)の恒常的な活性化、ヒストンメチル化酵素やヒストンアセチル化酵素の変異などによるヒストン修飾異常(エピゲノム異常)、BCL2高発現などによる抗アポトーシス作用、PD-L1発現異常などによる免疫回避などが病態に重要と考えられている。B細胞性腫瘍において、遺伝子異常が集積する因子を*で示す。

(筆者作成)

II. 遺伝子異常と予後との関連

DLBCLでは、網羅的遺伝子変異解析の結果をもとに遺伝子異常の有無と予後との関連が検討されている。

Schmitzら¹⁾, Wrightら²⁾による報告では、DLBCLの2/3は変異プロファイルによって、7つのサブグループに分類可能であることが示されている(LymphoGenによる分類²⁾)。たとえば、MYD88^{L265P}とCD79B変異を併せもつMCDタイプ、NOTCH1変異をもつN1、TP53異常(染色体異数性)を特徴とするA53タイプのうちのABC-DLBCL群などは、他の群に比べて予後不良の傾向であることが指摘

されている。この分類法で重要なことは、それぞれのサブグループに対して効果を示す可能性がある標的治療が提示されていることで、リンパ腫の分子背景に基づいた層別化治療の可能性が提案されている。

LymphGenによる分子分類は、Web上で遺伝子異常プロファイルを入力することで実施可能であるが(<https://llmpp.nih.gov/lymphgen/index.php>)、現在本邦の日常臨床においては、個々の症例における網羅的解析(いわゆる「クリニカルシーケンス(clinical sequence: CSeq)」)は未だ研究段階にあり、この分類を実臨床に生かすことは現状では困難である。

筆者らによる DLBCL における CSeq の実行可能性を検討する研究では、CSeq を実施した DLBCL 25 症例中 23 症例 (92%) において、診断や予後に関わる有用な情報が得られた⁴⁾。今後、CSeq による病型分類と標的薬の選択は、リンパ腫診療における直近の課題と考えられる。

Ⅲ. BCL に対する新規分子標的治療

リンパ腫の分子生物学的特徴に基づく新たな標的治療薬が、臨床現場に次々導入されている。特に BCL において注目される新たな標的治療薬を、以下に示す。

1. モノクローナル抗体治療薬

(1) オビヌツズマブ (Obi: ガザイバ[®])

Obi は、Fc 領域の糖鎖付加および低フコース化を促された、糖鎖改変型ヒト型抗 CD20 モノクローナル抗体治療薬である。ADCC 活性のほか、抗体が結合した腫瘍細胞をマクロファージなどが貪食する作用である ADCP 活性、また直接細胞死を誘導する効果を持ち、RTX 以上の殺細胞効果が期待される薬剤である。

初発高腫瘍量 FL に対する RTX、もしくは Obi 併用化学療法+維持療法を比較するランダム化第Ⅲ相比較試験 (GALLIUM 試験) において、Obi 併用化学療法群は RTX 併用群に比べて有意に無増悪生存割合 (PFS) が良好であることが示され⁵⁾、現在までに、Obi は FL に対する標準治療薬のひとつとして考えられるようになった。

(2) ポラツズマブ・ベドチン (PV: ポライビー[®])

PV は、ヒト化抗 CD79b 抗体にリンカーを介して、抗がん剤である MMAE を付加した抗体-薬剤複合体 (ADC) である。PV は、腫瘍細胞に発現する CD79b に結合すると、細胞内に取り込まれ、リソソーム内で MMAE を放出し、微小管に結合することで殺細胞効果を発揮する。

再発・難治 (R/R) DLBCL に対するベンダムスチン+RTX の併用治療 (BR) と、PV 併用 BR 療法 (PV-BR) とを比較するランダム化比較試験では、完全寛解 (CR) 到達割合、PFS 共に、PV-BR のほ

うが有意に良好な成績であった⁶⁾。2021 年 3 月、PV は BR との併用治療において、R/R DLBCL を対象に、本邦で製造販売承認を受けた。

2. キメラ抗原受容体導入 T 細胞療法 (CAR-T)

CD19 は、B 細胞に高頻度に発現する分化関連抗原のひとつである。CD19 特異的キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor: CAR) とは、CD19 を認識するモノクローナル抗体の抗原認識部位、膜貫通ドメイン、CD28 や 4-1BB などの共刺激ドメイン、CD3 ζ 細胞内ドメインを結合した、人工的に設計されたキメラ型膜受容体のことである。この受容体を発現する組換え遺伝子を、ウイルスベクターなどを用いて患者から採取された T 細胞に導入し、それを体外で増幅後に体内に導入することで、CD19 陽性腫瘍細胞を除去する治療法が CAR-T-CD19 療法である。

(1) チサゲンレクルユーセル (CTL019: キムリア[®])

R/R DLBCL および FL に対する CAR-T-CD19 (CTL019) の第Ⅱ相試験では⁷⁾、CR 割合は DLBCL で 43%、FL で 71% であった。観察期間中央値 28.6 カ月における反応性維持割合は、治療反応例の DLBCL で 86%、FL で 89% であり、従来の R/R DLBCL に対する治療法の成績を上回るものであった。CTL019 は 2019 年に本邦で、CD19 陽性 R/R DLBCL および急性リンパ性白血病に対する治療薬として承認されている。

3. 分子標的治療薬 (低分子化合物)

BCL に認められる異常分子や、それらにより活性化された NFκB 経路や抗アポトーシス作用などを阻害する薬剤が、臨床現場に登場してきている。

(1) BTK 阻害薬

BTK は、BCR や TLR、CXCR4 などの膜受容体の下流の細胞質に位置して、BCR シグナルや NFκB シグナルの活性化に関わる受容体型タンパク質リン酸化酵素である (図 1)。BTK 阻害薬は、BTK の C481 に共有結合し、遺伝子異常によって

恒常的に活性化された NF κ B 経路を阻害することで、抗腫瘍活性を発揮する。

第一世代の BTK 阻害薬であるイブルチニブ(イムブルピカ[®])は MCL および R/R 慢性リンパ性白血病(CLL)の治療薬として⁸⁾、第二世代のチラブルチニブ(ベレキシブル[®])は R/R 中枢神経原発リンパ腫や原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞性リンパ腫の治療薬として⁹⁾、同じく第二世代のアカブルチニブ(カルケンス[®])¹⁰⁾は R/R CLL の治療薬として、すでに本邦でも承認を受けており、またザヌブルチニブは、R/R MCL などに対する治療薬として海外で承認を受けている¹¹⁾。

(2) BCL2 阻害薬

BCL2 は、細胞質のミトコンドリア外膜に局在して、アポトーシス促進タンパク質 BAX/BAK などの機能を阻害することで、抗アポトーシス効果を示す(図 1)。BCL2 の異常な高発現は、FL、MCL などでは確認されている。

ベネトクラクス(ベネクレクスタ[®])は、BCL2 に直接結合して機能を阻害する BH3 ドメインを模倣する薬剤である¹²⁾。BCL2 に特異的に結合して、BCL2 高発現の腫瘍細胞をアポトーシスに導く。ベネトクラクスは、RTX との併用治療において、R/R CLL に対する治療薬として、2019 年 9 月に認可されている。

(3) EZH2 阻害薬

EZH2 は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基をメチル化する酵素で、この部位のメチル化は遺伝子発現の抑制に関与する(図 1)。FL や GCB-DLBCL の約 2 割の症例で EZH2 変異を認めるが、Y641 変異によりメチル化酵素活性が上昇し、リンパ腫の発症に関与することが示唆されている。

タゼメトスタットは、EZH2 に選択性の高い first in class の経口 EZH2 阻害薬である。R/R FL に対するタゼメトスタット単剤の第 II 相試験における全反応割合は、EZH2 変異保有例において 69%であったが、非保有例においても 35%と有効性を示した¹³⁾。本邦において本薬剤は、EZH2

変異陽性 FL に対する治療薬として、2021 年 4 月現在、承認申請中である。

おわりに

BCL において、疾患の分子生物学的背景を踏まえた標的治療薬が次々開発されている。標的薬の選択において、個々の患者における分子背景の把握は重要であり、今後、臨床現場での遺伝子解析などが重要となるばかりでなく、医療者における病態の理解も求められる時代となって来ていると思われる。

利益相反

筆者は、(1)講演料(武田薬品工業、中外製薬)、(2)共同研究、受託研究、治験など(ベルセウスプロテオミクス、ノバルティス、ファイザー)、(3)奨学寄附金(中外製薬、協和キリン、小野薬品工業、大鵬薬品工業)において、利益相反を有している。

文 献

- Schmitz R, et al : Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018 ; **378**(15) : 1396-1407.
- Wright GW, et al : A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020 ; **37**(4) : 551-568. e514.
- Shimada K, et al : Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood* 2021 ; **137**(11) : 1491-1502.
- Yasuda T, et al : Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. *Cancer Sci* 2020 ; **111**(9) : 3367-3378.
- Marcus R, et al : Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; **377**(14) : 1331-1344.
- Bolen CR, et al : Prognostic impact of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma and relationship to cell-of-origin : data from the phase III GOYA study. *Haematologica* 2019 ; **105**(9) : 2298-2307.
- Schuster SJ, et al : Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017 ; **377**(26) : 2545-2554.
- Burger JA, et al : Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015 ; **373**(25) : 2425-2437.

- 9) Narita Y, et al : Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 2021 ; **23**(1) : 122-133.
- 10) Byrd JC, et al : Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; **374**(4) : 323-332.
- 11) Song Y, et al : Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of bruton's tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2020 ; **26**(16) : 4216-4224.
- 12) Roberts AW, et al : Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; **374**(4) : 311-322.
- 13) Morschhauser F, et al : Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020 ; **21**(11) : 1433-1442.

臨床トピックス

腰部脊柱管狭窄症と健康寿命

藤田 順之*

内容紹介

超高齢社会の中で、関節や脊椎などの運動器障害による症状を訴える患者が増加しており、健康寿命延伸のためには、その予防、早期発見、早期治療が重要な課題である。近年、加齢性変化や虚弱の指標として、ロコモティブシンドローム(ロコモ)、フレイル、サルコペニアがしばしば用いられるようになってきている。運動器変性疾患のひとつである腰部脊柱管狭窄症において、本邦では580万人の患者数が推定されており、今後さらなる罹患患者数の増加が見込まれているが、健康寿命との関係については明らかなエビデンスは得られていない。近年の臨床研究において、腰部脊柱管狭窄症がロコモを導き、また、手術療法は腰部脊柱管狭窄症に起因するロコモを改善することが示された。健康寿命の観点からも腰部脊柱管狭窄症に対する予防、診断、治療はきわめて重要である。

はじめに

超高齢社会を迎えた本邦では、関節や脊椎などの運動器障害による症状を訴える患者が増加しており、健康寿命延伸のためには、予防、早期発見、早期治療が重要な課題である。加齢性変化や虚弱

などの指標として、ロコモティブシンドローム(ロコモ)、フレイル、サルコペニアなどがしばしば用いられるようになっており、特にロコモは運動器の衰えを示し、その定義は、「運動器の障害のために移動機能が低下し、進行すると介護のリスクが高くなる状態」であり、原因となる3大疾患として、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、骨粗鬆症があげられている。

腰部脊柱管狭窄症は、主に椎間板と椎間関節の変性や黄色靭帯の肥厚によって脊柱管が狭くなり、馬尾や神経根が慢性的に圧迫を受け、臨床症状として、臀部から下肢の疼痛やしびれ感が生じるものである。脊柱管狭窄はMRIなどの画像によって評価され、治療においては、まず薬物療法や硬膜外ブロック注射などの保存療法が行われ、効果がなく、またADL(activities of daily living)障害が著しい場合は手術療法の適応となる。本邦においては580万人の患者数が推定されており¹⁾、高齢化が進むにつれて、さらなる罹患患者数の増加が見込まれている。

本稿では、最初に腰部脊柱管狭窄症について、次に健康寿命に関与するロコモ、フレイル、サルコペニアについて概説し、最後に腰部脊柱管狭窄症とロコモの関係について触れたい。

I. 腰部脊柱管狭窄症

腰部脊柱管狭窄症の代表的な症状は、間欠跛行を伴う臀部から下肢の疼痛またはしびれ感であり、臨床症状として、馬尾型、神経根型、混合型に分けられ、馬尾型は両側性の殿部痛、下肢痛、

— Key words —

腰部脊柱管狭窄症、健康寿命、ロコモティブシンドローム、フレイル、サルコペニア

* Nobuyuki Fujita : 藤田医科大学医学部整形外科学講座

表1 腰部脊柱管狭窄症の診断基準

1. 殿部から下肢の疼痛やしびれを有する。
2. 殿部から下肢の疼痛やしびれは立位や歩行の持続によって出現あるいは増悪し、前屈や座位保持で軽快する。
3. 歩行で増悪する腰痛は単独であれば除外する。
4. MRIなどの画像で脊柱管や椎間孔の変性狭窄状態が確認され、臨床所見を説明できる。

以上の4項目をすべて満たすこと。

(文献2より引用)

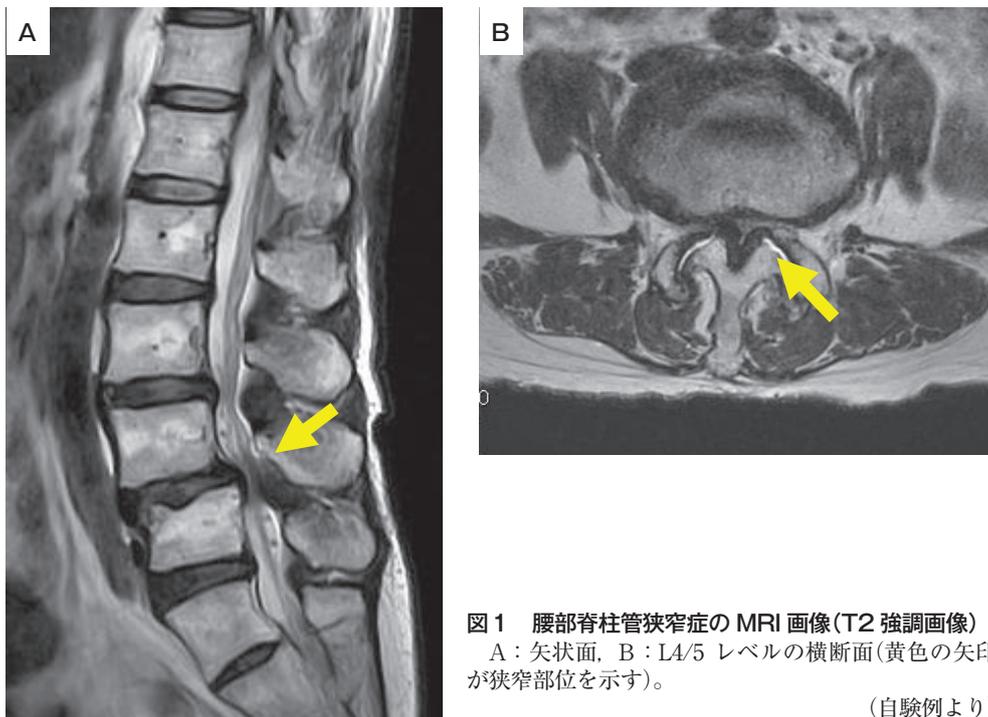


図1 腰部脊柱管狭窄症のMRI画像(T2強調画像)
A：矢状面，B：L4/5レベルの横断面(黄色の矢印が狭窄部位を示す)。

(自験例より)

会陰部の異常感覚を伴い、神経根型は片側性の下肢痛を訴えることが多く、混合型はこれらの症状が混在する。また、姿勢的な要素があることが特徴であり、椅子などに座ったり、しゃがんだりすることによる腰椎の屈曲位では症状が消失することが多い。症状が進行した症例では、下肢の筋力低下や知覚鈍麻、さらには膀胱直腸障害が生じる。訴えが腰痛のみの場合は本疾患から除外される。腰部脊柱管狭窄症の診断基準を表1に示す²⁾。また、腰部脊柱管狭窄症患者では歩幅も狭くなることが知られており、転倒にも注意しなければならない^{3, 4)}。

画像検査として、単純X線撮影のみでは狭窄の有無や程度に関して確実な診断を行うことは困難で、MRIのT2強調画像が有用である(図1)。MRI撮影が禁忌の症例や、詳細な除圧部位等の術式決定の際には脊髓造影が行われる。脊髓造影の利点としては、患者の立位時の脊柱管の様子が把握でき、前屈位や後屈位などの動態撮影を確認できることである。脊髓造影後のCTも、骨性形態を確認できると同時に、より詳細に硬膜管の状態を把握することができ、有用である。また神経根障害の症例では、診断目的に神経根ブロックが行われることがあり、造影剤による神経根の走行

を観察した後、局所麻酔薬やステロイド注入による下肢痛の再現性を確認する。注射後、下肢痛の軽減の有無を確認することにより、神経根障害の高位を診断する。

代表的な鑑別疾患として閉塞性動脈硬化症があげられるが、鑑別のポイントとして足背動脈の触知の有無や、姿勢性の疼痛の有無があげられる。また、動脈硬化による狭窄や閉塞を測定するABI(足関節/上腕インデックス)検査は両者の鑑別に有用である。糖尿病性末梢神経障害も念頭に置くべきであり、既往歴として糖尿病の有無を確認し、不明の場合は空腹時血糖やHbA1cの採血検査も必要である。変形性股関節症も、殿部痛や、ときに間欠性跛行を伴うことがあり、診察上、股関節部の圧痛の有無や、股関節の可動時痛の有無を確認し、単純X線撮影でも股関節を含めることが望ましい。

狭窄の程度が軽度や中等度であれば、神経機能が急激に悪化することは稀であり、自然経過でも良好な予後が期待できる症例も多い。神経障害が、馬尾型か神経根型かによっても自然経過は異なり、馬尾型では自然寛解はほとんど期待できないのに対して、神経根型は症状が改善する症例が多い。基本的には薬物療法やブロック療法の保存療法と手術療法に分けられるが、狭窄が重度である場合は、不可逆性の下肢の筋力低下や膀胱直腸障害を伴うこともあり、手術療法の適応となる。

抗疼痛薬として、NSAIDs、アセトアミノフェン、プロスタグランジンE₁誘導体制剤、筋弛緩薬、メチルコバラミン、トラマドール等を使用し、神経障害性疼痛として、プレガバリンやミロガバリン、デュロキセチンを使用する。ただし高齢者に処方する場合は、それぞれの薬剤の副作用を十分に考慮し、患者にも説明しておく必要がある。

薬物療法以外では、仙骨裂孔からの局所麻酔薬を含めた硬膜外ステロイド注射が簡便で、短期的な症状緩和に有効である。ただし、長期間のステロイドの注射継続は控えたほうがよい。神経根型で、片側性に疼痛が強い場合には、神経根ブロックを治療目的として行うこともある。初期治療は保存療法が原則ではあるが、保存療法に対して抵

抗性の症例や、重度の狭窄を伴う症例には手術療法が有効である。ただし罹病期間が長すぎると、手術療法によっても改善を得られないことがあり、漫然と保存療法を継続することは避けるべきである。手術の方法としては、椎弓切除または椎弓形成による後方除圧術が基本となり、椎間不安定性を伴う場合は、インストゥルメンテーションを使用した固定術を併用するが多い。

II. ロコモ、フレイル、サルコペニア

1. ロコモティブシンドローム(ロコモ)

ロコモの診断として用いられるロコモ度テストは、台から立ち上がれるかを測定する「立ち上がりテスト」、大腿で歩いた距離を身長で割る「2ステップテスト」、25個の質問票に答える「ロコモ25」の3項目の評価方法があり、3項目のうちひとつでも当てはまると、「ロコモ度1」、「ロコモ度2」、「ロコモ度3」と判定される。ロコモ度1は移動機能の低下が始まっている状態、ロコモ度2は移動機能の低下が進行し、自立した生活ができなくなるリスクが高まっている状態、ロコモ度3は移動機能の低下が進行し、社会参加に支障をきたしている状態として捉えられる。

2. フレイル

フレイルは、「Frailty (フレイルティ)」が語源となっており、「加齢により心身が老い衰えた状態」を示す。気力の低下などの精神的な要素や、独居か否かなどの社会的な要素も含まれる。代表的なフレイルの基準(表2)においては、5項目中3項目以上該当するとフレイル、1または2項目だけの場合には、フレイルの前段階であるプレフレイルと判断される。

3. サルコペニア

全身の筋肉量が減少して筋力が低下し、身体機能も低下する状態を示す。歩行速度や握力が診断に含まれるところはフレイルと類似点があるが、ロコモやフレイルとの相違点は、X線照射を用いたDXA (dual-energy X-ray absorptiometry) 法、または微弱な電流を体に流し、電気抵抗で測定するBIA (bioelectrical impedance analysis) 法によって筋肉量測定が行われることである。

表2 フレイル診断基準

項目	評価基準
体重	6カ月で2～3kg以上の体重減少
筋力	握力(男性26kg未満, 女性18kg未満)
易疲労感	わけもなく疲れたような感じがする
歩行速度	1.0m/秒未満
身体活動	①軽い運動・体操をしていますか? ②定期的な運動・スポーツをしていますか? 上記の2つのいずれも「していない」と回答

(長寿医療研究開発費 平成26年度 総括報告書より抜粋)

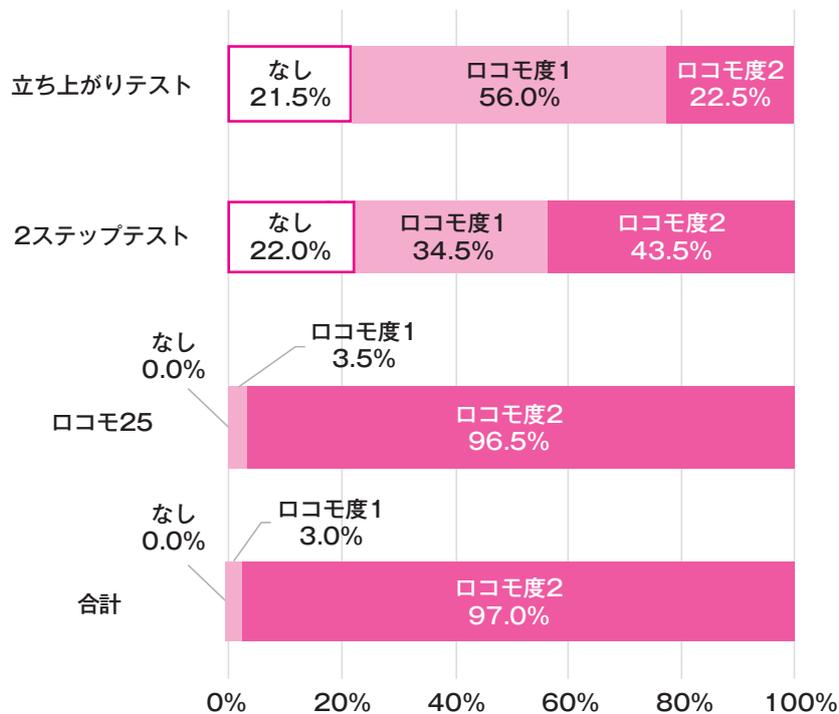


図2 腰部脊柱管狭窄症患者のロコモ度評価

(文献5より引用改変)

Ⅲ. 腰部脊柱管狭窄症とロコモ

我々は、腰部脊柱管狭窄症の診断のもと、外科的治療が予定されている65歳以上の200名の患者にロコモ度テストを行った。解析当時はロコモ度3が設定されておらず、ロコモ度2までの評価を行った。立ち上がりテストでは、22.5%がロコモ度2、56.0%がロコモ度1に該当し、21.5%はロコモに該当しなかった。2ステップテストにお

いては、43.5%がロコモ度2、34.5%がロコモ度1に該当し、22.0%はロコモに該当しないという結果が得られた。これらの結果をまとめると、手術療法が予定されている腰部脊柱管狭窄症患者の97%がロコモ度2に該当し、残りの3%がロコモ度1で、全例がロコモの診断となり(図2)⁵⁾、腰部脊柱管狭窄症のロコモ度評価は、ロコモ25による結果が大きく反映されることとなった。

さらに、チューリッヒ跛行質問票による重症度



図3 腰部脊柱管狭窄症患者における術前後のロコモ度分布

(文献7より引用改変)

を用いて、腰部脊柱管狭窄症患者をグループ分けし、ロコモ度テストの結果を比較検討したところ、すべてのテストにおいて腰部脊柱管狭窄症が重症になるほど、それぞれのスコアは悪くなることを見出した。他にも Kasukawa らが、腰部脊柱管狭

窄症がロコモティブシンドロームの進行に関与していることを報告している⁶⁾。

また3つのテストの中で、2ステップテストによるロコモ度評価が、腰部脊柱管狭窄症の重症度と有意に相関していることがわかり、2ステップ

テストは腰部脊柱管狭窄症患者の重症度を評価するテストにもなり得ることが判明した。腰部脊柱管狭窄症患者は、間欠跛行とは別に、歩幅が狭くなることも臨床症状として報告されていることから、これらの結果は合理的であると考えられる。

次に、腰部脊柱管狭窄症患者 166 名の術前、術後半年、術後 1 年のロコモ度を縦断的に評価した。立ち上がりテストのスコアにおいては、術前、術後で有意差は認められなかったが、2 ステップテストとロコモ 25 においては、それぞれのスコアが術後有意に改善し、ロコモ 25 では「上肢痛」の 1 項目を除いた 24 項目において、すべてのスコアが有意に改善していた。ロコモ度に換算すると、立ち上がりテストにおいては術前後のロコモ度の分布に有意な変化は認められなかったが、2 ステップテストとロコモ 25 においてはロコモ度の分布は有意に改善した(図 3)⁷⁾。

以上をまとめると、腰部脊柱管狭窄症患者において、術前では 98.2% がロコモ度 2、残りの 1.8% がロコモ度 1 であったのに対して、半年後では 81.3% がロコモ度 2、16.7% がロコモ度 1 となり、1 年後には 74.5 % がロコモ度 2、24.2% がロコモ度 1 となった(図 3)。これらの結果から、手術療法は、腰部脊柱管狭窄症患者におけるロコモ度を有意に改善することが示された。

Shimizu らは、101 名を対象に同様の研究を行い、後期高齢者や術後の矢状面バランス不良を術後ロコモ度改善の不良因子として同定している⁸⁾。

おわりに

腰部脊柱管狭窄症はロコモを導き、また、手術療法は腰部脊柱管狭窄症に起因するロコモを改善することが示唆された。腰部脊柱管狭窄症とロコモが関連していることから、本疾患がフレイルや

サルコペニアとも関連があり、健康寿命にも影響を及ぼしていることが予想される。健康寿命の観点からも、腰部脊柱管狭窄症に対する予防、診断、治療はきわめて重要である。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Ishimoto Y, et al : Prevalence of symptomatic lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan : the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012 ; **20** : 1103-1108.
- 2) 日本整形外科学会・日本脊椎脊髄病学会：腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン 2011. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会・腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン策定委員会編. 南江堂, 東京. 2011.
- 3) BP Conrad, et al : Associations of self-report measures with gait, range of motion and proprioception in patients with lumbar spinal stenosis. *Gait Posture* 2013 ; **38**(4) : 987-992.
- 4) Y Suda, et al : Gait analysis of patients with neurogenic intermittent claudication. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002 ; **27**(22) : 2509-2513.
- 5) Fujita N, et al : Lumbar spinal canal stenosis leads to locomotive syndrome in elderly patients. *J Orthop Sci* 2019 ; **24** : 19-23.
- 6) Kasukawa Y, et al : Lumbar spinal stenosis associated with progression of locomotive syndrome and lower extremity muscle weakness. *Clin Interv Aging* 2019 ; **14** : 1399-1405.
- 7) Fujita N, et al : Lumbar spinal surgery improves locomotive syndrome in elderly patients with lumbar spinal canal stenosis : A multicenter prospective study. *J Orthop Sci* 2020 ; **25**(2) : 213-218.
- 8) Shimizu T, et al : The efficacy of surgical treatment on locomotive syndrome and physical function in patients with lumbar spinal canal stenosis. *J Orthop Sci* 2021 ; **26**(3) : 327-331.

臨床トピックス

膵がん診療の現状

廣岡 芳樹*

I. 膵がんの死亡数・死亡率・生存率の現状

“死亡率”は、一定期間における死亡者数を総人口で除したものである(「死亡率」=「一定期間における死亡者数」/「総人口」)であり、一定期間としては1年間が用いられることが通常である。死亡率の単位は□/時間であるが、実際には、たとえば人口10万人当たり年間__人と考えてよい)。また、年齢構成が著しく異なる人口集団間での死亡率や、特定の年齢層に偏在する死因別死亡率などについて、その年齢構成の差を取り除き、調整して比較する場合に“年齢調整死亡率”が用いられる。

図1は、最新の“がんの統計2021”¹⁾からのものである。第二次世界大戦後、結核、肺炎などの感染症の死亡率は減少し、がん、心疾患などの生活習慣病の死亡率が増加している。がんは1981年から死因の第1位で、最近では総死亡数の約3割を占める。

図2は、2020年の部位別予測がん死亡数を示している¹⁾。本邦のがん死亡数の2020年推計値は約37万9,400人である(男性22万500人、女性15万8,900人)。部位別の死亡数は男性では肺がもっとも多く、がん死亡全体の24%を占め、次いで大腸(13%)、胃(13%)、膵臓(8%)、肝臓(7%)

の順、女性では大腸がもっとも多く(16%)、次いで肺(14%)、膵臓(12%)、乳房(10%)、胃(10%)の順となっている。

本邦においては、全がんの年齢調整死亡率は男女とも1990年代後半から減少傾向にある。年齢を75歳未満に限った全がんの年齢調整死亡率は男女とも1960年代から減少傾向にある。図3に、年齢調整死亡率が増加しているがんと減少しているがんを示す。男女共に年齢調整死亡率の増加のトップは膵臓である。

図4には、“全国がんセンター協議会加盟施設”における病期別に見た膵臓がんの5年・10年生存率、図5には、手術症例に限った膵臓がんの5年・10年生存率を示した。5年・10年相対生存率は全体で11.1%、6.2%であった。手術症例のみに限れば、それぞれ28.6%、15.8%とやや向上する。ちなみに、“がんの統計2021”では、“がん診療連携拠点病院等”における調査結果も示されている。全症例における5年相対生存率は9.8%と報告されている。

II. 長期予後が期待できる膵臓がんとは

Egawaらは²⁾、日本膵臓学会が主体となった本邦における膵癌登録30年の結果をまとめて報告した。図6は、当時のUICC(国際対がん連合)分類別の生存率を示したものである。UICC-Stage 0は、他の診断を受けた患者で、切除時に偶然発見されたものであるため、現実的にはUICC-Stage I以上が評価対象になると考えられる。5年生存率80%をひとつの目安と考え、UICC-Stage IAでさえも長期予後が期待できる膵臓

— Key words —

膵臓がん、早期診断、10mm以下膵臓がん、膵臓がんのprecision medicine、膵臓がん予防

* Yoshiki Hirooka: 藤田医科大学消化器内科学講座

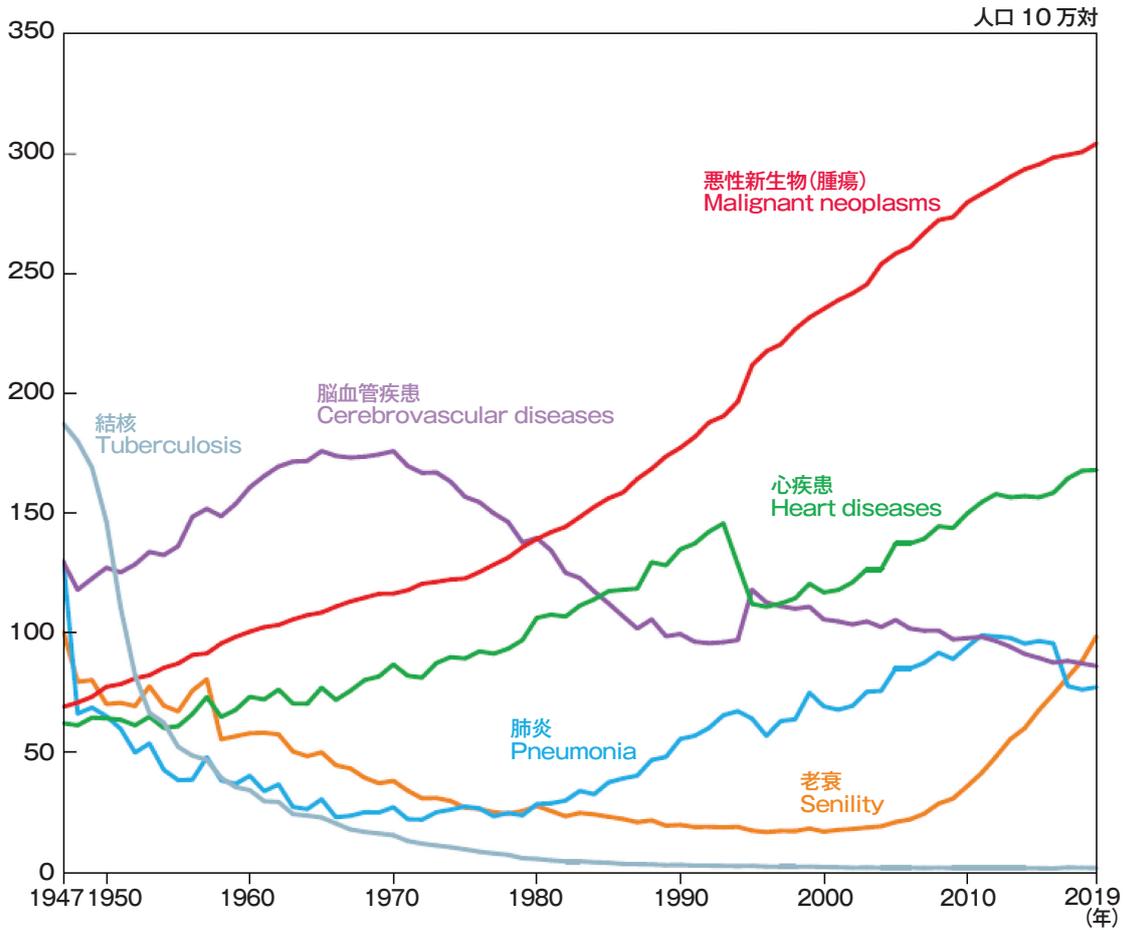


図1 主要死因別死亡率年次推移(1947~2019年)

第二次世界大戦後、結核、肺炎などの感染症の死亡率は減少し、がん、心疾患などの生活習慣病の死亡率が増加している。がんは1981年から死因の第1位で、最近では総死亡の約3割を占める。

(文献1より引用)

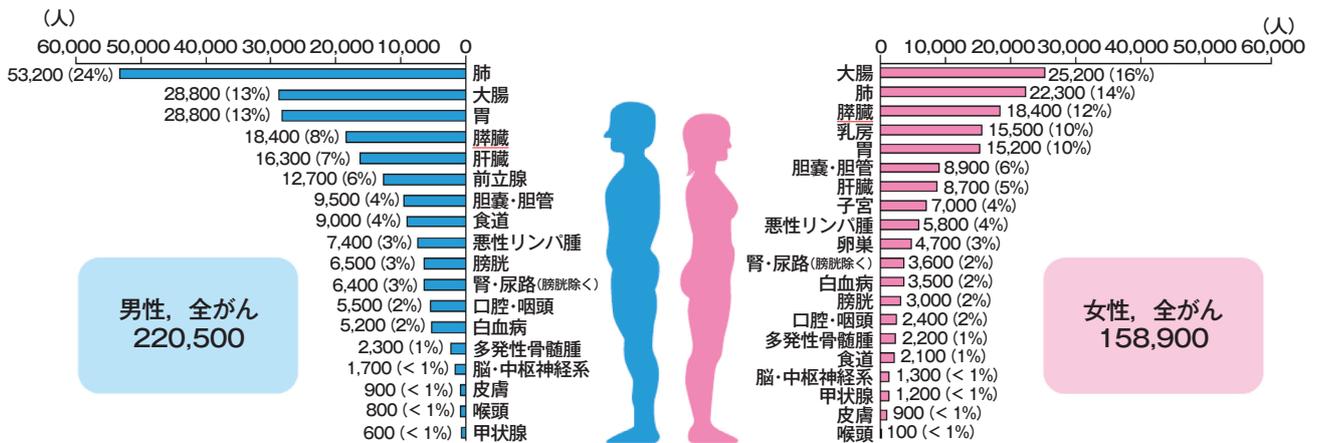


図2 2020年がん予測死亡数

本邦のがん死亡数の2020年推計値は約37万9,400人である(男性22万500人、女性15万8,900人)。部位別の死亡数は男性では肺がもっとも多く、がん死亡全体の24%を占め、次いで大腸(13%)、胃(13%)、膵臓(8%)、肝臓(7%)の順、女性では大腸がもっとも多く16%、次いで肺(14%)、膵臓(12%)、乳房(10%)、胃(10%)の順となっている。

(文献1より引用)

年齢調整死亡率が近年増加している部位：

[男性] 膵臓

[女性] 膵臓, 乳房, 子宮頸部, 子宮体部

減少している部位：

[男性] 食道, 胃, 結腸, 直腸, 肝臓, 胆のう・胆管, 肺, 前立腺, 甲状腺, 白血病, 大腸

[女性] 胃, 結腸, 直腸, 肝臓, 胆のう・胆管, 肺, 卵巣, 甲状腺, 白血病, 大腸

図3 年齢 75 歳未満の全がんの年齢調整死亡率の増減

本邦においては、全がんの年齢調整死亡率は男女とも 1990 年代後半から減少傾向にある。年齢を 75 歳未満に限った全がんの年齢調整死亡率は、男女とも 1960 年代から減少傾向にある。ここでは、年齢調整死亡率が増加しているがんと減少しているがんを示したが。男女共に年齢調整死亡率の増加のトップは膵がんである。

(文献 1 より引用)

5 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	368	6	43.9	47.5
	II	1,453	25	17.8	19.2
	III	987	17	6.8	7.3
	IV	2,851	49	1.7	1.8
	不明	119	2	48.3	51.9
	計	5,778	100	10.3	11.1

10 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	202	6	30.2	35.3
	II	647	20	8.1	10.0
	III	634	20	2.7	3.1
	IV	1,576	49	0.9	1.2
	不明	172	5	12.5	15.0
	計	3,231	100	5.2	6.2

図4 全国がんセンター協議会加盟施設における病期別に見た膵がんの 5 年・10 年生存率

Stage I でも 5 年相対生存率は 50% に満たない。Stage I の 10 年相対生存率は 35% である。また、全体の 5 年・10 年相対生存率はそれぞれ 11.1%, 6.2% である。

(文献 1 より引用)

5 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	295	15	49.7	53.9
	II	1,097	57	22.4	24.1
	III	251	13	17.2	18.4
	IV	189	10	9.5	9.9
	不明	78	4	68.9	74.2
	計	1,910	100	26.6	28.6

10 年生存率

部位	臨床病期	例数	割合 (%)	5 年実測生存率 (%)	5 年相対生存率 (%)
膵臓 Pancreas C25	I	170	15	34.7	41.0
	II	488	43	10.1	12.4
	III	253	22	5.4	6.3
	IV	171	15	4.3	6.2
	不明	48	4	39.6	47.9
	計	1,130	100	13.2	15.8

図5 全国がんセンター協議会加盟施設における病期別に見た膵がんの 5 年・10 年生存率(手術症例のみ)

手術症例に限れば、Stage I の 5 年相対生存率は 50% を超える。ただし、全体の 5 年・10 年相対生存率は 28.6%, 15.8% であった。

(文献 1 より引用)

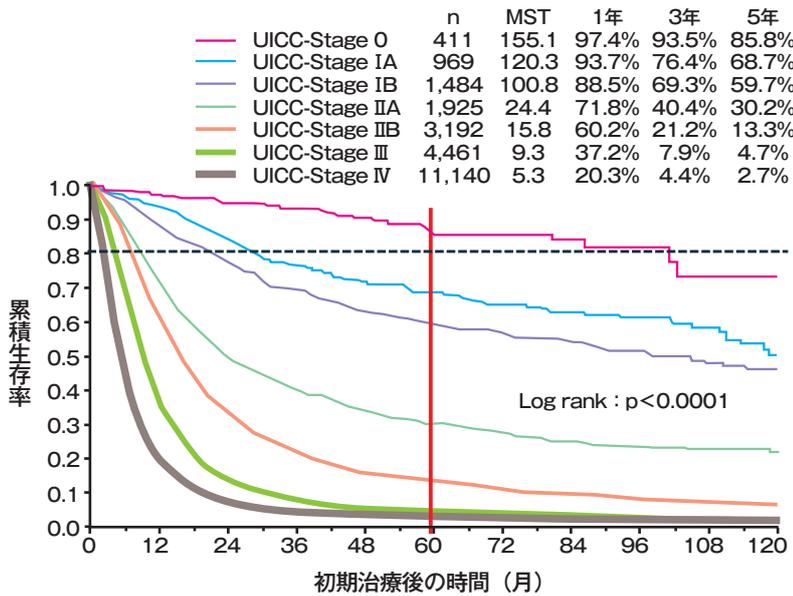


図6 旧 UICC 分類による Stage 別生存率
Stage I Aにおいても5年生存率は70%弱である。
(文献2より引用)

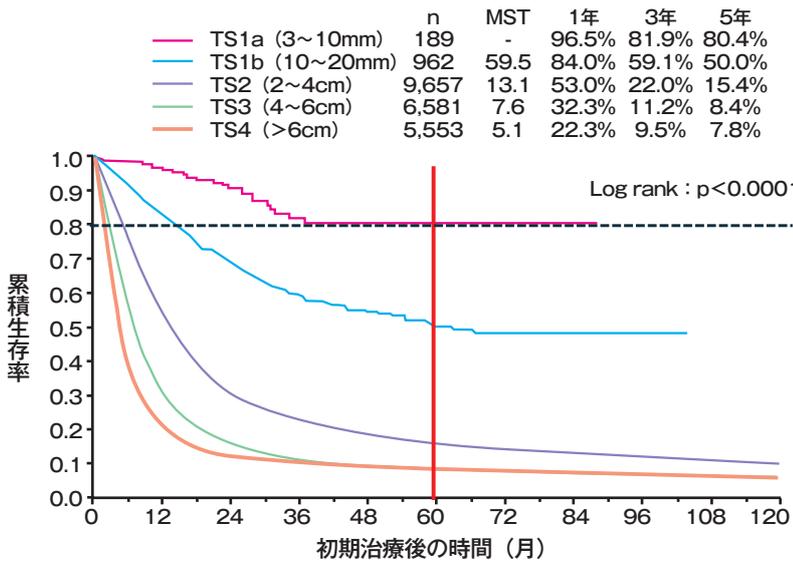


図7 腫瘍径別生存率
あらゆるコホートで検討した結果、5年生存率が80%を超えるものは“腫瘍径10mm以下”のみであった。
(文献2より引用)

とは言えなかった。図7は、腫瘍径別に見た膵がんの生存率を示している。腫瘍径10mm以下のみで、5年生存率80%を超える可能性のあることがわかった。図8は、膵癌取扱い規約第7版増補版³⁾における局所進行度と病期を示している。進行度分類 Stage IAにおいても、局所進展度 T 因子が T1c であれば5年生存率が80%に達する可能性が低いことを示している。すなわち現状で長期予後が期待できる膵がんは、Stage IAの中

で T 因子が T1a と T1b に限られるということになり、実臨床では膵内に限局する 10mm 以下の膵がんのみが、長期生存の期待できる膵がんと言えることになる。

Ⅲ. 10mm 以下膵がんを発見する方法

図9は、膵癌診療ガイドライン2019年版に示されている膵癌診断のアルゴリズムである。アルゴリズムの第1段階として、臨床症状・膵酵素・腫

膵臓		Stage 0	Tis	N0	M0
T1	膵内に限局 ≤ 20 mm T1a 5 mm 以下 T1b 5 mm をこえるが 10 mm 以下 T1c 10 mm をこえるが 20 mm 以下	Stage IA	T1 (T1a, T1b, T1c)	N0	M0
T2	膵内に限局 > 20 mm	Stage IB	T2	N0	M0
T3	膵外に進展	Stage IIA	T3	N0	M0
T4	腹腔動脈または上腸間膜動脈に浸潤	Stage IIB	T1 (T1a, T1b, T1c), T2, T3	N1 (N1a, N1b)	M0
N1	領域リンパ節転移 N1a 1~3 個の転移 N1b 4 個以上の転移	Stage III	T4	Any N	M0
M1	遠隔転移, 領域リンパ節をこえるリンパ節転移 (腹腔洗浄細胞診陽性は M1 に含めない)	Stage IV	Any T	Any N	M1

図8 膵がんの進行度

現行の膵がん局所進展度(左)と進行度分類(右)。Stage IAでも、T 因子が T Ia または T Ib のみが長期生存の可能性を有する。
(文献3より引用)

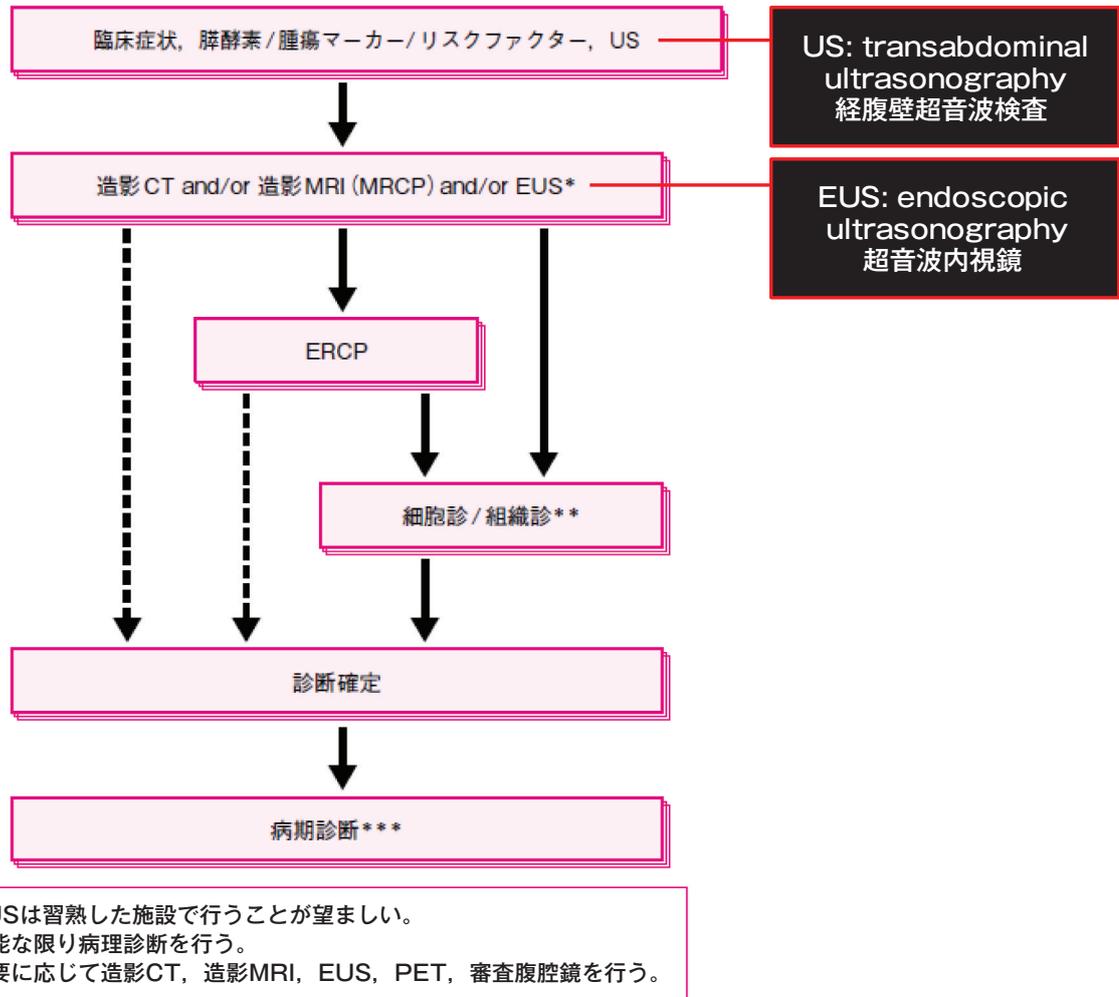


図9 膵癌診断のアルゴリズム

アルゴリズムの第1段階として、臨床症状・膵酵素・腫瘍マーカー・リスクファクター・経腹壁超音波検査があげられている。ここで注意すべきは、このアルゴリズムは10mm以下の膵がんを発見するためのアルゴリズムではないということである。大きさや病期に関係のない診断アルゴリズムである。

(文献4より引用)

瘍マーカー・リスクファクター・経腹壁超音波検査があげられている。ここで注意すべきは、このアルゴリズムは、10mm以下の膵がんを発見するためのアルゴリズムではないということである。大きさや病期に関係のない診断アルゴリズムである。前項で述べたように、10mm以下の膵がんを発見しなければ良好な予後は期待できない。

10mm以下の膵がんを発見するためには、膵がんの危険群と考えられているコホートを慎重に経過観察していくことがもっとも重要なことである。膵がんの危険群としては、以下のようなものが考えられている。

- ①膵がん家族歴
- ②糖尿病の新規発症とコントロール悪化
- ③肥満
- ④慢性膵炎
- ⑤喫煙
- ⑥飲酒
- ⑦膵嚢胞(IPMNを含むすべての膵嚢胞)の存在
(IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasm, 膵管内乳頭状隆起粘液腫瘍)

これらを有する患者に対しては、少なくとも半年に1回の画像診断が必要であると考えられている。可能であれば、膵全体の観察ができる超音波内視鏡検査(endoscopic ultrasonography: EUS)や造影CTが望ましいが、それらの実施が難しい場合でも経腹壁超音波検査(transabdominal ultrasonography: US)を行い、2mmを超える膵管拡張や腫瘍像を見た場合には、すみやかに専門施設へ紹介することが推奨されている。

大学などの専門病院と地域医師会との連携などを通じて、10mm以下の膵がんの診断に貢献している地区もあり、このような試みは今後積極的に広げていくべきであると考えている。

また、血中CTC (circulating tumor cell), cfDNA (cell-free DNA), ctDNA (circulating tumor DNA), エクソソーム(microRNA)などの解析から、膵がんの早期の発見を行おうとする試みも多くなされているが、現時点では十分な成果は得られていない。

2020年発行の“胆と膵”誌において、“10mm以下膵がんの診断に挑む”という企画⁵⁾で、本邦に

おける膵がん研究の第一線でご活躍の先生方からの貴重なご寄稿をいただいた。ご参照いただければ幸いである。

IV. 膵がん治療のパラダイムシフト—切除可能膵がんに対する術前補助化学療法

膵がんは現在でも、発見された時点で手術不能のものが半数以上を占める。手術可能で発見された膵がんに対しては、できるだけ早い時期に手術を行い、術後補助化学療法(adjunct chemotherapy)を行うのが通常の見方であった。しかしながら、術後早期に局所再発や遠隔転移再発をきたす症例が多く存在することも事実である。手術を行う段階で、すでに画像診断などでは判別できない転移が存在していたことも否定できない。あるいは、血中に漂流していたがん細胞が、手術を契機に他臓器に漂着し転移を起こしたことも否定できない。

2019年1月17日から19日まで米国・サンフランシスコで開催された消化器がんシンポジウム(ASCO GI 2019)にて、切除可能膵がん患者に対する術前化学療法としてのゲムシタビン+S-1併用療法の有効性・安全性を比較検証した第Ⅱ/Ⅲ相のPrep-02/JSAP-05試験の結果が、東北大学病院・肝胆膵外科の海野倫明教授らにより公表された。

Prep-02/JSAP-05試験とは、未治療の切除可能膵がん患者(n=364人)に対して21日を1サイクルとして、術前化学療法として1, 8日目にゲムシタビン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ +1日2回S-1 $40\text{mg}/\text{m}^2$ を14日間行うことを2サイクル投与する群(n=182人)、または術前化学療法なしに手術する群(n=182人)に1対1の割合で無作為に振り分け、主要評価項目として全生存期間(overall survival: OS), 副次評価項目として安全性, 切除割合, 無再発生存期間(relapse-free survival: RFS)などを比較検証した第Ⅱ/Ⅲ相試験である。なお両群共に、術後10週以内に術後化学療法として標準治療であるS-1単独療法を開始している。

主要評価項目であるOS中央値は、術前化学療法群36.72カ月に対して手術群26.65カ月、術前化学療法群で死亡(OS)のリスク28%減少(HR:

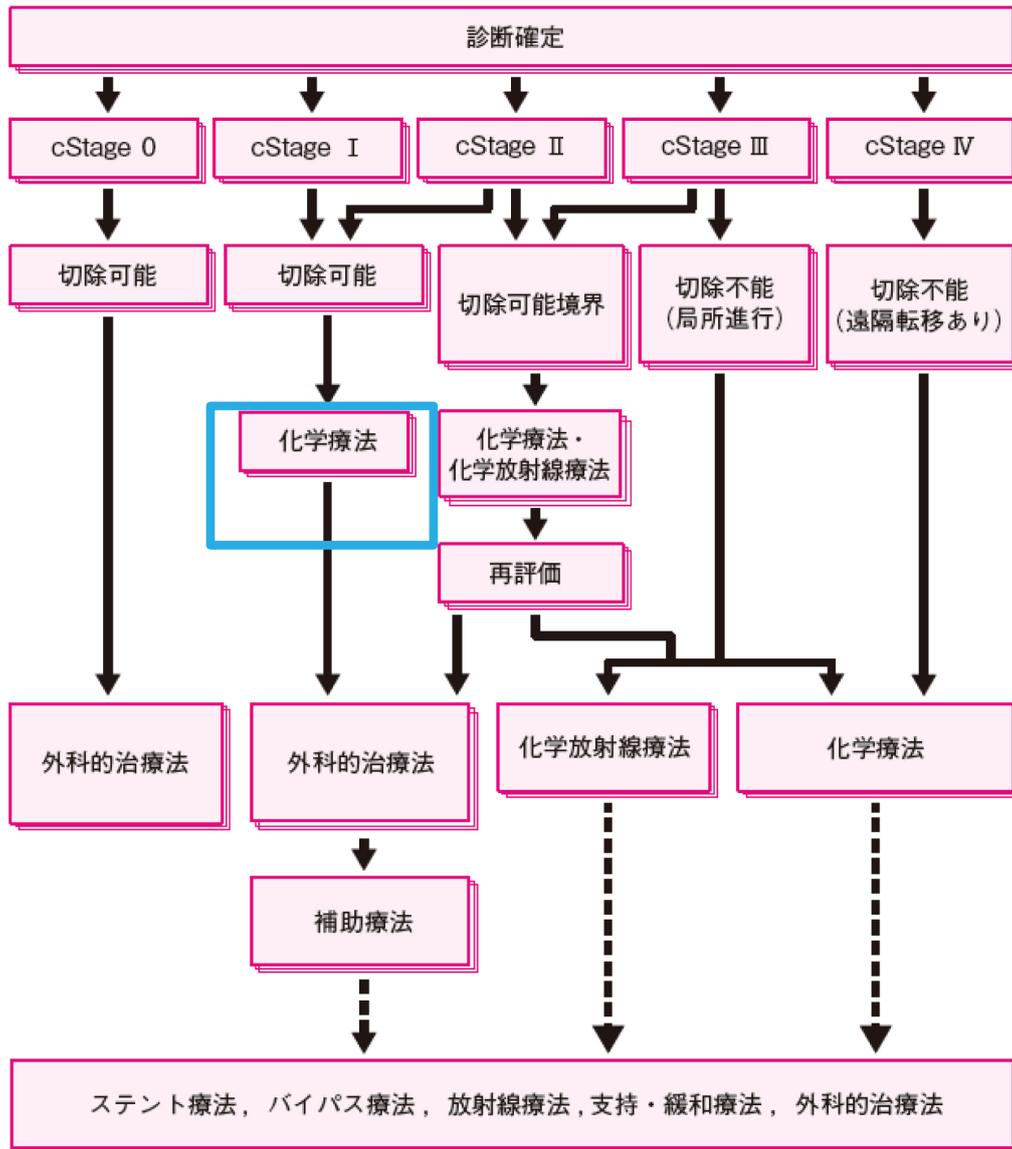


図 10 膵癌診療ガイドライン 2019 年版が発刊された 3 カ月後に改定された治療アルゴリズム
手術可能膵がんに関しては、術前補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)が提案された。
(文献 4 より引用)

0.72, 95%信頼区間: 0.55~0.94, $p = 0.015$)を示した。また 2 年全生存率(OS)は、術前化学療法群 63.7% に対して手術群 52.5%を示した。本試験が実施された背景として、膵がんは予後不良ながん腫であり、根治切除後でも再発率は高く、再発予防のための治療が不可欠である。切除後の膵がん患者に対する術後化学療法の標準治療は S-1 単独療法であるが、全身状態(PS)低下などを理由に、すべての患者が術後化学療法の適応になるわけではない。

図 10 は、前述の膵癌診療ガイドライン 2019 年版が発刊された 3 カ月後に改定された治療アルゴリズムである。Clinical Stage 0 のものを除き、切除可能膵がんに関しては、術前補助化学療法(neoadjuvant chemotherapy)を行うことが提案された。ただし、切除可能膵がんに対する術前補助化学療法が本当に正しいのか、すべての膵がんに対して当てはまるのかなどの CQ (clinical question) に対する研究は現在進行中である。

V. 膵がんに対するプレジジョン メディシンと膵がんの予防

プレジジョンメディシンとは何か。精密医療、個別化医療などの日本語訳があると思うが、プレジジョンメディシンのままで使用するほうがよいように思われる。乳がんや大腸がん、肺がんに比して、膵がんではプレジジョンメディシンはまだ始まったばかりだと言える。膵がん治療に特異的効果をもたらす分子標的治療薬(molecular target drug)は開発の途上であると思われる⁶⁾。

2020年12月に、DNA損傷を修復するPARP阻害薬が、BRCA遺伝子変異などで相同組み換え修復経路に異常がみられる膵がんに対して保険収載された。BRCA遺伝子変異を有する膵がん患者が約6%と必ずしも多くないこと、プラチナ製剤での治療後の投与になること、BRCA遺伝子変異がgerm lineの遺伝子変異であることなどから、どのような症例に使用していくかなどに関して、倫理的な側面も合わせながら症例を蓄積することになると思われる。

免疫チェックポイント阻害薬(immune checkpoint inhibitor: ICI)の使用も近年のがん治療を一変させた。しかしながら、膵がんにおいては十分なneoantigenが表出されておらず、tumor micro immune responseが不十分である⁷⁾。結果として、免疫チェックポイント阻害薬の膵がんに対する効果は限定的である。本邦では、microsatellite instability (MSI)-highの症例に対してペムプロリズマブが承認されているが、膵がんにおいてMSI-high症例が稀少であることが問題である⁶⁾。

2019年末に、ある種の真菌がヒト膵がん発症に関係するとの報告が成された⁸⁾。また真菌だけではなく、細菌などの腸内細菌叢と膵がんとの研究も進められている⁹⁾。さらに、パンキャンサー・プロジェクト(Pan-Cancer Project)では、1,300人以上の世界の研究者が、2,800人近くの患者から採取した38種類のがんのすべての遺伝情報を解

析する大規模な研究を行った¹⁰⁾。一歩ずつだが膵がん発症の本質に近づきつつあるように思われる。

これまでは臓器特異的ながん治療が主流であったが、がんを遺伝子サブタイプの違いであると捉えることで、原発臓器とは関係ないがん治療が行われるようになるのも、そう遠い未来ではないかもしれない。そもそも膵がん発症のメカニズムが判明すれば、その発症の予防ができるかもしれない。最初に述べたように、膵がんは少なくとも消化器がんの中ではもっとも悪性度の高いがん腫である。この強敵に対して、いままでできること、そして将来行っていかなければならないことに思いを致したいと改めて考えた次第である。

利益相反

筆者は過去1年間に、アッバイ合同会社、大塚製薬株式会社から奨学寄附金を受け取っていることを申告する。

文献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団：がんの統計 2021
- 2) Egawa S, et al : Japan pancreatic cancer registry ; 30th year anniversary. *Pancreas* 2012 ; **41** : 985-992.
- 3) 日本膵臓学会：膵癌取扱い規約 第7版増補版. 膵癌取扱い規約検討委員会編. 金原出版, 東京, 2020.
- 4) 日本膵臓学会：膵癌診療ガイドライン 2019年版. 膵癌診療ガイドライン改訂委員会編. 金原出版, 東京, 2019.
- 5) 廣岡芳樹：10mm 下膵がんの診断に挑む. *胆と膵* 2020 ; **41** ; 331-333.
- 6) Collisson EA, et al : Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 ; **16** : 207-220.
- 7) Ton N, et al : Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015 ; **348** : 69-73.
- 8) Aykut B, et al : The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019 ; **574** : 264-267.
- 9) Thomas RM, et al : Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; **17** : 53-64.
- 10) Li Y, et al : Patterns of somatic structural variation in human cancer genomes. *Nature* 2020 ; **578** : 112-121.

臨床トピックス

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 関連腎障害

坪井直毅* 伊藤辰将*

はじめに

2019年12月、中国・武漢での報告に端を発した新型コロナウイルスは¹⁾、またたく間に中国全土、さらには全世界に波及した。本ウイルスは重症急性呼吸器症候群(SARS)を引き起こすため、2002年に中国・広東省で発生した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス(SARS-CoV)、2012年にサウジアラビアで発生した中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)に倣い、SARS-CoV-2と命名され、同ウイルス感染症はCOVID-19(感染症法では新型コロナウイルス感染症)と呼称されることとなった。

世界保健機関(WHO)はCOVID-19に関し、2020年1月30日に公衆衛生上の緊急事態、3月11日にはパンデミック(世界的大流行)との見解を示した。その後、全世界において感染者数6,200万人、死者数140万人を超える(2020年12月1日時点、the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins Universityの調査)規模で拡大し続けている。

COVID-19を特徴づける病態として急性呼吸窮迫症候群(ARDS)があげられるが、パンデミック

以降の疫学的情報集積により、患者死亡に影響するリスク因子として腎障害が注目されている²⁾。そこで本稿では、COVID-19関連腎障害について概説する。

I. SARS-CoV-2の腎組織感染

コロナウイルスは、名前の由来となっている王冠様の形状をしたスパイク(S)タンパク、エンベロープ(E)タンパク、膜(M)タンパクを含むエンベロープが、ヌクレオカプシド(N)タンパクによって束ねられた、一本鎖のプラス鎖RNAゲノムを包む形で構成される(図1)。

コロナウイルスの細胞感染は、Sタンパクと宿主細胞上のアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)との結合、同じく細胞上のプロテアーゼTMPRSS2によるSタンパクの切断・活性化の過程を経て、ウイルスエンベロープと細胞膜が融合することで成立する。ヒトではII型肺胞上皮細胞でACE2の発現量が多いため、SARS-CoV-2感染の主要媒介細胞だと考えられているが⁴⁾、定常状態における腎臓でのACE2発現量は肺組織よりも多い⁵⁾。

電子顕微鏡によるCOVID-19患者の腎組織観察では、尿細管上皮細胞や糸球体上皮細胞でウイルス集族像が確認され⁶⁾、剖検例での検討では、SARS-CoV-2 RNAやウイルス粒子構成タンパクは、特に糸球体細胞において目立つと報告されている⁷⁾。また一部の報告では、COVID-19患者尿検体において、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法に

—Key words—
COVID-19, サイトカインストーム, ACE2, 急性腎障害, 巣状糸球体硬化症

* Naotake Tsuboi, Yoshimasa Ito: 藤田医科大学医学部
腎臓内科学

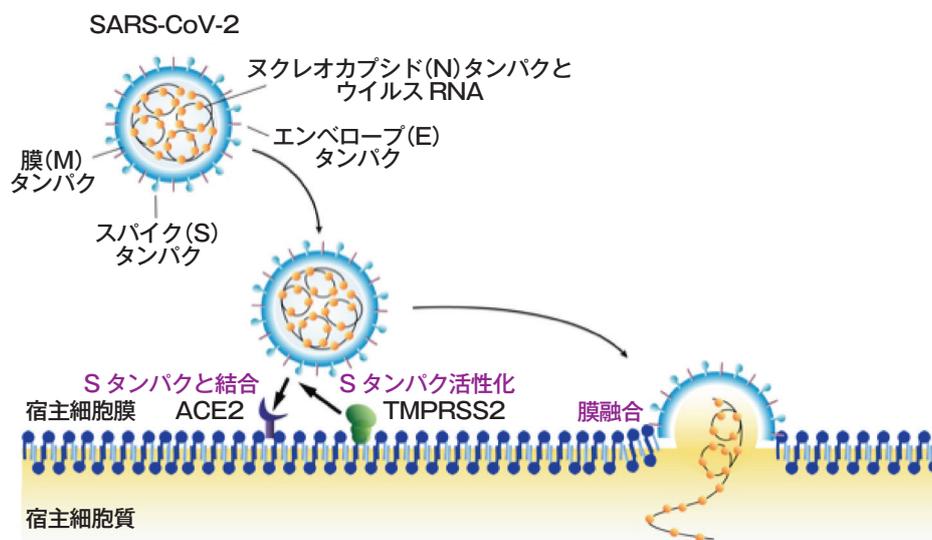


図1 SARS-CoV-2 ウイルスの構造と宿主細胞への感染機構

SARS-CoV-2 ゲノムは、スパイク(S)タンパク、ヌクレオカプシド(N)タンパク、膜(M)タンパク、エンベロープ(E)タンパクの4つの主要構造タンパクをコードしている。Sタンパクは、ヒト細胞表面の受容体 ACE2 に結合し、ヒト細胞表面プロテアーゼ TMPRSS2 によって切断されることで活性化される。その結果、ウイルスカプシドおよび宿主細胞膜の融合と細胞内侵入が可能になり、感染が成立する。

(文献3より筆者作成)

よりウイルス RNA が検出されている⁸⁾。一方で、腎実質あるいは尿中に RNA やウイルス構成タンパクが認められたとしても、それはウイルスの腎への直接感染ではなく、腎以外の細胞に感染し処理されたウイルス粒子残渣が、腎構成細胞の小胞体にエンドサイトーシスで取り込まれた像、あるいは尿中に分泌・排泄された結果であるとの考え方もある^{9,10)}。

以上のように、腎実質への SARS-CoV-2 感染についての見解は一定ではない。

II. COVID-19 の病態生理

ウイルス感染初期には、ウイルスおよびその感染細胞を除去するため補体経路が活性化するが、SARS-CoV-2 のような高病原性のウイルス感染では、活性化した補体経路に制御不全が生じ、急性肺障害が惹起される¹¹⁾。さらに、ウイルス感染によって過剰に産生されたサイトカインをはじめとする炎症性メディエーター（サイトカインストーム）により、細胞障害や免疫細胞の活性化が加速し、重症例では ARDS 様の呼吸不全に至る。

サイトカインストームは凝固線溶系にも影響し、生体内は血栓形成や出血傾向のような血管系合併症が誘発されやすい環境に陥る。また、重症呼吸器不全による低酸素、サイトカインによる末梢血管拡張や、透過性亢進による有効循環血液量や血圧の低下も加わり、主要感染臓器である肺以外の遠隔臓器にも炎症性あるいは虚血性の障害が生じる。なかでも腎臓は、機能維持のため酸素消費量が多く、COVID-19 により影響を受けやすい臓器である。

III. COVID-19 と腎尿細管間質障害

COVID-19 における急性腎障害(AKI)の頻度は、中国からの報告では3~8%とされている^{12,13)}。AKIの合併は患者生存に関し負の予測因子であり¹⁴⁾、COVID-19 肺炎患者で腎機能低下を呈した場合には死亡率が10倍に上昇する¹⁵⁾。

またパンデミック以降、COVID-19 患者数が世界最多となった米国からも大規模疫学調査結果が報告されている。ニューヨークの医療施設で入院治療となった COVID-19 患者 5,000 人あまりを対

表 1 腎組織上確認された COVID-19 関連腎疾患

疾患	サイトカインストームなど想定される疾患誘因	報告文献
急性尿細管壊死	・発熱, 下痢による脱水 ・補体活性化 ・凝固亢進 ・血管内皮障害 ・心腎, 肺腎連関 ・薬剤	5, 26
FSGS (CG を含む)	・APOL1 リスク遺伝子の発現増強 ・IFN 産生亢進	5, 26
微小変化型ネフローゼ		26
膜性腎症	・肺胞マクロファージや気管支組織での PLA2R の表出	26
血栓性微小血管症	・凝固亢進 ・補体別経路活性化	19
IgA 血管炎	・獲得免疫反応過程での病原性 IgA 産生亢進 ・血管内皮細胞障害	20, 21
ループス腎炎	・IFN, 顆粒球コロニー刺激因子の産生亢進	26
ANCA 関連腎炎	・好中球活性化による MPO/PR3 の細胞表面提示 ・血管内皮細胞障害	22
抗 GBM 型腎炎	・肺胞毛細血管基底膜の IV 型コラーゲンの露出	23

FSGS: 巣状糸球体硬化症, CG: collapsing glomerulopathy, APOL: apolipoprotein L1, IFN: インターフェロン, PLA2R: ホスホリパーゼ A2 レセプター, ANCA: 抗好中球細胞質抗体, MPO: ミエロペルオキシダーゼ, PR3: プロテアーゼ 3, GBM: 糸球体基底膜

(各報告文献より筆者作成)

象とした検討では 36.6% が AKI を合併し, そのうちの 1/3 が透析療法を要しており, AKI 群の死亡率は非 AKI 群の 2 倍以上に増加していた (AKI 群 35% vs. 非 AKI 群 16.3%)¹⁶⁾。

COVID-19 発症から AKI に至る腎尿細管間質障害は, 前述したような SARS-CoV-2 の尿細管上皮細胞への直接感染¹⁷⁾の可能性も否定はできないが, 基本的にはサイトカインストーム, 循環動態悪化, 低酸素状態および腎虚血, 凝固亢進などの COVID-19 で惹起されるさまざまな病態や, 敗血症, 横紋筋融解症のような随伴症の結果生じる二次的な腎障害であると考えられている^{8, 18)} (表 1)。事実, COVID-19 剖検例における腎病理学的検討では, 刷子縁の消失, 空胞化変性や壊死所見などの尿細管障害像に加え, 血管内皮細胞障害, 赤血球凝集像, 断片化赤血球, 微小血管閉塞像のような傍尿細管, および糸球体係蹄内毛細血管障害像が確認されている⁶⁾。

IV. COVID-19 と腎糸球体障害

COVID-19 患者ではタンパク尿が高頻度にみられることから, 本疾患においては尿細管間質障害だけでなく, 糸球体障害も示唆される。これまでに腎組織上で確認された SARS-CoV-2 感染に関連した糸球体疾患は多彩である (表 1)。

中国人の剖検 26 例を対象とした腎組織学的検討では, 2 例で巣状糸球体硬化症 (FSGS) 所見が確認されているが⁶⁾, 最近では FSGS 組織病型の中でも, アフリカ系黒色人種の COVID-19 患者にみられる collapsing variant (collapsing glomerulopathy: CG)^{24)~26)}の報告が相次いでいる。加えて, COVID-19 に合併した CG や微小変化型ネフローゼ (MCNS) 患者が *APOL1* 遺伝子変異を有していたことは, COVID-19 による糸球体上皮細胞障害のメカニズムを考える上で非常に興味深い。*APOL1* 遺伝子変異はアフリカ系黒色人種における FSGS, 特に HIV 関連腎症のリスク因子であ

るだけでなく、原疾患に関わらず腎機能障害との関連も明らかとなり²⁷⁾、糸球体での APOL1 タンパク質変異は、上皮細胞の基底膜からの易脱落性やアポトーシスに関わるとされる²⁸⁾。

また、糸球体血管内皮細胞内の TRI (tubuloreticular inclusion) は、インターフェロン (IFN) 治療中に発症する FSGS や MCNS、あるいは IFN が疾患発症に関与するループス腎炎患者の腎組織で、電子顕微鏡下に観察される所見であるが、COVID-19 に合併した CG や MCNS 患者腎組織でも確認されている。一方で、COVID-19 合併 CG や MCNS 患者の多くでは、腎組織内で SARS-CoV-2 RNA は検出されていない^{24, 25)}。

以上から、SARS-CoV-2 感染では、COVID-19 で産生亢進したサイトカインによる変異 APOL1 発現増加が、糸球体上皮細胞障害を惹起するという“2 ヒット仮説”が提唱されている²⁹⁾。

SARS-CoV-2 感染による補体活性化と血液凝固亢進は、腎での血栓形成、微小循環障害を促進する。AKI 症例での腎組織では尿細管間質領域に微小血管障害像が認められるが、糸球体における血栓性微小血管症も報告されている。また、血管炎やループス腎炎のような自己免疫性糸球体疾患の報告も散見される。この理由として、ウイルス感染による獲得免疫機構の過活性化と、自己寛容性の破綻に陥った生体内免疫環境を背景に、「COVID-19 で活性化した白血球表面では、ミエロペルオキシダーゼやプロテアーゼ³⁾」が、「障害された肺気管支組織では、肺胞基底膜の IV 型コラーゲンや、ホスホリパーゼ A2 受容体のような抗体型糸球体疾患特異的な抗原」が提示され、自己抗体産生が誘導される可能性が示唆される。

おわりに

パンデミックへと拡大した SARS-CoV-2 感染の膨大な患者数を背景に、関連する腎障害についても、疫学的、組織学的知見が急速に集積されてきている。しかしながら、腎障害発症機構の多くが未解明であり、ワクチンや治療薬も未だ開発途上にある。今後、治療薬開発に結実する基礎および臨床研究を、従来とは比較にならない速度で推進

できるかが、深刻な経済的・社会的影響を伴う COVID-19 という未曾有の世界的健康危機を克服する鍵となる。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Zhu N, et al : A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 ; **382** : 727-733.
- 2) Benedetti C, et al : COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)* 2020 ; **7** : 423.
- 3) V'kovski, et al: Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021 ; **19**(3) : 155-170.
- 4) Zhang H, et al : Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor : molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 ; **46** : 586-590.
- 5) Du M, et al : Multiomics evaluation of gastrointestinal and other clinical characteristics of COVID-19. *Gastroenterology* 2020 ; **158** : 2298-2301.e7.
- 6) Su H, et al : Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 219-227.
- 7) Puelles VG, et al : Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 ; **383** : 590-592.
- 8) Cheng Y, et al : Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **97** : 829-838.
- 9) Calomeni E, et al : Multivesicular bodies mimicking SARS-CoV-2 in patients without COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 233-234.
- 10) Miller SE, et al : Visualization of putative coronavirus in kidney. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 231-232.
- 11) Mangalmurti NS, et al : COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome clarified : a vascular endotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ; **202** : 750-753.
- 12) Wan S, et al : Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 2020 ; **189** : 428-437.
- 13) Xie J, et al : Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China : a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2020 ; **46** : 1863-1872.
- 14) Durvasula R, et al : COVID-19 and kidney failure in the acute care setting : our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis* 2020 ; **76** : 46.

- 15) Pei G, et al : Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; **31** : 1157-1165.
- 16) Hirsch JS, et al : Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 209-218.
- 17) Hoffmann M, et al : SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 ; **181** : 271-280.e8.
- 18) Naicker S, et al : The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020 ; **97** : 824-828.
- 19) Jhaveri KD, et al : Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 509-512.
- 20) Suso AS, et al : IgA vasculitis with nephritis (henoch-schonlein purpura) in a COVID-19 patient. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 2074-2078.
- 21) Allez M, et al : COVID-19-related IgA vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2020 ; **72** : 1952-1953.
- 22) Uppal NN, et al : De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 2079-2083.
- 23) Prendecki M, et al : Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 780-781.
- 24) Larsen CP, et al : Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 935-939.
- 25) Kissling S, et al : Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 228-231.
- 26) Kudose S, et al : Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2020 ; **31** : 1959-1968.
- 27) Gaillard F, et al : Tubuloreticular inclusions in COVID-19-related collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2020 ; **98** : 241.
- 28) Nichols B, et al : Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene apolipoprotein L1. *Kidney Int* 2015 ; **87** : 332-342.
- 29) Nasr SH, et al : COVID-19-associated collapsing glomerulopathy : an emerging entity. *Kidney Int Rep* 2020 ; **5** : 759-761.

臨床トピックス

気道平滑筋の収縮機序と喘息および COPD 治療における気管支拡張薬の役割

伊藤 理*

内容紹介

平滑筋は全身の内臓に分布し、生体が正常に発達、成長し、生理機能を保つために重要な役割を果たしている。一方で血管平滑筋の持続収縮は、高血圧症、肺動脈性高血圧症などの循環器疾患の原因となる。呼吸器に目を向けると、気道平滑筋の収縮は、気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) における気流制限と喘鳴の主な原因となる。気道平滑筋の収縮反応は他の平滑筋と同様、ミオシン軽鎖のリン酸化によって惹起される。このミオシン軽鎖のリン酸化につながる経路には、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に依存するミオシン軽鎖キナーゼ活性化の経路、依存しない RhoA/Rho-kinase の経路が存在し、収縮を制御している。

本稿では、気道平滑筋収縮により引き起こされる、喘息や COPD の病態と気管支拡張薬の意義について解説する。

はじめに

気道は、呼吸に伴って空気が肺へ出入りする際の通り道であり、その異常はさまざまな呼吸

器疾患の病態に関与する。気道が狭くなり、喘鳴や呼吸困難を生じる呼吸器疾患の代表に、気管支喘息や COPD があげられる。喘息の特徴的な所見のひとつに気道過敏性の亢進があげられる。この気道過敏性の亢進とは、気道の主要な細胞構成成分である気道平滑筋が刺激に反応し、収縮しやすい状態になっていることを指す。喘息の増悪(喘息発作)時においては、気道平滑筋が収縮することで、気管支が狭窄し、気流制限が生じる。気管支平滑筋の収縮は、COPD の病態にも部分的に関与している。これらの理由で、気道平滑筋は喘息や COPD における治療標的とされてきた。

気管支拡張薬は、近年、有効性が高く使用しやすいものが数多く開発されており、吸入薬や貼付薬などとして、喘息や COPD、両者の合併(喘息 COPD オーバーラップ)の治療薬として使用されている。さらには重症喘息の治療手段として、気道平滑筋の筋量を減少させるための気管支熱形成術も開発され、臨床応用されている。このように、喘息や COPD の病態と治療における気道平滑筋の重要性は一層注目されつつある。

本稿では、気道平滑筋の収縮と弛緩の機序に焦点を当て、喘息や COPD の病態、気管支拡張薬の意義について概説する。

I. 気道平滑筋の役割と喘息病態への関与

気道平滑筋は、気道上皮および上皮下組織の下層に存在しており、気管から細気管支まで幅広く

—Key words—

喘息、気道平滑筋、気管支拡張薬、慢性閉塞性肺疾患、メカニカルストレス

* Satoru Ito : 愛知医科大学医学部
内科学講座(呼吸器・アレルギー内科)

分布する。この気道平滑筋には、正常な呼吸を維持するため、気道内腔径と死腔を適正に保つという生理的な役割がある。また、胎生期における肺の分化と成長、発達にも寄与していると考えられている。気道平滑筋は、胎生期においては律動性収縮(蠕動運動)をしており、この律動性収縮が生み出す機械的刺激(メカニカルストレス)が肺の分化や成長を促すと考えられている¹⁾。

一方で気道平滑筋は、さまざまな呼吸器疾患、特に喘息と COPD の病態に深く関わっている。喘息は気道の慢性炎症を本態とし、変動性をもった気道狭窄を特徴とする疾患であり、多くの患者はアレルギー素因を有している。喘息患者では、何らかのきっかけによる病態の悪化が問題となるが、軽度のものから死に至るような重篤な場合など病状はさまざまである。喘息増悪では、気道炎症に伴って気道平滑筋が収縮しており、収縮の程度が強ければ、より高度な気流制限につながる。また気道平滑筋が収縮すると、平滑筋層に存在する知覚神経終末が機械的に刺激され、咳嗽が誘発され得る。これが気管支喘息、特に咳喘息における咳反射の発生機序のひとつと考えられる²⁾。

II. 気道平滑筋収縮の機序と細胞内カルシウムイオン

気道平滑筋の収縮は、持続性収縮(tonic contraction)と呼ばれるゆっくりとした反応であり、血管平滑筋などと同じ特徴をもつ。消化管平滑筋、尿路系平滑筋などでみられる律動性収縮(phasic contraction)とは異なる。喘息患者が増悪をきたす場合、適切な治療を行っても、気流制限が改善するまでに数日間以上を要することが少なくない。喘息増悪で入院した際、治療により酸素化の指標や、ピークフロー値など呼吸機能の指標、喘鳴症状がすみやかに消失するわけではなく、徐々に改善し、やがて退院可能な状態になる。これらのことは、喘息増悪時には気道平滑筋が持続性収縮を引き起こしており、それが遷延し、治療に伴って筋が弛緩することを示唆している。

気道平滑筋の収縮機序に関わる細胞内シグナル伝達系や分子機構を図 1 に示す。平滑筋収縮にお

いては、一般に分子量 20 kDa のミオシン軽鎖がリン酸化されることがきわめて重要であり、収縮力はリン酸化されたミオシンの量に規定される。ミオシン軽鎖がリン酸化されると、ミオシンとアクチンの架橋を形成し、筋収縮が生じる。ミオシン軽鎖はミオシン軽鎖キナーゼ(myosin light-chain kinase: MLCK)により直接リン酸化され、ミオシン脱リン酸化酵素によって脱リン酸化される。1996年に貝淵らにより発見された Rho-kinase³⁾は、RhoA の標的タンパクであり、ミオシン脱リン酸化酵素の myosin binding subunit のリン酸化を介して脱リン酸化酵素活性を抑制し、結果的に収縮を増強する。MLCK と Rho-kinase の 2 つがミオシンリン酸化、すなわち平滑筋収縮につながる重要な酵素であり、気道平滑筋においても同様の知見が得られている^{4,5)}。

MLCK は、カルシウムイオン(Ca^{2+})結合タンパクであるカルモジュリン依存性酵素のひとつであるため、細胞内の遊離 Ca^{2+} 濃度が上昇すると活性化する。細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する機序には、細胞内の Ca^{2+} 貯蔵庫(ストア)である筋小胞体からの放出と、細胞外からの Ca^{2+} 流入がある(図 1)。細胞外からの流入には、さまざまな Ca^{2+} 透過陽イオンチャネル、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の reverse mode、細胞膜 Ca^{2+} -ATP アーゼが関与している。 Ca^{2+} 流入経路としては、特にイオンチャネルが重要であり、他の平滑筋同様、気道平滑筋細胞には L 型チャネルなどの電位依存性チャネル、transient receptor potential (TRP) スーパーファミリー、Orail、機械刺激感受性チャネルなど、多種多様のイオンチャネルが発現している⁶⁻⁸⁾。複数のイオンチャネルを経由した Ca^{2+} 流入が、気道平滑筋の持続性収縮に関与していると考えられている。

さまざまな Ca^{2+} 透過性イオンチャネルのうち、Orail を取り上げて説明する。多くの細胞には、 Ca^{2+} スストアである小胞体(筋細胞では筋小胞体)からの Ca^{2+} 放出が細胞外からの Ca^{2+} 流入を促進する、ストア作動型 Ca^{2+} 流入と呼ばれる連関が存在する。この連関は、気道平滑筋の収縮反応や細胞遊走にも寄与している^{8,9)}。免疫不全の遺伝子

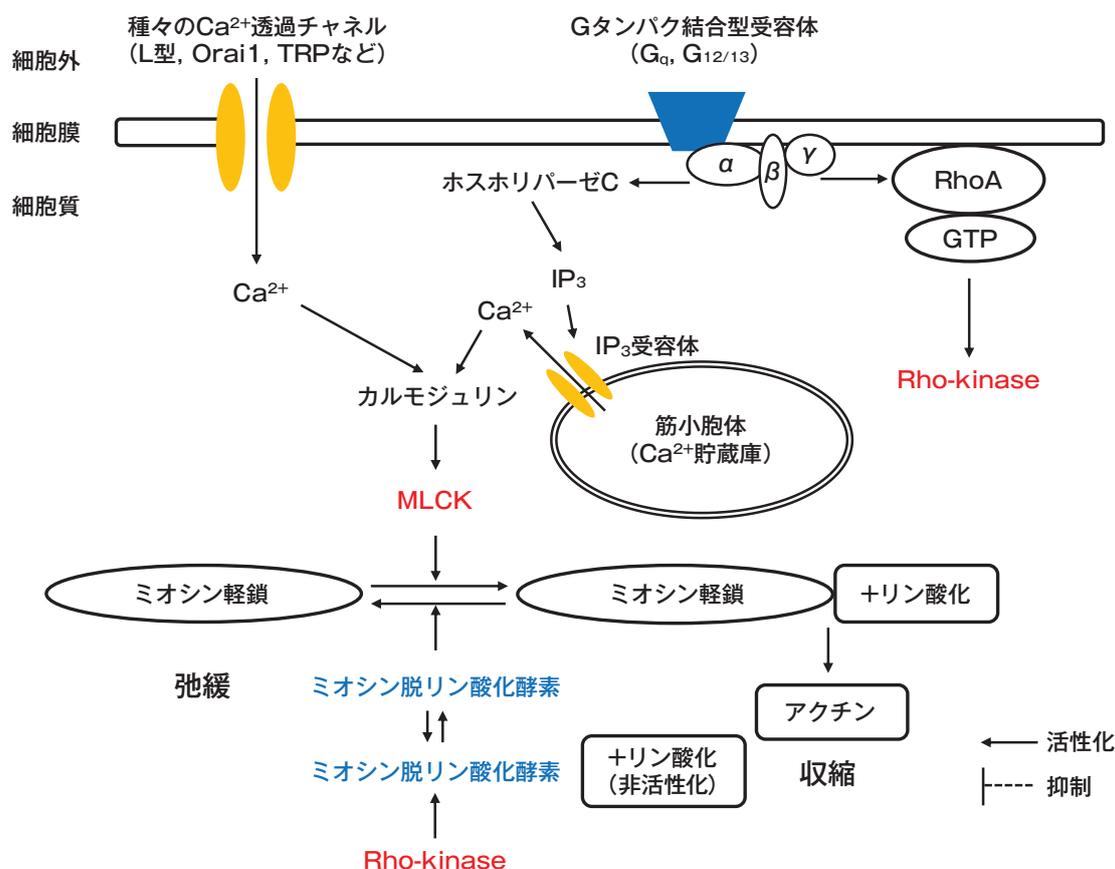


図1 気道平滑筋の収縮機序

電位依存性L型チャンネル、Orai1、transient receptor potential (TRP)ファミリーなど、多種の Ca^{2+} 透過チャンネルを介した細胞外からの Ca^{2+} 流入や、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫である筋小胞体からのイノシトール3リン酸(IP_3)受容体を介した細胞質への Ca^{2+} 放出により、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が引き起こされる。 Ca^{2+} はミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を活性化させ、ミオシン軽鎖をリン酸化する。Rho-kinaseはGTPと結合した活性化RhoAにより活性化され、ミオシン脱リン酸化酵素を抑制することで、ミオシンリン酸化を維持し、収縮を増強させる。MLCKおよびRho-kinaseの働きでミオシン軽鎖がリン酸化されることによりアクチンとの架橋が形成され、収縮が引き起こされる。一方、脱リン酸化されることで弛緩につながる。

(文献4, 5より引用改変)

解析研究などから、ストア作動型 Ca^{2+} 流入の分子機序ならびに、さまざまな疾患との関連が解明されてきた¹⁰⁾。気道平滑筋細胞が気道収縮物質による刺激を受けると、イノシトール3リン酸(IP_3)産生を介して、筋小胞体表面にある IP_3 受容体から細胞質内への Ca^{2+} 放出が生じる。その際、筋小胞体に存在する Ca^{2+} のセンサー-stromal interaction molecule 1 (STIM1)が、 Ca^{2+} 放出に伴って生じる貯蔵 Ca^{2+} の低下を感知する。このSTIM1への刺激が、細胞膜に存在する Ca^{2+} チャンネルであるOrai1を活性化し、 Ca^{2+} 流入が引き起こされる⁸⁾。STIM1/Orai1と喘息などの呼吸器疾

患との関連は証明されておらず、今後の研究課題である。

Ⅲ. 気道平滑筋弛緩薬と β_2 刺激薬の薬理作用

気道平滑筋の収縮機序に基づき、気管支拡張薬と喘息治療薬の可能性を考えてみたい。気道平滑筋の収縮を引き起こす物質は、副交感神経作動物質アセチルコリンやヒスタミン、アラキドン酸代謝産物であるロイコトリエン、プロスタグランジン D_2 などの化学メディエーター等、複数存在する。これら気道収縮物質の多くは、気道平滑筋細胞膜

に存在する G_q , $G_{12/13}$ など G タンパク結合型受容体に結合することで、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇や Rho-kinase の活性化などを介して細胞興奮と収縮反応を惹起する^{4,5,11)}。このため、G タンパク結合型受容体の拮抗薬は、喘息治療薬として期待されてきた。実際、アセチルコリンによる収縮に対してはムスカリン M_3 受容体拮抗薬が、ロイコトリエンに対してはロイコトリエン受容体拮抗薬が喘息治療薬として臨床応用され、気道平滑筋弛緩効果も発揮している。

しかしながら一方で、その他ヒスタミン、エンドセリン等の受容体拮抗薬に関しては、気管支拡張薬としての効果はない、もしくは限定的であり、喘息や COPD の治療薬として有効ではない。その理由として、喘息や COPD の病態においては、化学刺激、炎症性メディエーター、酸化ストレス、機械的刺激(メカニカルストレス)などの種々の刺激が、複合的に気道平滑筋収縮に関与していることが推定される。理論的には、複数の受容体拮抗薬やシグナル抑制薬を投与することで、有効な気管支拡張効果が得られるかもしれないが、医療費、臨床治験や薬剤有害事象など問題点や解決すべき点を鑑みると、現実的とは言えない。

気道平滑筋の収縮に重要な役割を果たすシグナルとして、先に細胞内 Ca^{2+} をあげた。電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬は、高血圧や不整脈治療薬として広く用いられている。気道平滑筋にも L 型チャネルは存在し、ニフェジピンなどの L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬は Ca^{2+} 流入と収縮を部分的に抑制する⁹⁾。しかしながら、喘息に対してはまったくと言ってよいほど効果を発揮しない。これは、喘息における気道平滑筋収縮には、電位依存性チャネル以外に、前述の Orail1, TRP ファミリーなど、複数の Ca^{2+} 流入経路が複雑に関与しているからと考えられる⁷⁾。現時点では、特定の Ca^{2+} チャネルを標的とした喘息や COPD の治療薬は開発されていない。

気道平滑筋の弛緩は、最終的にはミオシン軽鎖の脱リン酸化により引き起こされる。そのため、ミオシン軽鎖のリン酸化に直接関与する MLCK や Rho-kinase の活性化を抑制すると、平滑筋収縮

は抑制される^{4,9)}。しかしながら、MLCK 阻害薬を全身投与すると、その作用が全身の平滑筋に及んでしまい、血圧低下など重篤な副作用を引き起こすことが見込まれる。Rho-kinase 阻害薬としては、すでに塩酸ファスジル(商品名: エリル, エリル S)が開発、上市され、くも膜下出血術後の脳血管攣縮抑制薬として点滴静注で使用されている。ファスジルは気道平滑筋弛緩作用を有しているが¹²⁾、喘息治療薬として臨床応用されるには至っていない。

気管支拡張薬としてもっとも効果的であり、広く使用されているものは、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬(β_2 刺激薬)である。その薬理作用と、なぜ効果的であるかについて概説する。気道平滑筋の細胞膜には、 β_2 アドレナリン受容体が広く発現している。 β_1 アドレナリン受容体刺激は、心室筋の興奮収縮連関を引き起こす。気道平滑筋の場合、 β_2 アドレナリン受容体刺激は筋弛緩につながる⁵⁾。 β_1 と β_2 のいずれもアドレナリン受容体は、7 回細胞膜貫通型の G_s タンパク結合型受容体である。アドレナリンや β_2 刺激薬が受容体に結合すると、アデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内の ATP からサイクリック AMP (cAMP) が産生される¹³⁾。細胞内 cAMP 濃度上昇に伴って、プロテインキナーゼ A が活性化される。 Ca^{2+} 感受性 K^+ チャネル開口による細胞膜の過分極、細胞外からの Ca^{2+} 流入の抑制など、複数の経路を介してミオシンリン酸化レベルを低下させる。また、アクチン細胞骨格に直接働く作用¹⁴⁾ や硬さ(stiffness)を減少させる作用¹²⁾ もあり、これらが気道平滑筋収縮の抑制につながり、弛緩に導く⁵⁾。

以上より、 β_2 刺激薬が気管支拡張薬として効果的な理由を、①収縮物質(リガンド)非依存性の収縮抑制効果であること、②ミオシンリン酸化、アクチン細胞骨格など、収縮タンパク系への抑制効果を有すること、③吸入薬として直接気道に到達すること、④副作用が少ないことにまとめることができる。なお、プロテインキナーゼ A の下流に位置するシグナル伝達経路を含め、 β_2 刺激薬の弛緩作用に関する詳細な機序は依然不明である。

IV. 気道炎症とリモデリングにおける気道平滑筋細胞の役割

気道平滑筋細胞は、炎症性メディエーターや細胞外基質成分を産生し、細胞外へ放出する能力を有しており^{15, 16)}、喘息や COPD の病態における気道炎症にも関与していることが示唆される。重症喘息でみられる気道リモデリングの特徴は、気道壁の肥厚であり、気道平滑筋の増生と細胞外基質の沈着が深く関与している。加えて、喘息増悪時においては、気道平滑筋が収縮すると気流制限を生じるのみならず、気道壁に対して圧縮刺激などのメカニカルストレスが加えられる。この収縮に伴うメカニカルストレスが、気道上皮、気道線維芽細胞、気道平滑筋細胞自身に作用し、気道炎症やリモデリングなど、喘息の病態悪化に寄与する機序が提唱されている^{17~19)}。気管支拡張薬には、気道のメカニカルストレスを軽減し、気道リモデリングを抑制する働きも期待される。

V. COPD における気道平滑筋の役割

COPD は、長期の喫煙によって生じる気道の炎症と気流制限、閉塞性換気障害を特徴とする。COPD 患者に対して気管支拡張薬治療を行うと、症状や呼吸機能が改善する場合が多い。これは、COPD における気流制限には、気道平滑筋収縮が部分的に寄与していることを示している。COPD の維持治療薬として、長時間作用性ムスカリン M₃ 受容体拮抗薬 (LAMA) や長時間作用性 β₂ 刺激薬 (LABA)、LAMA/LABA 配合薬などの効果的な気管支拡張薬が広く普及している。

COPD の病理学的な特徴として肺気腫があげられるが、肺胞壁が脆弱となってしまった肺気腫を元に戻す治療薬は存在しない。高度に脆弱となった肺気腫の肺胞壁は、呼吸や肺の過膨張に伴う伸展刺激、メカニカルストレスによる破壊を防ぐことができない。このことが、肺気腫が進行性の疾患である理由と考えられる²⁰⁾。長時間作用性気管支拡張薬で治療すると、末梢気管支の拡張によって肺の過膨張が軽減することが期待できる。直接肺気腫を治せずとも、気管支拡張薬治療には、

脆弱な肺胞壁にかかるメカニカルストレスを軽減できる効果があると考えられる。

おわりに

気道平滑筋の収縮、弛緩機序に基づき、喘息と COPD の病態、気管支拡張薬の意義について解説した。喘息の病態において、気道平滑筋は炎症の下流に位置するエフェクター細胞として働くのみならず、炎症性メディエーターやサイトカインを産生し放出する能力を有している。また収縮することで、気道上皮細胞や線維芽細胞にメカニカルストレスを与え、気道炎症やリモデリングの病態にも深く関与している。気道平滑筋細胞と呼吸器の構成細胞や炎症性細胞との相互作用など、まだまだ解明すべき課題は残されており、今後のさらなる研究が望まれる。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Jesudason EC : Airway smooth muscle: an architect of the lung? *Thorax* 2009; **64** : 541-545.
- 2) 新実彰男 : 気管支喘息 : 診断と治療の進歩 IV. 喘息の亜型・特殊型・併存症 3. 咳喘息と類似疾患. *日内会誌* 2013; **102** : 1419-1425.
- 3) Matsui T, et al : Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J* 1996; **15** : 2208-2216.
- 4) Ito S : Role of RhoA/Rho-kinase and calcium sensitivity in airway smooth muscle functions. ed Wang YX, In *Calcium Signaling in Airway Smooth Muscle Cells*, Springer, New York 2012; p285-307.
- 5) 伊藤理 : 2章 気管支喘息の危険因子と病態生理 気管支喘息の気道炎症のメカニズム 平滑筋. 呼吸器疾患診断治療アプローチ 1「気管支喘息」. 井上博雅編. 中山書店, 東京. 2017; p98-103.
- 6) Ito S, et al : A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; **38** : 407-413.
- 7) Perez-Zoghbi JF, et al : Ion channel regulation of intracellular calcium and airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; **22** : 388-397.
- 8) Suganuma N, et al : STIM1 regulates platelet-derived growth factor-induced migration and Ca²⁺ influx in human airway smooth muscle cells. *PLoS One* 2012; **7** : e45056.

- 9) Ito S, et al : ML-9, a myosin light chain kinase inhibitor, reduces intracellular Ca²⁺ concentration in guinea pig trachealis. *Eur J Pharmacol* 2004 ; **486** : 325-333.
- 10) Feske S : CRAC channelopathies. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2010 ; **460** : 417-435.
- 11) Asano S, et al : Cyclic stretch enhances reorientation and differentiation of 3-D culture model of human airway smooth muscle. *Biochem Biophys Rep* 2018 ; **16** : 32-38.
- 12) Ito S, et al : Viscoelastic and dynamic nonlinear properties of airway smooth muscle tissue: roles of mechanical force and the cytoskeleton. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ; **290** : L1227- L1237.
- 13) Billington CK, et al : cAMP regulation of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther* 2013 ; **26** : 112-120.
- 14) Aso H, et al : Differential regulation of airway smooth muscle cell migration by prostanoid EP receptor subtypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013 ; **48** : 322-329.
- 15) Iwata S, et al : Regulation of endothelin-1-induced interleukin-6 production by Ca²⁺ influx in human airway smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2009 ; **605** : 15-22.
- 16) Takahara N, et al : Real-time imaging of ATP release induced by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014 ; **51** : 772-782.
- 17) Grainge CL, et al : Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 2006-2015.
- 18) Noble PD, et al : Airway smooth muscle in asthma: linking contraction and mechanotransduction to disease pathogenesis and remodeling. *Pulm Pharmacol Ther* 2014 ; **29** : 96-107.
- 19) 伊藤理 : 1 章 メカニカルストレスが関わる疾患 . I. 循環系 / 呼吸器疾患のメカノバイオロジー . 5. 気管支喘息のメカノバイオロジー . 疾患に挑むメカノバイオロジー . 曾我部正博編 , 実験医学 2020 ; **38** : 1113-1119.
- 20) 伊藤理ほか : 細胞力覚 : メカノセンシングが生命機能を生み出す : 呼吸器のメカノバイオロジー . 細胞工学 2012 ; **31** : 1014-1029.

臨床トピックス

PSA 検診の意義

佐々直人*

はじめに

本邦における前立腺がんの罹患数は、2015年の男性がんの第1位となった¹⁾。2015年の前立腺がん予測罹患数は年間98,400人(17.6%)で、男性のがん全体の予測罹患数(560,300人)に占める割合は17.6%であり、胃がん(90,800人, 16.2%)、肺がん(90,700人, 16.2%)、大腸がん(77,900人, 13.9%)を抜いて罹患数で第1位であった(図1)²⁾。今後、社会の高齢化に伴い、高齢者の占める割合が高い前立腺がんはさらに増加することが予測されている(図2)³⁾。

一般的に生命予後がよいとされる前立腺がんであるが、罹患数の増加に伴い、必然的に死亡数の増加が見込まれている。

局所治療における前立腺がん治療の進歩はめざましく、特にロボット支援手術は、本邦においてダヴィンチが急速に普及した。2020年、全国で350台を超えるダヴィンチが稼働している。従来の手術よりも、出血量の減少、入院期間の短縮、尿失禁の改善がみられ、そして何よりもがん治療として良好な成績である^{4)~7)}。前立腺がんは放射線感受性が高く、さまざまなリスクの前立腺がんに対し、内分泌治療との併用も含めた放射線治療も良好な成績である^{8,9)}。

また、小線源治療、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)による外照射治療に加え、陽子線、重粒子線を使用した公的保険収載による放射線治療選択の幅は拡大し、ロボット手術にも国産ロボット hinotori が2020年8月に登場、同年12月に本邦1例目の hitnotori を利用したロボット支援腹腔鏡下前立腺全摘除術が行われた。

しかし、局所治療だけでは根治が難しい転移性前立腺がんや、初回内分泌治療抵抗性となった去勢抵抗性前立腺がん患者の多くは未だ有効な治療がなく、全身治療を受けても、多くの患者はがんにより死亡する(図3)¹⁰⁾。つまり、局所に前立腺がんが留まるステージにおいて、しっかりとした治療を行い、いかにがん死亡につながる転移性前立腺がんに移行させないかが重要であり、その役割をPSA(prostate specific antigen)検診が果たしてきた。しかし、前立腺がんの5年生存率はほぼ100%に近く、他の固形がんと比較して予後がよいと誤認識(多くの前立腺がん患者の治療の目的は10年生存である)され、過剰治療のリスクも高いことより、PSA検診の意義に懐疑的な議論が2010年前後に存在した。その結果、米国では一時期、PSA検診は不要としたガイドラインが提唱され、その後の転移性前立腺がん患者数が増加したことが近年報告された¹¹⁾。そのため、年齢を区切って(55~69歳)の条件つきであるが、PSA検診が再度推奨される事態に至った。

本稿では、PSAの歴史、検診の意義について改めて考えてみたい。

— Key words —

PSA 検診, 前立腺がん, ロボット支援手術, 住民検診, 対策型検診

* Naoto Sassa: 愛知医科大学医学部泌尿器科学講座

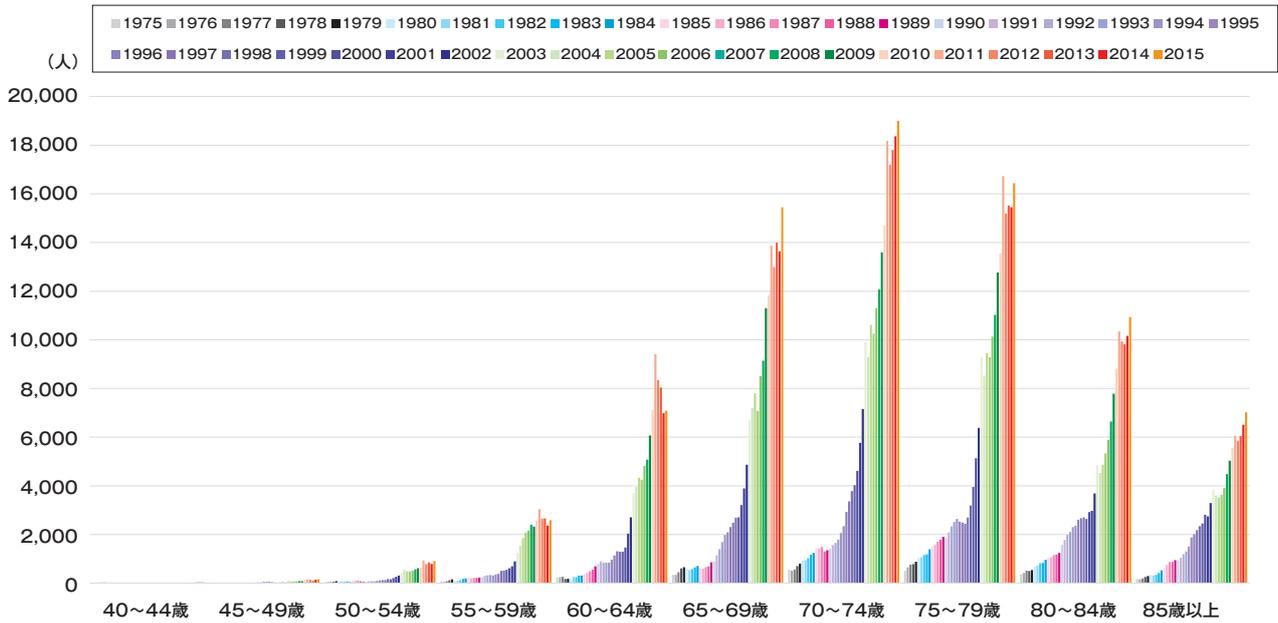


図1 診断年別、年齢階層別、指定前立腺がん罹患数(1975~2015年)

若い世代から高齢の世代まで、すべての年齢世代別において、前立腺がん罹患数は近年増加している。特に60代、70代の増加が顕著である。

(文献2より引用)

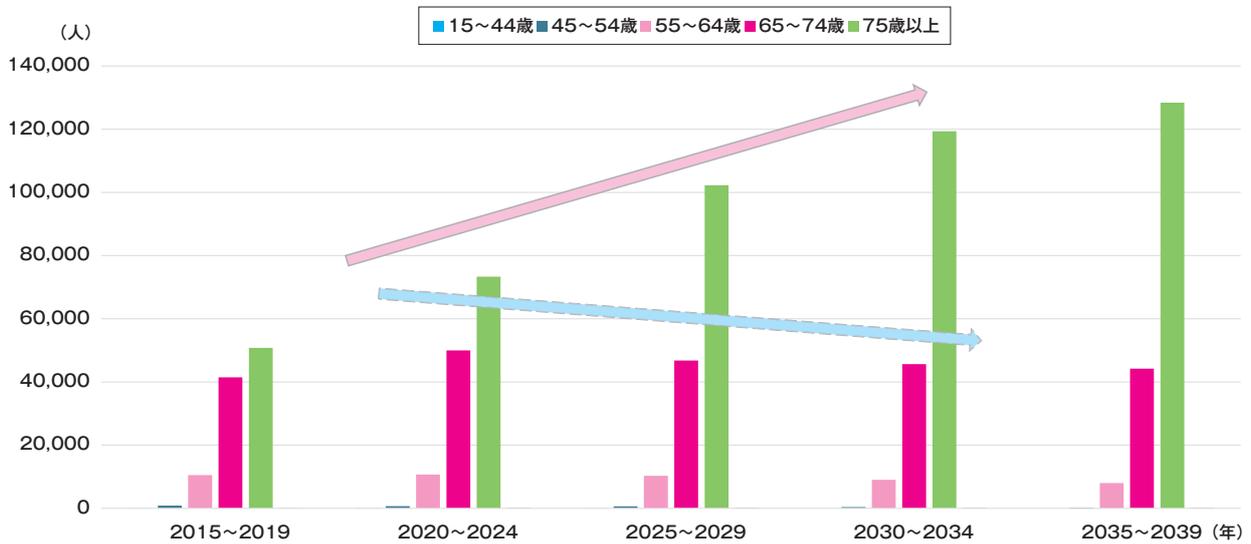


図2 年齢階層別、がん罹患数の将来推計患者数(2015~2039年)

高齢者の増加により、75歳以上の前立腺がん患者数は増加する。局所治療がより必要な75歳未満の前立腺がん患者数は減少する。
(文献3より筆者作成)

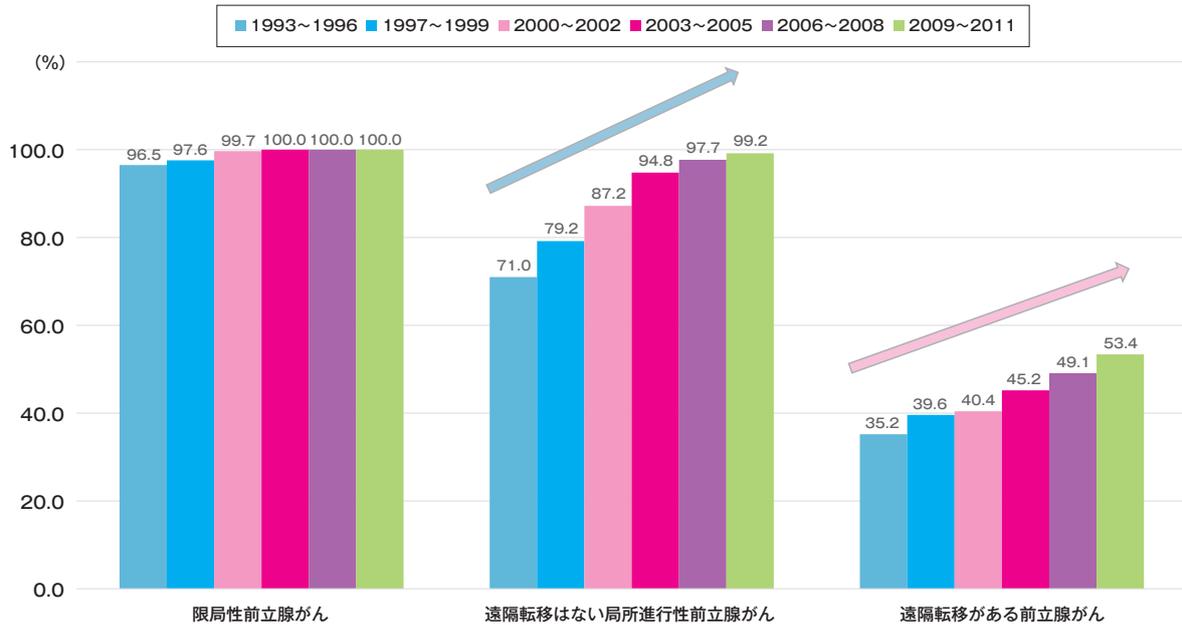


図3 診断年別 進行度による前立腺がんの5年相対生存率

(文献10より筆者作成)

I. PSAの歴史

PSAは前立腺特異抗原であるが、がん特異マーカーではない。あくまでも「前立腺がんを発症している可能性」として捉えられるものであり、良性疾患である前立腺肥大症でも45%に偽陽性が起こり得る指標である。PSAの発見は定かではないが、1970年にWangらが、前立腺がん内に存在したことを示したことが最初である¹²⁾。しかし、それは過去にprostatic acid phosphatase (PAP)として測定されたものと類似したものであることがのちに明らかとなり、前立腺がんにおいて、より感度が高いものであった¹³⁾。

1980年代後半より、米国ではPSA検診が前立腺がん発見のために導入され、それまでの直腸診、経直腸的超音波検査に加えて行われ、罹患率が激増した。従来の直腸診+経直腸的前立腺超音波のみでは、30~40%前後の前立腺がんを検出できなかった^{14,15)}。

本邦の検診における基準値は、cut-off値PSA ≥ 4.0 ng/mLが多く採用されている。しかしその後、4.0 ng/mL未満であっても臨床的に意義があ

る前立腺がんが存在することが明らかとなり、多くのガイドラインで、リスクに応じてcut-off値を設定するようになった。NCCNガイドラインのみは、リスク分類によらず、PSA ≥ 3.0 ng/mLで生検を推奨している¹⁶⁾。

前立腺がん検診ガイドライン2018年版¹⁷⁾では、年齢階層別cut-off値(50~64歳:3.0 ng/mL, 65~69歳:3.5 ng/mL, 70歳以上:4.0 ng/mL)を用いることも推奨し、年齢階層別cut-off値によって、若年者における前立腺がん診断の感度を改善するとした。cut-off値を引き下げることで、不要な生検数の増加、過剰診断や過剰治療の増加等が懸念され、不必要な検査を避けるために、PSA velocityやF/T比^{18,19)}、MRI検査によるPIRATDS scoreの導入などが考案されてきた²⁰⁾。

また、PSAに代わる前立腺がんスクリーニング検査として、Prostate Health Index (PHI)、4Kscore、SelectMDx、and prostate cancer antigen 3 (PCA3)なども考案されてきたが、世界的にはPSAを超える広がりはなく、ガイドラインでも推奨されていない²¹⁾。前立腺がんの転移発見のために、Ga68 PSMA-11-PETが、2020年12月に米国食品医薬品

局(Food and Drug Administration : FDA)より初めて承認を受けたが、前立腺がんスクリーニング検査としては未承認である^{22,23)}。結果として、我々は未だ前立腺がんのスクリーニングにPSAを用いているのである。

II. PSA 検診は、必要か、不要か

PSA 検診においてもっともインパクトがあった報告は、2009年のERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer)とProstate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening TrialによるPSA 検診に対する異なる結果である。ERSPCが、世界で初めて欧州で実施した無作為化比較対照試験により、前立腺がん検診による死亡率低下効果が確実であることが証明された²⁴⁾。しかし同時に、PLCO Cancer Screening Trialでの報告によれば、住民検診でのPSA 検査を用いた前立腺がん検診は、死亡率低下効果の有無を判断する証拠が不十分であるため、実施することは推奨しないとなっていた²⁵⁾。

この同時に公表された異なる2つの結果は多くの議論を生み出した。その結果をもとに米国予防医学専門委員会(U.S. Preventive Services Task Force : USPSTF)は、検診受診の利益が不利益を上回ることはないとして、すべての年齢で2012年PSA 検診を否定し、本邦においても、前立腺がん検診に否定的な意見が出た。日本泌尿器科学会は、PSA 検診の有用性を述べ続け、その後、PSA 検診を受けた群では、前立腺がん死亡率が欧州の試験(ERSPC)と米国の試験(PLCO Cancer Screening 研究)でほぼ同等に低下するという解析結果が報告された²⁶⁾。PLCO 研究の再評価やERSPCの長期成績の報告²⁷⁾等に基づいて、2017年にUSPSTFはようやく、55~69歳の男性では、PSA 検診を推奨度C(個人の判断に基づく受診は妨げない)に引き上げた。この検診を推奨しなかった空白の5年により、米国における早期前立腺がんのスクリーニングを逃した可能性があるとして2020年に報告された。

その報告によると、2003~2017年のあいだに、米国では総計308万7,800人が新たに前立腺がん

の診断を受けた。年齢調整罹患率は、2003年の10万人当たり155人から2017年の105人に減少した。腫瘍が前立腺内に留まっている限局がん患者の割合が、2003年の78%から2017年の70%に減少した。原発巣から離れた場所に転移している遠隔転移前立腺がん患者の割合は、2003年の4%から2017年の8%に増加し、5年相対生存率について、2001~2005年と2011~2016年で比較した場合、限局がん患者ではいずれも100%であり、遠隔転移前立腺がん患者では28.7%から32.3%に向上していた。

つまり米国では、新規治療による転移性がんの5年相対生存率の改善を認めつつも、遠隔転移をもつ前立腺がん患者が増加に転じたのは、2012年の米国予防医学専門委員会(USPSTF)によるPSA 検診の否定が原因のひとつと考えられている⁹⁾。2000年には、全国の自治体での住民検診における前立腺がん検診実施率は14.7%であったが、現在、PSA 検診の実施率は83.0%(2015年度調査)と上昇している。他国に比べて低いとされるがん検診受診率の増加が見込まれれば、遠隔転移をもつ前立腺がん患者を減少させ、さらにPSA 検診による国民への恩恵の寄与が期待される。

III. 現在の各国ガイドラインによる推奨

各国の現在のガイドラインは、以下の通りである。米国泌尿器科学会(American Urological Association : AUA)のガイドラインでは、USPSTFの提言を受けて、55~69歳の年齢階層者に対して受診を推奨している^{28,29)}。欧州泌尿器科学会(European Association of Urology : EAU)2017年のガイドライン³⁰⁾では、PSA 検診の受診をより強く推奨(Grade A)する対象を、①50歳を超える年齢、②家族歴を有する45歳を超える年齢、③45歳を超えるアフリカ系米国人、④40歳時点でのPSA基礎値が1.0ng/mLを超える男性、⑤60歳時点でのPSA基礎値が2.0ng/mLを超える男性として明確なリスクに応じたPSA 検診を推奨し、米国とは一線を画している。

本邦の前立腺がん検診ガイドライン2018年版¹⁷⁾では、日本泌尿器科学会は、前立腺がん死亡率を

低下させる，PSA 検査を用いた前立腺がん検診を強く推奨するとしている。その実施にあたっては，検診受診による利益と不利益を正しく受診対象者に啓発した上で，最適な前立腺がん検診システムを提供するように推奨している。

不利益とは，PSA 検診の受診により，過剰診断・過剰治療・治療による生活の質(quality of life: QOL)の障害等を被る可能性であるが，すべてのがん検診には必ず利益と不利益が存在するため，最新かつ信頼性の高い情報を広く検診対象者に提供し，本人の希望によって受診を決定すべきであるとされた。

利益として，検診を導入した地域全体では，QOL が維持された上での生存期間の延長という結果を得られる者が多いと考えられる。リスクについては詳細に記載されているが，年齢についての明確な記載はなく，全年齢を対象とした PSA 検診の推奨となっている。

おわりに

PSA 検診には，必ず利益と不利益が発生する。前立腺がん死亡数を増加させない，早期がんを見つけるスクリーニング検査としてもっとも有効な検診は，PSA 検査，検診であることは，エビデンスを見ても明らかである。

今後，各種の診断，治療のモダリティー開発による PSA 検診の不利益の低減化，早期に PSA 検診を受け，個人の PSA 基礎値を早く知ること，正しい前立腺がん PSA 検診のアルゴリズムの提唱が可能である。PSA 検診の意義を，利益・不利益を含めて啓発することが必要である。より不利益を減らした PSA 検診が可能になれば，より PSA 検診の意義，つまり前立腺がんによるがん死亡の減少が可能になると考えられる。

次世代シークエンサー，ゲノム診療が保険適用となったがんゲノム診療時代になり，人工知能の活用による医療の進歩が期待され，さらに早期に前立腺がんを見つける意義，正確な情報の価値は高まるはずである。前立腺がん患者の増加が予測される未来において，多くの先進的な治療方法の開発に注目がいくが，まずは適切な治療が必要な

前立腺がんの診断を可能とする機会を提供することが重要である。ただし，不利益な検査，治療を受ける患者が増加しないように，適切なタイミングで，適切な対象者に，適切な方法で，PSA 検診を国民全員が受けられるシステムを構築することが今後重要であり，求められている。

利益相反

本論文に関して，著者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#incidence%EF%BC%9A
- 2) 公益財団法人 がん研究振興財団. がんの統計' 15. http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015_fig_J.pdf
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計): 平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究(B)(一般)日本人におけるがんの原因・寄与度: 最新推計と将来予測
- 4) Krambeck AE, et al: Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. *BJU Int* 2009; **103**(4): 448-453.
- 5) Rocco B, et al: Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. *BJU Int* 2009; **104**(7): 991-995.
- 6) Patel VR, et al: Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int* 2010; **106**(5): 696-702.
- 7) Martini A, et al: Contemporary techniques of prostate dissection for robot-assisted prostatectomy. *Eur Urol* 2020; **78**(4): 583-591.
- 8) Azelie C, et al: Exclusive image guided IMRT vs. radical prostatectomy followed by postoperative IMRT for localized prostate cancer: a matched-pair analysis based on risk-groups. *Radiat Oncol* 2012; **7**: 158.
- 9) Marvaso G, et al: "Give me five" ultra-hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: non-invasive ablative approach. *Med Oncol* 2018; **35**(6): 96.
- 10) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター: 全国がん罹患モニタリング集計 2009-2011 年生存率報告. 2020. 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書
- 11) Siegel DA, et al: Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(41): 1473-1480.

- 12) Wang MC, et al : M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979 ; **17**(2) : 159-163.
- 13) Stamey TA, et al : Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 ; **317**(15) : 909-916.
- 14) Catalona WJ, et al : Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991 ; **324**(17) : 1156-1161.
- 15) Catalona WJ, et al : Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994 ; **151**(5) : 1283-1290.
- 16) Carroll PR, et al : NCCN guidelines insights : prostate cancer early detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 ; **14**(5) : 509-519.
- 17) 日本泌尿器科学会 : 前立腺がん検診ガイドライン 2018 年版. メディカルレビュー社, 大阪. 2018.
- 18) Christensson A, et al : Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993 ; **150**(1) : 100-105.
- 19) Christensson A, et al : Editorial comment. Association between glomerular filtration rate, free, total, and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2010 ; **76**(5) : 1046-1047; author reply 1047.
- 20) Fulgham PF, et al : AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis, Staging and Management of Prostate Cancer. *J Urol* 2017 ; **198**(4) : 832-838.
- 21) Sathianathan NJ, et al : Landmarks in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018 ; **15**(10) : 627-642.
- 22) Yilmaz B, et al : Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate* 2019 ; **79**(9) : 1007-1017.
- 23) Meijer D, et al : PSMA PET/CT in the evaluation of initial response in candidates who underwent salvage radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2021 ; 205(4) : 1100-1109.
- 24) Schroder FH, et al : Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009 ; **360**(13) : 1320-1328.
- 25) Andriole GL, et al : Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009 ; **360**(13) : 1310-1319.
- 26) Tsodikov A, et al : Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med* 2017 ; **167**(7) : 449-455.
- 27) Schroder FH, et al : Screening and prostate cancer mortality : results of the European randomised study of screening for prostate cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014 ; **384**(9959) : 2027-2035, 2014.
- 28) Sanda MG, et al : Clinically localized prostate cancer : AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I : Risk stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol* 2018 ; **199**(3) : 683-690.
- 29) Hoffman RM, et al : Making the grade : The newest US preventive services task force prostate cancer screening recommendation. *Cancer* 2017 ; **123**(20) : 3875-3878.
- 30) Mottet N, et al : EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1 : Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017 ; **71**(4) : 618-629.

病理の現場から

ラブドイド形質を伴う肉腫型悪性中皮腫の一部検例

陸 美穂* 村上秀樹* 小野謙三**
横山多佳子† 加藤宗博† 笠井謙次*

内容紹介

アスベスト曝露の既往を有し、ラブドイド形質を伴う、稀な肉腫型悪性中皮腫の一部検例を報告する。

呼吸困難を主訴に受診した元・建設業の78歳男性。胸膜腫瘍および胸水を認め、胸膜中皮腫が疑われたが、非常に進行が早く、約2カ月後には軟部組織への浸潤による背部腫瘍が出現し、初診から約5カ月後に呼吸不全で死亡された。

剖検時には、肺、横隔膜、肝臓、軟部組織にまで腫瘍の進展がみられた。病理組織学的には、肺胞内にアスベスト小体を認めた。腫瘍にはラブドイド形質を呈する異型細胞の広がりを認め、肉腫型悪性中皮腫のほかに、肺がん、肉腫との鑑別を要した。各種免疫組織化学染色、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization : FISH) を行い、その結果より、アスベスト曝露を背景に発生した、ラブドイド形質を示す肉腫型悪性中皮腫と最終的に診断した。

はじめに

悪性中皮腫は中皮細胞を起源とし、大部分が胸膜から発生する悪性腫瘍である。腹膜や心膜に生じることもある。本邦の年間罹患者数は約900人で¹⁾、生存期間中央値は7~17カ月とされる^{2,3)}。胸膜中皮腫は、主因としてアスベスト曝露が周知され、曝露後40年程度の潜伏期間において発症することが多い。今回は、ラブドイド形質を呈した稀な肉腫型悪性中皮腫の一部検例を提示する。

I. 症 例

【患者】78歳、男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】30年前、胃潰瘍で胃切除術。高血圧

【生活歴】元・建設業(アスベスト曝露歴は不明)。

喫煙：20歳から1日20本

【臨床病歴】

徐々に進行する呼吸困難のため、旭労災病院呼吸器内科を受診した。CTで右胸水貯留と右壁側胸膜腫瘍を認め、悪性腫瘍が疑われた。胸水細胞診と右胸膜腫瘍の胸腔鏡生検では診断的な所見は得られなかった。

約2カ月後、右背部に突出する腫瘍が出現し、針生検で分化度の低い異型細胞が認められ、悪性中皮腫等が疑われたが、免疫組織化学染色では中皮細胞マーカーの発現がほとんど認められず、中皮腫と確定しきれない結果であった。緩和治療と

— Key words —
肉腫型中皮腫, ラブドイド形質, アスベスト, 胸膜腫瘍

* Miho Riku, Hideki Murakami, Kenji Kasai :
愛知医科大学医学部病理学講座

** Kenzo Ono : 旭労災病院病理診断科

† Takako Yokoyama, Munehiro Kato : 旭労災病院呼吸器内科

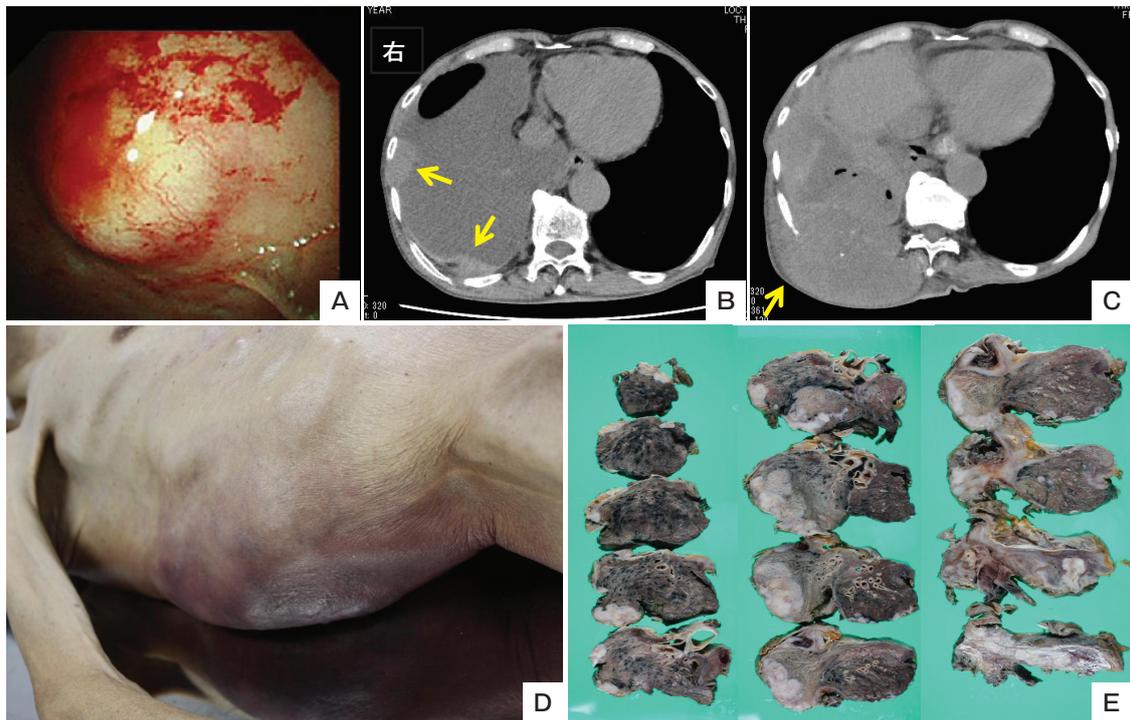


図1 検査結果・部検所見

- (A) 胸腔鏡では、胸腔に突出する壁側胸膜の腫瘍を認めた。
 (B) 初診時の胸部 CT では、右胸水貯留、壁側胸膜の肥厚(矢印)を認めた。
 (C) 2 カ月後の CT では、右胸腔から背部皮下に進展する腫瘍(矢印)を認めた。
 (D) 剖検時には、右側胸部～背部に巨大な皮下腫瘍が観察された。
 (E) 右肺の断面では、壁側胸膜から肺実質および横隔膜へ浸潤する白色の腫瘍がみられた。

(筆者提供)

対症療法を行ったが、肺炎を併発し、呼吸状態が悪化。

初診から約 5 カ月後に死亡。遺族の同意を得て病理解剖を行った。

【検査所見】

- ・腫瘍マーカー (初診時)

CEA (carcinoembryonic antigen : 癌胎児性抗原) 2.49 ng/mL (正常 5.0 以下), CYFRA (cytokeratin 19 fragment : サイトケラチン 19 フラグメント) 1.3 ng/mL (正常 1.5 以下), Pro-GRP (pro-gastrin-releasing peptide : ガストリン放出ペプチド前駆体) 2.49 pg/mL (正常 46 以下)

- ・胸腔鏡 (図 1 A)

右壁側胸膜に、白色調で易出血性の腫瘍を数カ所認めた。

- ・CT (図 1 B, C)

初診時：右胸腔に、胸水が多量に貯留。壁側胸

膜から胸腔内に腫瘍が突出していた。肺野には明らかな腫瘍を認めなかった。

2 カ月後：腫瘍の増大に加えて、横隔膜、背部皮下軟部組織への浸潤および右下部肋骨の破壊がみられた。

【剖検所見】

- ・外表所見

右背部の肩甲骨下極付近から腰部にかけて、皮下腫瘍による膨隆が認められた(図 1 D)。

- ・胸腔・肺の肉眼所見

両側壁側胸膜に胸膜プラークを認めた。両肺上葉には軽度の気腫性変化を認めた。右肺は壁側胸膜とほぼ全周性に癒着し、胸膜腫瘍と接した肺実質には、径 10～50mm の結節が形成されていた。そして下葉付近では、横隔膜から肝右葉および胸壁軟部組織～背部皮下にかけて浸潤していた(図 1 E)。左下部肋間筋には、約 10mm の遠隔転移

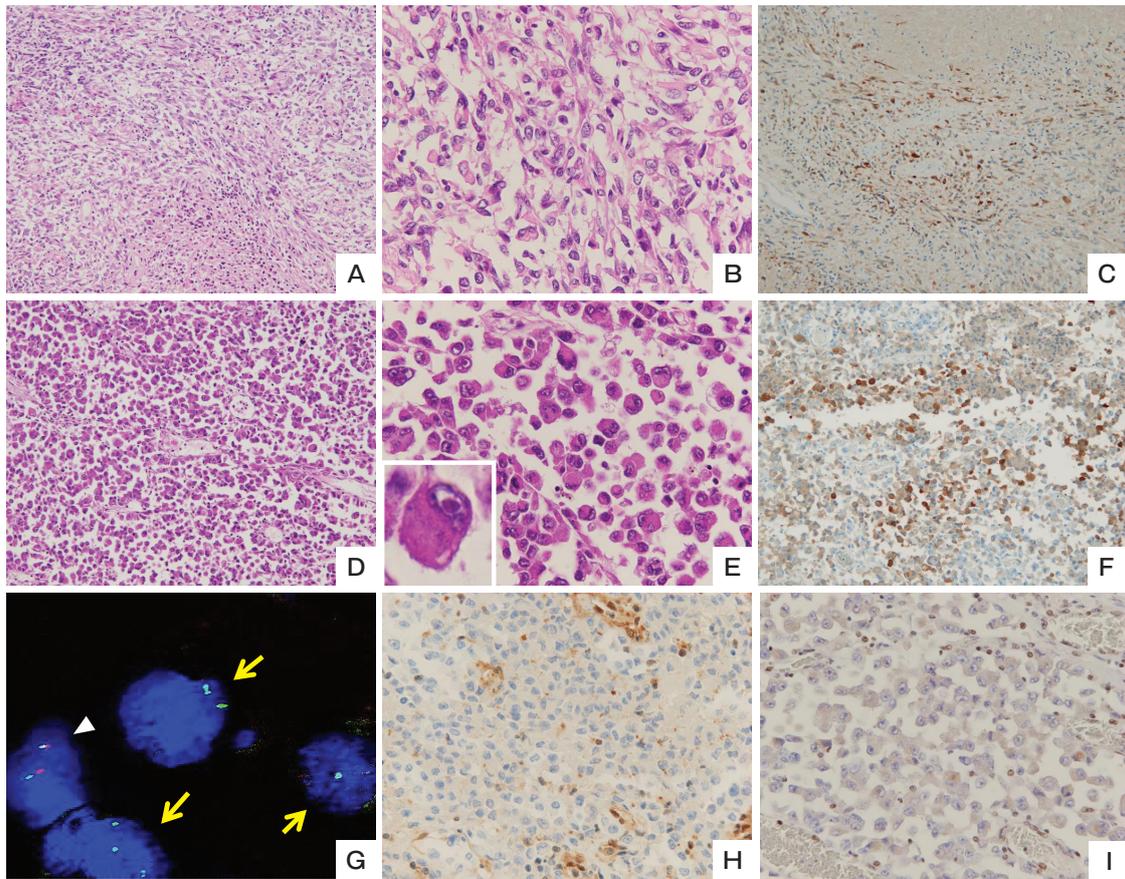


図2 胸腔・肺の組織学的所見

A, B: 胸膜から肺に浸潤する病変は、紡錘形～多極性の異型細胞が増殖する肉腫様の所見を示した。D, E: 軟部組織に浸潤する病変は、ラブドイド形質を呈する異型細胞の所見を呈した。明瞭な核小体を伴い、豊富な細胞質には淡好酸性球状の細胞質内封入体を容れている(E 枠内)。C, F: どちらの成分も、抗カルレチニン抗体を用いた免疫組織化学染色に一部陽性であった。

G: 9p21 (*p16^{INK4A}*) FISH では、腫瘍細胞に9p セントロメア(緑色)のシグナルを認めるが、*p16^{INK4A}* 遺伝子(赤色)のシグナルが消失しており、9p21 のホモ接合性欠失を示した(黄色矢印)。正常細胞は赤と緑のシグナルが両方認められた(白色矢頭、青色は DAPI 染色した細胞核)。同領域に存在する遺伝子 *MTAP* (H) の発現は、正常細胞(リンパ球、血管内皮等)には発現が認められるのに対し、腫瘍細胞では認められなかった。

I: BAP1 は正常細胞(リンパ球等)には発現が認められるのに対し、腫瘍細胞では消失していた。

A, D: HE × 200, B, E: HE × 600, C, F: 抗カルレチニン免疫組織化学染色 × 200, G: 9p21 (*p16^{INK4A}*) FISH, H: 抗 *MTAP* 免疫組織化学染色 × 400, I: 抗 BAP1 免疫組織化学染色 × 400

(筆者提供)

巣と考えられる結節を認めた。

・胸腔・肺の組織学的所見

胸膜腫瘍から肺に浸潤する病変の主体は、主に無秩序に増殖する紡錘形～多極性の異型細胞から成る肉腫様の組織であったが(図2A, B), 胸膜から胸壁軟部組織および背部皮下へ浸潤する病変では、広い好酸性の細胞質を有する、大型で多角形のラブドイド形質を示す腫瘍細胞がシート状に増殖していた(図2D, E)。

両病変において、腫瘍細胞の核異型は高度で、多数の核分裂像および多核の細胞がみられた。軟部組織に浸潤する後者の病変では、より強い壊死傾向を認め、細胞同士の接着が失われていた。肺実質にアスベスト小体を少数認めたが、アスベスト曝露に伴う線維化病変はほとんど観察されなかった。

鑑別として、肉腫型中皮腫のほか、肺肉腫様癌、*SMARCA4* 欠損型胸部肉腫 (*SMARCA4*-deficient

表 1 免疫組織化学染色の結果

マーカー/ 遺伝子産物	生検	病理解剖
中皮細胞マーカー		
カルレチニン	一部陽性	一部陽性
CK (サイトケラチン) 5/6	陰性	陰性
WT1 (Wilms tumor protein)	陰性	陰性
D2-40	陰性	陰性
上皮マーカー		
CAM5.2 (汎サイトケラチン)	陽性	陽性
AE1/AE3 (汎サイトケラチン)		一部陽性
CK 7	一部陽性	一部陽性
肺がんマーカー		
TTF-1 (Thyroid transcription factor-1)	陰性	陰性
Napsin A	陰性	陰性
p63	陰性	
シナプトフィジン	陰性	
クロモグラニン	陰性	
腺がんマーカー		
CEA	陰性	陰性
EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule)	陰性	
Claudin 4		陰性
肉腫関連マーカー		
INI1/BAF47		陽性(正常発現)
BRG1		陽性(正常発現)
中皮腫関連腫瘍抑制遺伝子		
BAP1		陰性(発現消失)
MTAP		陰性(発現消失)
横紋筋肉腫マーカー		
Desmin	陰性	陰性
MyoD1		陰性
悪性黒色腫マーカー		
SOX10 (SRY-related HMG-box 10)		陰性

(筆者作成)

thoracic sarcoma), 高齢発症の類上皮肉腫, 横紋筋肉腫等があがった。免疫組織化学では, 上皮細胞マーカーが陽性を示した。中皮細胞マーカーでは, 肉腫様成分(図2C), ラブドイド成分(図2F)

共に, カルレチニンのみが一部の腫瘍細胞に陽性であった(表1)。

肺がん関連のマーカー (TTF-1, NapsinA, p63, シナプトフィジン, クロモグラニン, CEA,

EpCAM, Claudin 4)は陰性であった。*SMARCA4*-deficient thoracic sarcomaで陰性となる*SMARCA4*の転写産物BRG1, 類上皮肉腫で発現が低下する, 遺伝子*SMARCB1*の転写産物INI1/BAF47の発現は保たれていた。横紋筋肉腫のマーカーであるDesmin およびMyoD1は陰性であった。

FISHでは, *p16^{INK4A}*の存在する9番染色体短腕(9p21)のホモ接合性欠失を認めた(図2G)。免疫染色では, 9p21の領域に存在する遺伝子産物であるMTAP (methylthioadenosine phosphorylase)の発現が消失しており, FISHの結果と合致した(図2H)。また, BAP1 (BRCA-1 associated protein 1)も陰性であった(図2I)。

以上より, アスベスト曝露を背景に発生した, ラブドイド形質を示す肉腫型悪性中皮腫と診断した。

・肺炎

左上葉に気管支肺炎を認めた。感染脾の所見を伴っており, 菌血症が示唆された。

・前立腺がん

辺縁領域にGleasonスコア3+4の前立腺がん(5×7mm)を認めた。転移は認めなかった。

・心臓

心外膜脂肪織には膠様変性がみられ, 悪液質によるものと考えられた。

【剖検診断】

・多重がん

*肉腫型中皮腫(右胸膜原発, 直接浸潤: 右肺, 横隔膜, 肝右葉, 右胸壁軟部組織~右背部皮下組織 転移: 左肋間筋 T4NXM1 Stage IV)

*前立腺ラテントがん(腺がん, Gleasonスコア3+4=7, 転移・浸潤: なし)

・気管支肺炎および菌血症

・胃切除後

II. 考 察

中皮腫はきわめて多彩な組織像を示すことが知られ, 鑑別診断も多岐にわたる。WHO分類(第4版 2015年)では, 組織構築パターンによって上皮型, 肉腫型に分類され, さらに肉腫型は線維形成型と二相型に亜分類される⁴⁾。

肉腫型は, 中皮腫のうち20~40%を占め, 間葉系細胞に類似する紡錘形細胞のびまん性増殖からなるが, 大型で多型性に富む腫瘍細胞が出現する場合もあり, さまざまな肉腫との鑑別が問題となる。

肉腫型中皮腫は, 免疫組織化学によりサイトケラチンがさまざまな程度で陽性となるが, ケラチン陽性の肉腫も存在するため, 鑑別の根拠とはならない。一般に, 中皮細胞マーカーは肉腫型中皮腫では発現が弱く, カルレチニンとD2-40の陽性率は30%程度, CK5/6とWT1の感度はさらに低いと報告されており, これらの抗体での鑑別は難しい⁵⁾。

本症例では, カルレチニンのみが一部の細胞に陽性であった。悪性胸膜中皮腫のゲノム異常の特徴として, 多数の部分的な染色体の欠失や, 腫瘍抑制遺伝子(*BAP1*, *p16^{INK4A}*, *NF2*)の不活化変異(欠失および遺伝子変異)が検出されることが明らかになっている。

悪性胸膜中皮腫の次世代シーケンシング解析では, *BAP1* 遺伝子の変異が57%検出されているが⁶⁾, *BAP1* 遺伝子変異が中皮腫のほかに検出されるのは, ブドウ膜悪性黒色腫, 腎淡明細胞がん, 管内胆管がんなど, 比較的限られた腫瘍である。また胸膜中皮腫では, FISHで70%に*p16^{INK4A}*のホモ接合性欠失がみられ, さらに肉腫型中皮腫では, その割合が90~100%と高くなるとされる⁷⁾。

本症例では, 免疫組織化学染色でカルレチニンが一部の腫瘍細胞で陽性となり, *BAP1*の発現消失およびFISHで, 9p21領域のホモ接合性欠失が検出され, さらにアスベスト曝露(肺内にアスベスト小体)がみられることから, 悪性胸膜中皮腫と診断した。

本症例の特徴は, 軟部組織に浸潤する病変の異型細胞が, ラブドイド形質を呈したことである。ラブドイド形質を呈する腫瘍細胞(以下, ラブドイド細胞と略す)は, 明瞭な核小体を伴う, 泡沫状の核を有する大型・多角形の細胞であり, 淡好酸性球状の細胞質内封入体で細胞質が腫大し, 核が圧迫された形態となる。一見, 横紋筋肉腫(rhabdomyosarcoma)の腫瘍細胞に類似している

が、横紋筋肉腫への分化を示唆するものではないとされる。腫瘍内にラブドイド細胞の成分が混在した場合、腫瘍細胞が未分化であることを意味し、予後不良の所見とされる⁸⁾。

ラブドイド細胞の成分を含む中皮腫は稀であり、胸膜に発生した症例の報告は、検索し得る限りでは、これまでに11例のみである^{8)~10)}。上皮型、肉腫型、二相型いずれの組織型の中皮腫にも合併し得るが、非常に予後不良で、診断後平均生存期間は38カ月という報告もある⁸⁾。本症例でも急速な臨床経過をたどり、初診から約5カ月で死亡された。しかし、組織量に乏しい生検では、同じような形態を有する他の腫瘍との鑑別はしばしば困難である。ラブドイド細胞の部分の採取されていなかったり、本症例のように、壊死が強く形態的評価が困難だったりする症例も多いと推測される。

本症例でラブドイド細胞を観察し得たのは、剖検によって腫瘍の全体を精査できたことによると思われる。ラブドイド細胞の成分を有する肉腫型中皮腫の症例は稀少であるため、免疫染色パターンや予後との関連等について、今後より多くの症例を集積した検討が必要と考えられる。

おわりに

腫瘍成分にラブドイド細胞を含む、肉腫型悪性中皮腫の剖検例を提示した。比較的稀な組織型であり、早期診断に向けて今後の症例の蓄積が必要である。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス：全国がん罹患モニタリング集計 2015 年罹患数・率報告 . https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/monitoring.html. 2021 年 2 月 1 日閲覧
- 2) Manzini VDP, et al : Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993 ; **72** : 410-417.
- 3) Curran D, et al : Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the european organization for research and treatment of cancer experience. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 145-152.
- 4) Roggli V, et al : Sarcomatoid, desmoplastic, and biphasic mesothelioma. Travis WD, et al eds. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2015 ; p154-168.
- 5) Hinterberger M, et al : D2-40 and calretinin—a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol* 2007 ; **20** : 248-255.
- 6) Bueno R, et al : Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016 ; **48** : 407-416.
- 7) Tochigi N, et al : p16 Deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2013 ; **137** : 632-636.
- 8) Ordóñez NG, et al : Mesothelioma with rhabdoid features: an ultrastructural and immunohistochemical study of 10 cases. *Mod Pathol* 2006 ; **19** : 373-383.
- 9) Puttagunta L, et al : Deciduoid epithelial mesothelioma of the pleura with focal rhabdoid change (letter). *Am J Surg Pathol* 2000 ; **24** : 1440-1443.
- 10) Kimura N, et al : SMARCB1/INI1/BAF47- deficient pleural malignant mesothelioma with rhabdoid features. *Pathol Int* 2018 ; **68** : 128-132.

グラフ

胸部画像の読み方(1)

坂 英雄*

I. 胸部 X 線単純写真と CT

胸部画像は、胸部 X 線単純写真(胸部 X 線)、コンピュータ断層(CT)、核磁気共鳴画像(MRI)、陽電子放出断層撮影/CT (PET/CT)などが日常臨床で用いられる。なかでも、もっとも目にする機会が多く、読影がもっとも難しいのが胸部 X 線である。すなわち、胸部画像の読影は「胸部 X 線に始まり、胸部 X 線に終わる」。

本邦における胸部 X 線の読影については、健康増進法に基づいて、市町村で行う「肺がん検診」を中心に議論されてきた。喫煙との関係が強い扁平上皮がんや小細胞がんの減少に伴い、腺がんが肺がんの 2/3 を占めるようになってきている。腺がんは、肺野末梢に発生することが多いため、読影の注目は肺野に移ってきた。

縦隔や中枢気道に比べ、含気の多い肺野では、比較的小さな肺がんでも胸部 X 線に写りやすいと思えるが、そうは問屋が卸さない。肺がんの患者は高齢者が多く、慢性閉塞性肺疾患(COPD)など既存の構造が壊れている場合が多い。また、結核や非結核性抗酸菌症(NTM)など慢性炎症の既往で、まぎらわしい陰影を見かけることも多い。さらに、肋骨が前方と後方で交差して濃度上昇があったり、肺の血管影やリンパ節の影に潜んでいたりするため、意外にたちが悪い。

そうすると、どのような場合でも CT 撮影をすることとなる。「胸部異常陰影があるので、CT を撮影して、より詳細な画像診断を模索する」というのが建前であるが、時間外・救急外来では、見落としを恐れてか、CT が多すぎるくらい撮影されている。比較的若年者が検診施設で CT 検診を追加選択し、精査のため紹介されることも数多い。CT については、撮影料と画像診断管理加算があり、放射線診断医の読影所見がついてくるのを期待して、CT 件数を押し上げているのではないかとすら思える。

本邦は、CT の人口当たりの台数が世界一で、2位のオーストラリアの2倍近くあり¹⁾、X 線検査回数も突出している²⁾。胸部 X 線による1回の被曝は約 0.06 mSv であり、CT は低線量 CT でも約 1.2 mSv と 20 倍ほどの被曝量がある。また、放射線診断による被曝が原因のがんは 14 カ国中もっとも多いと指摘され³⁾、日本学術会議も被曝低減を提唱しているが⁴⁾、医療側の対応にほとんど変化は感じられない。

内科、外科に限らず、何科の医師であっても、臨床家であれば、いまのところ胸部 X 線写真の読影は避けては通れない。それならば、もう一度、研修医の時代に立ち返って、胸の写真の読影をやり直してみてもどうだろう。

II. 胸部 X 線の種類と特色

胸部 X 線と言っても、深吸気正面立位写真(放射線の照射方向：背腹、P → A)だけではない。呼気立位正面、腹背(A → P、ベッドサイドで撮

— Key words —

胸部 X 線, シルエット・サイン, CT, 被曝量

* Hideo Saka : 松波総合病院呼吸器内科

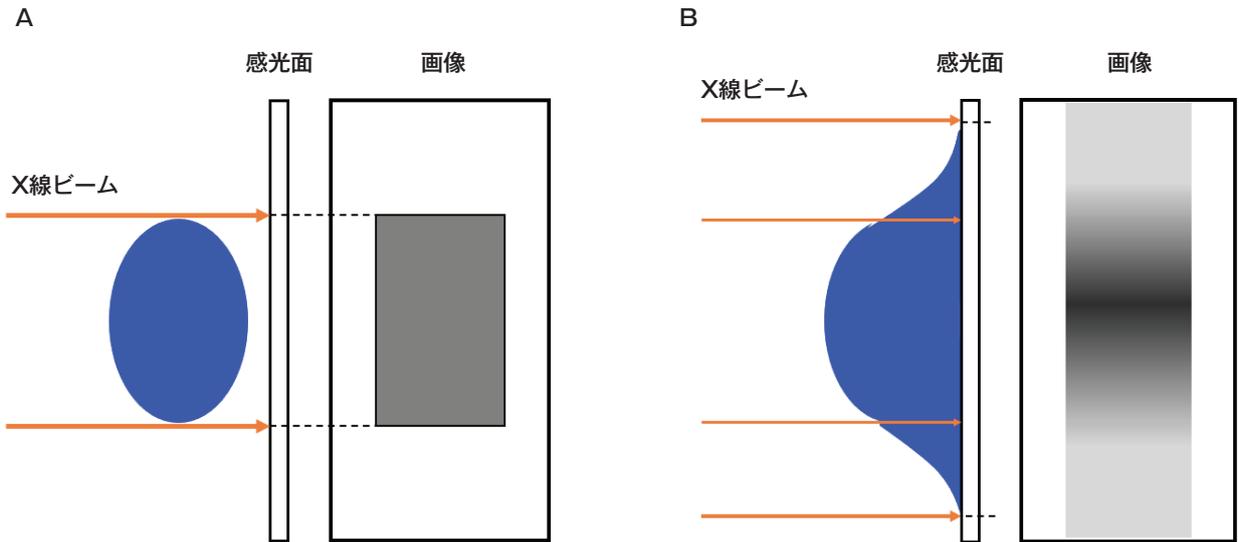


図1 胸部 X 線写真上の線の見え方

A: X 線が画像上に線を形成する。B: X 線が画像上に線を形成しない。

(筆者作成)

るポータブル写真もこれに含まれる), 側面(右→左, 左→右), 右・左側臥位正面などがある。

- ・呼吸立位正面写真: 気胸を疑う場合, 気腔が強調される。
- ・A → P 写真: P → A と合わせて, 陰影の前後の位置が大まかにわかる。
- ・側面写真: 横隔膜下や胸骨裏の腫瘤影を指摘できる。
- ・胸水貯留例では臥位正面: 胸水貯留例では, 側を下にして撮ると, 胸水の貯留が強調される。といった特色があるが, こうした小技のオーダーをする医師は, ほとんど見かけなくなった。CTがあれば, 上記の変化は感度が高く, 精細に計測も評価もできるからである。

しかし, たまに検診で, 下肺野に 1 cm 弱の辺縁明瞭で, 均質な円形陰影を指摘されて紹介される若い女性がいる。その場合, 側面写真を撮って, 乳頭であることを告げて帰ってもらったりする。

Ⅲ. 胸部 X 線の陰影

胸部 X 線では, いろいろな線が見える。また一方で, 視れども見えずということもある。

ここでは, どうやって胸部 X 線写真上で線が

見えるかを確認する。

胸部 X 線上の陰影で, 濃度の差として判別できるのは, 大雑把に, ①空気, ②脂肪, ③水(軟部組織), ④骨の 4 つである。画像上で線として認識できるのは, 異なる 2 つの濃度が接して, かつ X 線のビームが陰影と並行する部分があることである(図 1)。

たとえば空気の濃度の肺と, 水の濃度の心臓が接する左心影は, X 線ビームと左心室外縁が接線方向となるため, 線としての心陰影を形成する(図 2)。

三次元構造物の胸郭を後ろから前まで X 線で串刺しにして, 二次元の感光面に押し烏賊(のしいか)のように写し込んだのが, 胸部 X 線写真である。それをほぐして, 何が写っているのかを判断するには, 頭の中で, ぺちゃんこに潰れた押し烏賊に空気を入れて膨らませるしかない。

ここで唯一役に立つのが, 解剖の知識ということになる。筆者は呼吸器内科医なので, 39 本(ときに 40 本)ある亜区域支の立体的な関係, その上・前に張りつくように伸びる肺動脈, 区域支のあいだをうまくすり抜けて, 左心房に到達する肺静脈の走行は, 主なバリエーションを含めて, 一応諳

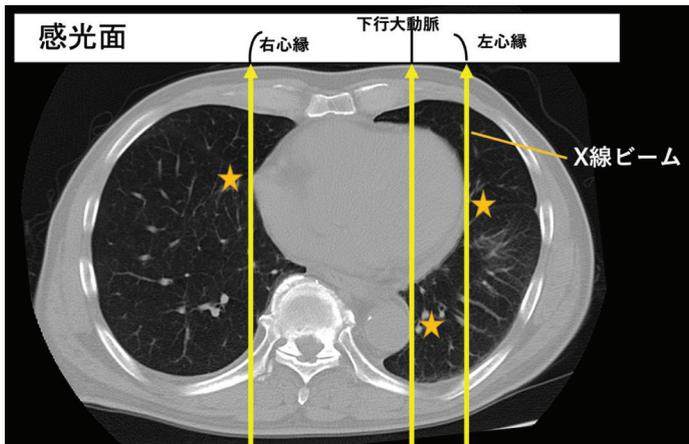


図2 実際の胸部 X 線写真

体背面から入った X 線ビームは、体前面の感光面上で、線を形成する。左心室に接するところ、下行大動脈に接するところ、右心房に接する各々の★の場所で、X 線のビームは接線方向に走るため、感光面の上で線を形成する。

(筆者作成)

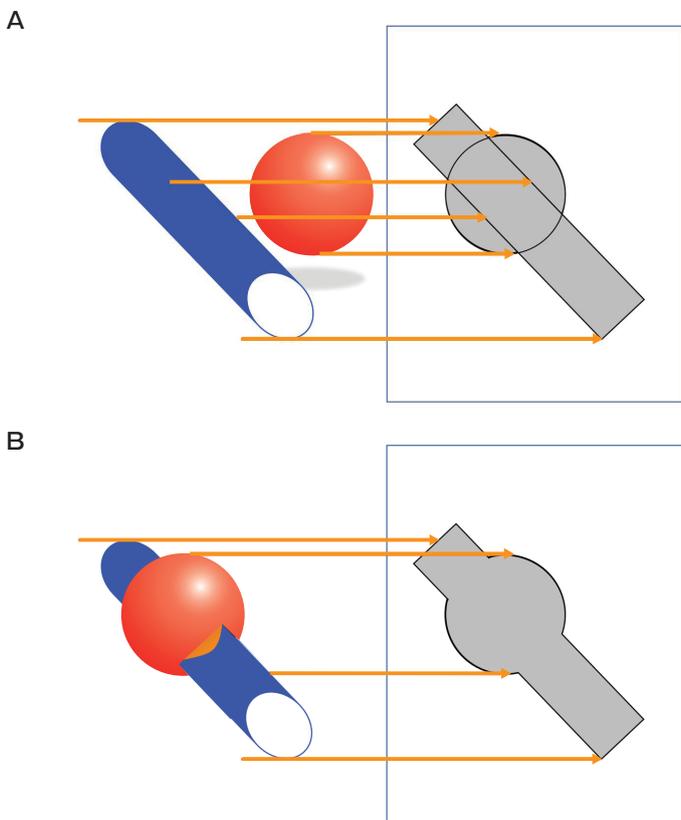


図3 シルエット・サイン

水の濃度の血管(青い棒)と、同じ水の濃度の腫瘍(赤い塊)があるとする。これらが離れていれば輪郭線が見える(A)。しかし、これらが接していれば輪郭線は消える(B)。これをシルエット・サイン陽性(シルエット・アウト)と呼ぶ。

(筆者作成)

(そら)んじていた。いまは少々怪しくなってきたが、研修医の人たちと模型を作りながら教えるふりをして復習すると、鮮やかに研修医の頃を思い出す。仕事をしながら、手術室で肺の解剖を学ぶ呼吸器外科医は本当にうらやましい。若い頃にもう少し手術現場に足を運んで、胸腔の解剖を実際に目で学べばよかったと、いつも反省している。

IV. シルエット・サイン

シルエット・サインとは、Benjamin Felson が 1950 年に提唱したもので、胸部画像読影の根本原理と言ってよい⁵⁾。図3で説明すると、水の濃度の血管があり、その周辺に同じ水の濃度の腫瘍があるとする。先に述べたように、血管と腫瘍が接している場合は、X 線ビームは血管と完全には

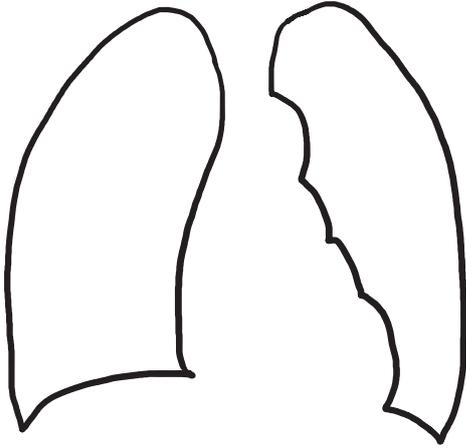


図4 よくある胸部 X 写真の印鑑
せつかく写っているシルエットが視えていない。
(筆者作成)

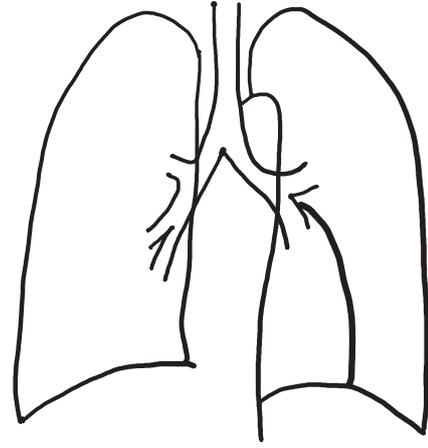


図5 自分用の胸部 X 線のスケッチ
ちゃんとシルエットを意識できている。
(筆者作成)



図6 手作りの気管支・肺動静脈模型
(筆者提供)

接線方向で線を作れないため、血管の辺縁の線が消える(図3B)。このことをシルエット・サイン(陽性)と呼んでいる。辺縁の線が見えなくなることを陽性所見というところがまぎらわしく、日常では、「シルエットがアウトしている」などと言っている。

シルエット・サインは、下行大動脈などの大きな血管や、縦隔でできる線(縦隔線)で説明に使われることが多い。しかし原理は、大きさ・場所に関わらず、濃度の同じ陰影が接しているか、前後に分離しているかの判断に広く応用できる。

おわりに

伸し鳥賊の二次元写真を三次元に戻して、線とシルエット・サインを当てはめると、図4にしか見えなかった写真が、図5のように見えるようになる。

一度、手作りの気管支樹模型を作ってみると立体的な関係がよくわかる(図6)。

今回は、少し本物の人間の肺に近づいてみよう。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) OECD (2015), Health at a glance 2019 : OECD indicators, OECD publishing, Paris.
- 2) Berrington de Gonzales A, et al : Risk of cancer from diagnostic X-rays : estimates for the UK and 14 other countries. Lancet 2004 ; **363** : 345-351.
- 3) Brenner DJ, et al : Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. Radiology 2004 ; **232** : 735-738
- 4) 日本学術会議 : 提言・報告等 . <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/kohyo-24-t281-1-abstract.html>. 2021年05月10日閲覧
- 5) Goodman LR : Felson's principles of chest roentgenology, a programmed text, 4th ed. Elsevier, Philadelphia. 2014.

グラフ

紅斑を呈する疾患

満間照之*

内容紹介

皮疹は、皮膚のみならず内臓疾患を表現していることが多く、非侵襲性に観察できるため、患者の疾患を診断していく上で有用である。その代表的な皮疹である紅斑は、感染症や膠原病、悪性腫瘍などのデルマドロームとしてみられることが多いため、形態と分布などを理解して診断を進めていくことが大切である。

はじめに

皮膚所見を表す際に決められた用語はあるが、ただそれらを用いるだけでは疾患を理解することにはならず、何が起きているかを推察できるようになることで、疾患を鑑別し診断に至ることができる。

本稿では、全身疾患への関連が深い紅斑について、どのように考えていくか、疾患を取り上げて解説する。

I. 紅斑とは

紅斑とは、真皮内血管、特に毛細血管の拡張、充血により生じている隆起や、陥凹などを生じていない皮疹のことである¹⁾。ほとんどの場合に炎症細胞浸潤を伴っており、実際には膨疹様に少し

隆起していたり、浮腫を伴っていたり、一部丘疹を伴っていたりすることがある。

単純に紅斑と記載していくと病態を正確に表すことにならないため、滲出性紅斑、丘疹様紅斑、蕁麻疹様紅斑などの表現も用いられる。中心が正常皮膚のようになっていたりすることから、環状紅斑、遠心性に拡大する紅斑、中心治癒傾向などの動的な補足をすることも、病態を理解する上で有効である。

II. 紅斑を呈する疾患

皮疹に紅斑を呈する疾患は、紅斑症に分類される疾患以外にも、湿疹類、血管炎、薬疹、水疱症、炎症性角化症、自己免疫疾患や血球系悪性腫瘍など、表1のように多岐にわたる²⁾。

III. 診断

1. 紅斑に対する診断の進め方

紅斑をきたす疾患は多くあるが、発生時期と経過、形状と部位により、臨床的にある程度、疾患を絞っていくことは可能である。

浸潤細胞が炎症性の場合と腫瘍性の場合があり、また炎症細胞の種類については組織所見を含めて考えないといけない場合があるため、皮膚生検は有用である。しかし炎症所見は、生検する時期、部位により多様な所見がみられるため、臨床的に病態か、ある程度の鑑別をあげる必要がある。その上で、病変初期と思われるところからすべきか、炎症がもっとも激しく起きていると思われるところからすべきか、検討して皮膚生検を実施する。

—Key words—

紅斑、悪性腫瘍、膠原病

* Teruyuki Mitsuma : 一宮市立市民病院皮膚科 / 愛知県皮膚科医会

表 1 紅斑を呈する疾患

紅斑症に分類されているもの	湿疹, 皮膚炎に分類されるもの	
多形滲出性紅斑 遠心性環状紅斑 遠心性丘疹状紅斑 血管神経性環状紅斑 慢性遊走性紅斑 自己免疫性環状紅斑 匍行状花環状紅斑 壊死性遊走性紅斑 持久性隆起性紅斑 Sweet 病 ベーチェット病 結節性紅斑 Gibert ばら色枇糠疹 手掌紅斑 点状紅斑	湿疹, アトピー性皮膚炎, 自家感受性皮膚炎, 皮脂欠乏性湿疹, しいたけ皮膚炎 血管炎 ANCA 関連血管炎, 持久性隆起性紅斑 蕁麻疹様血管炎, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 結節性多発動脈炎, 急性苔癬状痘瘡状枇糠疹 薬疹 水疱症 紅斑性天疱瘡 ジューリング疱疹状皮膚炎 炎症性角化症 斑状類乾癬, 滴状類乾癬 急性痘瘡状苔癬状枇糠疹 自己免疫疾患に伴う紅斑 全身性エリテマトーデス, 強皮症, 限局性強皮症, 皮膚筋炎, シェーグレン症候群, 関節リウマチ 代謝疾患に伴う紅斑 ポルフィリン症 肉芽腫症 Annular elastolytic giant cell granuloma 汎発性環状肉芽腫	腫瘍 肥満細胞症 皮膚形質細胞増多症 菌状息肉症 セザリ-症候群 皮膚 T 細胞リンパ腫 白血病等の皮膚浸潤

紅斑を呈する疾患は, 皮膚炎から腫瘍まで幅広い。

(文献 2 より引用)

2. 紅斑の見方

境界が明瞭か不明瞭か。炎症疾患において, 真皮の浮腫, 血管拡張や血管周囲の細胞浸潤が強いつきには紅斑の境界がやや不明瞭になる。一方で, interface dermatitis などが主で, 表皮境界部の一部にのみ強く反応する多形滲出性紅斑の初期, 固定薬疹, 乾癬のような紅斑は境界が明瞭になる。

3. 紅斑の色調

真皮, 特に浅層の稠密な炎症細胞浸潤があると暗赤色調になり, 血管周囲の浮腫や真皮浅層の浮腫を伴うと鮮やかな紅斑となる。

真皮表皮境界部の炎症が辺縁に波及し拡大していくものは, 中心部が皮膚色になっていたり, 紫斑を伴っていたりして不均一な紅斑となる(図 1 A)。一部の炎症細胞が表皮向性をもって集簇する菌状息肉症などは, 均一な紅斑になっていることが特徴である(図 1 B)。

4. 他所見があるか

一部に丘疹か水疱を伴っているか。掻痒により掻破された紅斑は, 一部丘疹や小水疱, 鱗屑を伴っ

ていることがあり, 代表的な疾患が湿疹である。また, 水疱症も鑑別にあげる必要がある。

浸出液は, 掻破などによりびらんが生じている場合や表皮海綿状態となっている場合にみられる。

圧痛を伴う紅斑は, 脂肪組織の炎症を伴っている結節性紅斑などでみられることが多い。環状に広がる紅斑は, 遠心性環状紅斑(図 2 A)などの皮膚限局性以外に, 内臓疾患を伴うものも多い。浸潤を触れる特徴的な膠原病に伴う紅斑(図 2 B)や, 内臓腫瘍の合併が多い壊死性遊走性紅斑, 匍行状花環状紅斑などでみられる。

上記に加え, 皮疹の分布, 広がりなどを観察していく。

中枢側から末梢に拡大していく場合には, ウイルス性発疹症, 中毒疹, 多形紅斑などがある。

粘膜や末梢側や局所にとどまる場合には, 固定薬疹, 接触皮膚炎などがある。

局所から全身に広がっていく場合には, id reaction (最初に生じた皮疹に対する自己免疫反応が起こり, 同様な紅斑が周りに増えていく病

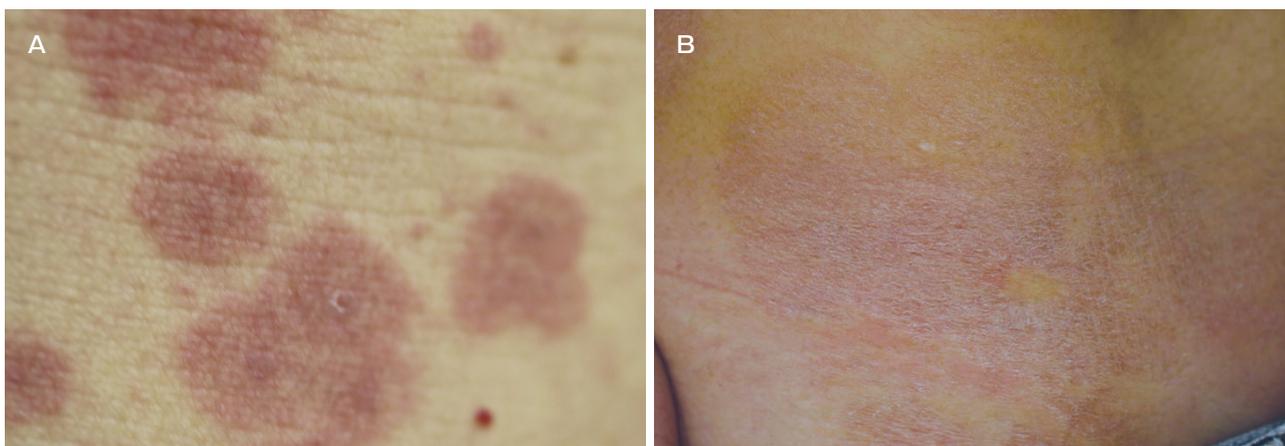


図1 紅斑の色調

Aの紅斑は、中心が辺縁に比べてやや暗赤色であるのに対し、Bの紅斑は均一な色調である。

(筆者提供)

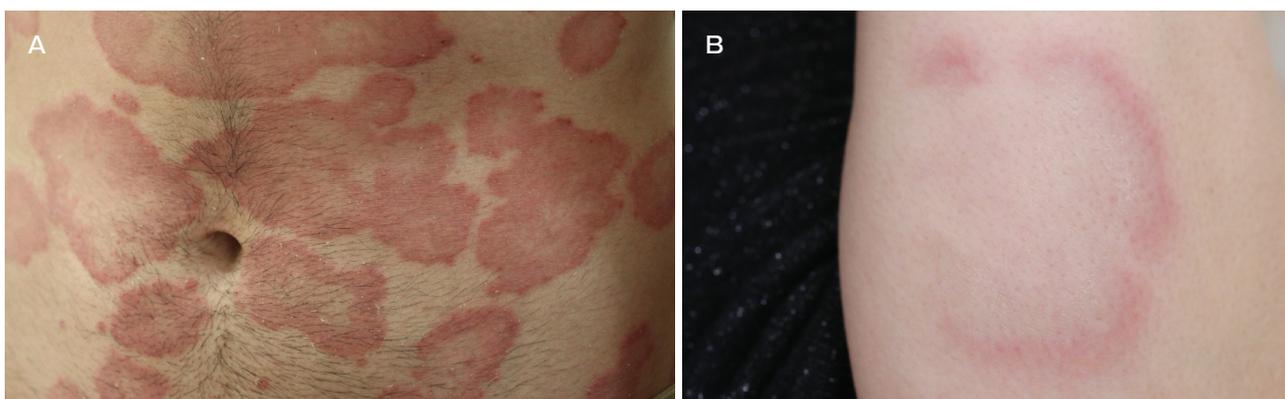


図2 他所見がみられる紅斑

A：紅斑の中心が淡い色調で、辺縁が濃くなっている。B：紅斑の辺縁が堤防のように隆起して、触診で硬く触れる部分を認める。

(筆者提供)

態のことで、虫刺症後などでみられる)などがあげられる。

露出部に生じている紅斑は、日光過敏をきたす疾患、虫刺症や接触皮膚炎を含む外的要因による皮膚炎が多い。

IV. 各論(代表的な疾患, 症状)

1. ウイルス感染

水痘のような特徴的な皮疹、麻疹のような特徴的な経過を示すもの以外、粟粒状紅斑などのような皮疹を呈すると、薬疹と鑑別することは難しい。季節、年齢や経過などで判断するが、近年の分子

標的薬の隆盛に合わせて、サイトメガロウイルスやEBウイルス(Epstein-Barr virus)などの再活性に注意する必要がある。

発熱など全身症状を伴う場合には、薬疹の中でも薬剤性過敏症症候群(DIHS)も視野に血液検査を行う。

2. 薬疹

中枢性から末梢に向かい急激に広がる紅斑が、一般的によく見る皮疹であるが、末梢や粘膜から始まる固定薬疹などもある。

多形紅斑型薬疹、DIHS、スティーブンスジョンソン症候群など、急激に悪化する病態もあり得

るため、多形紅斑における標的状病変の広がりや粘膜疹の有無、発熱などの全身症状に注意する。

3. 多形滲出性紅斑

上記の薬剤性以外では、通常ウイルスや溶連菌感染に伴い生じることが多く、感染症の確認と急性増悪に注意する。また、水疱症の初期に濃淡のある紅斑を呈することがあるため、皮膚生検や抗体検査、場合によっては蛍光抗体なども行う。皮膚生検を行う際には、病変の初期部分より interface dermatitis を起こし、表皮細胞の孤立細胞壊死を起こしているところを狙って、紅斑の中心や暗赤色部から採取すると、よりわかりやすい所見が得られる³⁾。

4. 結節性紅斑

表皮真皮境界部の炎症がなく、真皮主体の炎症細胞浸潤で、皮下脂肪組織にまで炎症をきたす場合に結節性紅斑の皮膚所見を呈する。いわゆる結節性紅斑は感染症に伴うものが多いが、薬疹、ベーチェット病、Sweet 病、サルコイドーシスなどの肉芽腫症に伴うものもある⁴⁾。

また似たような皮疹を呈するものとしては、真皮血管周囲の細胞浸潤ということで、ANCA (抗好中球細胞質抗体) 関連血管炎、結節性多発動脈炎、持久性隆起性紅斑などがあり、脂肪組織炎が主体となる深在性ループス、バザン硬結性紅斑なども鑑別していく必要がある。

皮膚生検で病変の主座がどこにあるか、血管炎が動脈炎か静脈炎であるか、脂肪組織炎が脂肪中隔主体か脂肪組織主体かなどで診断をつけていく。ANCA 関連血管炎は毛細血管からの炎症もあるため、紫斑や結節性紅斑様の皮疹など多様性がある。結節性多発動脈炎などの血管炎の紅斑は大豆大程度の大きさで、いわゆる結節性紅斑よりは小さい。動脈炎や静脈炎など血管炎を起こしているため、下腿に生じることが一般的で、サルコイドーシスなどの肉芽腫は外的刺激の多いところでできることより、皮疹の分布と大きさの多様性から、ある程度推測できる。

皮膚生検は皮下脂肪組織を十分含めて採取することが重要で、血管炎を疑う場合には複数カ所の生検も行われることが望ましい。安静で一部改善

も期待できるため、しっかり診断してからの治療を行うことが重要である。

5. T 細胞リンパ腫

通常、炎症細胞にあたるリンパ球が腫瘍の主体となっているため、紅斑を呈しており、他の炎症性疾患と誤診されることがある。

代表的な菌状息肉症の臨床症状は、境界明瞭な均一の色調を呈する紅斑が、自覚症状と関係ないところに生じていることが特徴であるため、主訴のある部位以外も詳細な観察が必要である。特徴的な紅斑を呈していることは病理組織で確認できる。T 細胞は表皮向性があるため、表皮細胞に海綿状態がほとんどなくても、表皮細胞間に浸潤して微小膿瘍を起こす。真皮の細胞浸潤の強いところは表皮の変化があるところに限局しているため、このような臨床症状を呈している。

HTLV (ヒト T 細胞白血病ウイルス) による皮膚 T 細胞リンパ腫については、皮疹が紅斑だけでなく、結節を同時に認めるなど、菌状息肉症に比して皮疹の多様性がある。血液検査と病理組織検査、T 細胞レセプター再構成の確認が重要で、特に T 細胞レセプター再構成については、十分な組織採取が必須である。

6. 膠原病の紅斑

代表的な紅斑は環状紅斑で、抗 SS-A 抗体陽性の皮膚エリテマトーデスやシェーグレン症候群などでみられ、浸潤を触れ、遠心性に拡大するのが特徴的である。日光過敏と関連のある蝶形紅斑は、全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎でみられるが、皮膚筋炎の場合に、紅斑が鼻唇溝を超えて脂漏性皮膚炎のように見えることが多い。内眼角の紅斑も皮膚筋炎に特徴的である。指の鱗屑を伴う紅斑は、関節部であるといわゆるゴットロン徴候、関節のあいだであると凍瘡様で、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群でみられることが多い。爪囲紅斑もいずれの膠原病でも認め、通常は手湿疹との鑑別として意義がある。

7. 内臓疾患に伴う紅斑

悪性腫瘍との関連は、特徴的な皮疹を呈する匍行状花環状紅斑や、TiF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎でみられるような上背部のショールサインなどがある。

紅皮症を呈している場合にも内臓悪性腫瘍を伴っていることがあり、手掌や足底の過角化や高好酸球血症を伴う場合には、全身検索が必要である。高グルカゴン血症や糖尿病、低栄養状態に伴う壊死性遊走性紅斑は、肛門周囲や陰部、間擦部、口囲などに紅斑を生じ、びらんとなることも多く、栄養状態や血清亜鉛などを測定することが有用である。

糖尿病では膠原線維の生成異常をきたすため、汎発性環状肉芽腫や反応性穿孔性膠原症などを呈することがあり、皮膚生検で診断できる。

アルコールの長期摂取やC型肝炎などでみられる晩発性皮膚ポルフィリン症は、前腕など露光部に小水疱、びらんを伴う紅斑がみられる⁵⁾。

おわりに

皮疹をきっかけに内臓疾患が確認されることは日常診療でよくある。皮膚症状は非侵襲性に観察

しやすいため、皮疹を理解し、患者に何が起きているのかを見極めることが、疾患の診断において重要である。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 大塚藤男ほか：皮膚科学第10版．金芳堂，京都．2016；p86-87.
- 2) 玉置邦彦ほか：最新皮膚科学大系第4巻．紅斑・滲出性紅斑 紫斑 脈管系の疾患．中山書店，東京．2003；p1-10.
- 3) 光谷純郁ほか：多形紅斑．日皮会誌 2007；**117**：1279-1285.
- 4) 中村晃一郎：結節性紅斑と鑑別となる皮膚疾患．日皮会誌 2007；**110**：1287-1294.
- 5) 玉置邦彦ほか：最新皮膚科学大系第18巻．全身疾患と皮膚病変．中山書店，東京．2002；p2-88.

グラフ

ECG の読み方

(1) 自動診断の利点と欠点, および予後の推定

渡邊 英一*

内容紹介

心電図検査(ECG)は, 安全かつ簡便で, 短時間で行える, すぐに結果が得られる, くり返し行える, 情報量が多いなど, 数多くの利点があり, さまざまな臨床の場で用いられている。

心電図記録後に表示される自動診断は, 循環器を専門としない医療従事者にとっては頼もしい助っ人である。しかし, 自動診断は完璧ではなく, ときに不適切な判断を下すおそれもある。また, 循環器を専門としない医療従事者は, 自動診断が何を意味しており, その診断結果から次に何をすべきか, 悩むことも多いのではないだろうか。

そこで本シリーズでは, 健診や日常臨床でしばしば遭遇し, その判断に迷う心電図について述べる。初回の本稿では, 心電図自動診断の利点や欠点, 心電図による予後推定の可能性について述べる。

はじめに

心電計は, 心臓病の診断や治療に不可欠な検査機器である。非侵襲的, かつ, くり返し心電図を記録できることに加え, 自動診断機能によりすぐに結果が得られることから, 循環器科のみならず, 術前検査や健診などのさまざまな場面で用いられ

ている。現在, 12誘導心電図をはじめ, モニター心電図, ホルター心電図, 長時間イベント心電図, 着用型心電図など, 用途に応じて多種多様な心電計が使用されている。さらに最近では, 心房細動を検出できるアップルウォッチが「家庭用医療機器」として承認された。このように日常臨床に広く浸透している心電計であるが, その自動診断の精度は100%とは言えず, 循環器医のオーバーリードが必要となる場合がある。

そこで, 心電図自動診断の正確性, 信頼性, 臨床的有用性を高めることを目的に, 2015年に「心電図自動診断を考える会」(代表: 日本医科大学名誉教授・加藤貴雄先生)が設立された。以降, 同会は心電図自動診断の現状とその問題について検討を続けている^{1)~3)}。今回, 同会で検討された内容を含め, 心電図自動診断の利点や欠点について述べる。

I. 心電図自動診断の歴史と不適切診断

今日, 至極当然のごとく使用されている心電図自動診断は, 約60年前に米国で研究が開始された。その後, 本邦においても研究が重ねられ, 産学共同研究を通して, 実用化に至った。数多の研究の中でも, 安井・岡島らを中心とする名古屋大学グループの貢献が大きかった¹⁾。年月を経て, 現在の自動診断精度は, フクダ電子によると健診では95%, 臨床では約80%とされ, 正常範囲の診断は確定的とも言えるレベルになっている⁴⁾。

心電図自動診断のシステムについて, 簡単に説

— Key words —

期外収縮, 心房細動, 心筋梗塞, ペーシングスパイク, 人工知能

* Eiichi Watanabe : 藤田医科大学ばんだね病院循環器内科

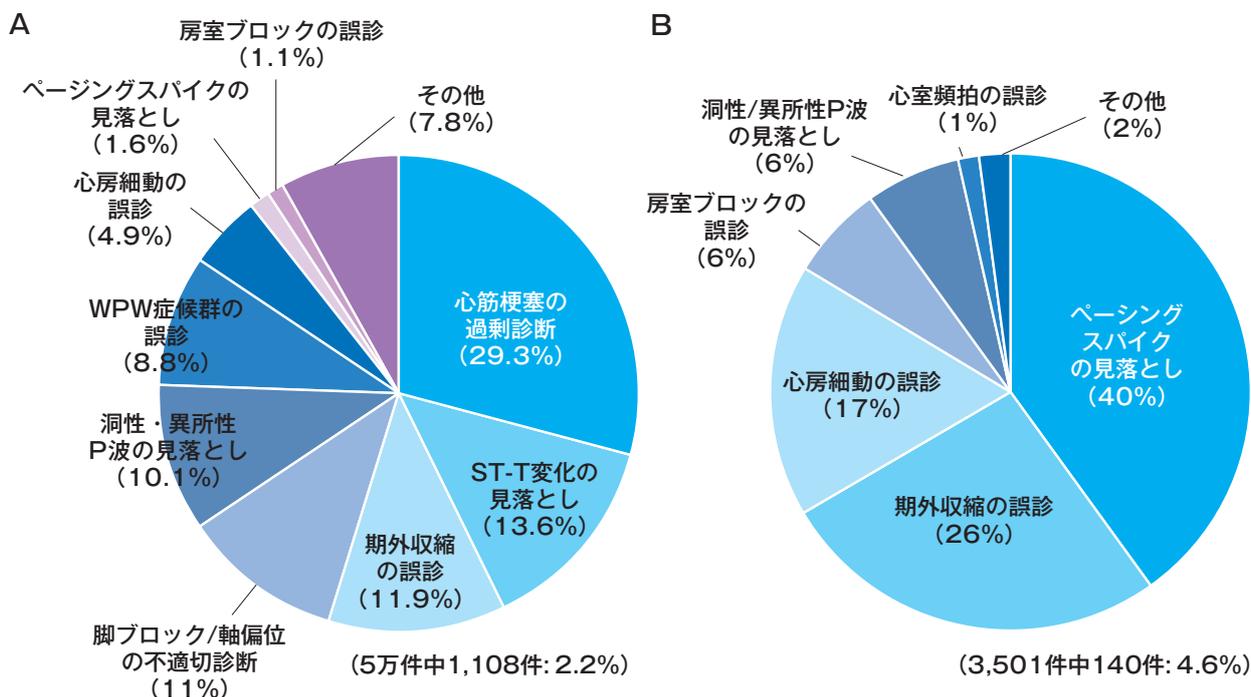


図1 心電図自動診断における不適切診断の統計

A：健診例における不適切診断心電図の内訳。「心電図自動診断を考える会」において収集された20～50代の一般企業社員5万例の結果

B：市立秋田総合病院の自動診断解析結果。2015年の3カ月間の結果。健診例(A)の約2倍に当たる4.6%に不適切診断が認められた。主に調律判読に注目して解析された。診断精度は有病率(検査前確率)によって異なるため、健診と病院の別集団を示した。

(A：文献3より引用，B：文献10より引用)

明する。心電計にはコンピュータが内蔵されており、心電図記録が終了すると、ただちに自動診断を行う。たとえばフクダ電子の12誘導心電図の場合、8誘導の心電図波形(サンプリング周波数500Hz、最小分解能488 μ V、10秒間)を数値化し、ノイズやドリフトを補正した上で波形計測し、メーカー独自のアルゴリズムを用いて診断を下す。

しかしながら、P波やR波の波高が低い場合や、筋電図や交流障害などのノイズが混入した場合などは波形認識がうまく成されず、診断精度が低下する。そのため、循環器を専門としない医療従事者は、自動診断の限界として、不適切な自動診断が成される頻度やパターンを把握しておくことが重要である^{2,5)}。

図1に、「心電図自動診断を考える会」において収集された、一般企業の社員健診5万例の結果(A)と、一般病院で集計された不適切な自動診断

解析結果(B)を示す。

一般企業の社員健診(図1A)における不適切所見は、心筋梗塞の過剰診断(29.3%)、ST-T変化の見落とし(13.6%)の順で頻度が高かった。これは、それぞれ胸部誘導のR波高が低いこと、S波の終点あるいはT波の始点の同定が困難なことが原因であると思われる。さらに、normal variantであるIII誘導やaVF誘導のQ波を認識して、下壁梗塞と診断していたものもあろう。

一方、一般病院(図1B)においてもっとも頻度の高い不適切所見は、ペーシングスパイクの見落としとしてであった(40%)。これは一般企業の社員健診とは異なり、ペースメーカ植込み患者の心電図検査が多かったためと考えられる。なお、期外収縮の誤診、心房細動の誤診、洞性/異所性P波の見落としについては、両者共に頻度が高かった。図2に、不適切所見の具体例を示す。

II. 心電図自動診断で使用される用語の整理

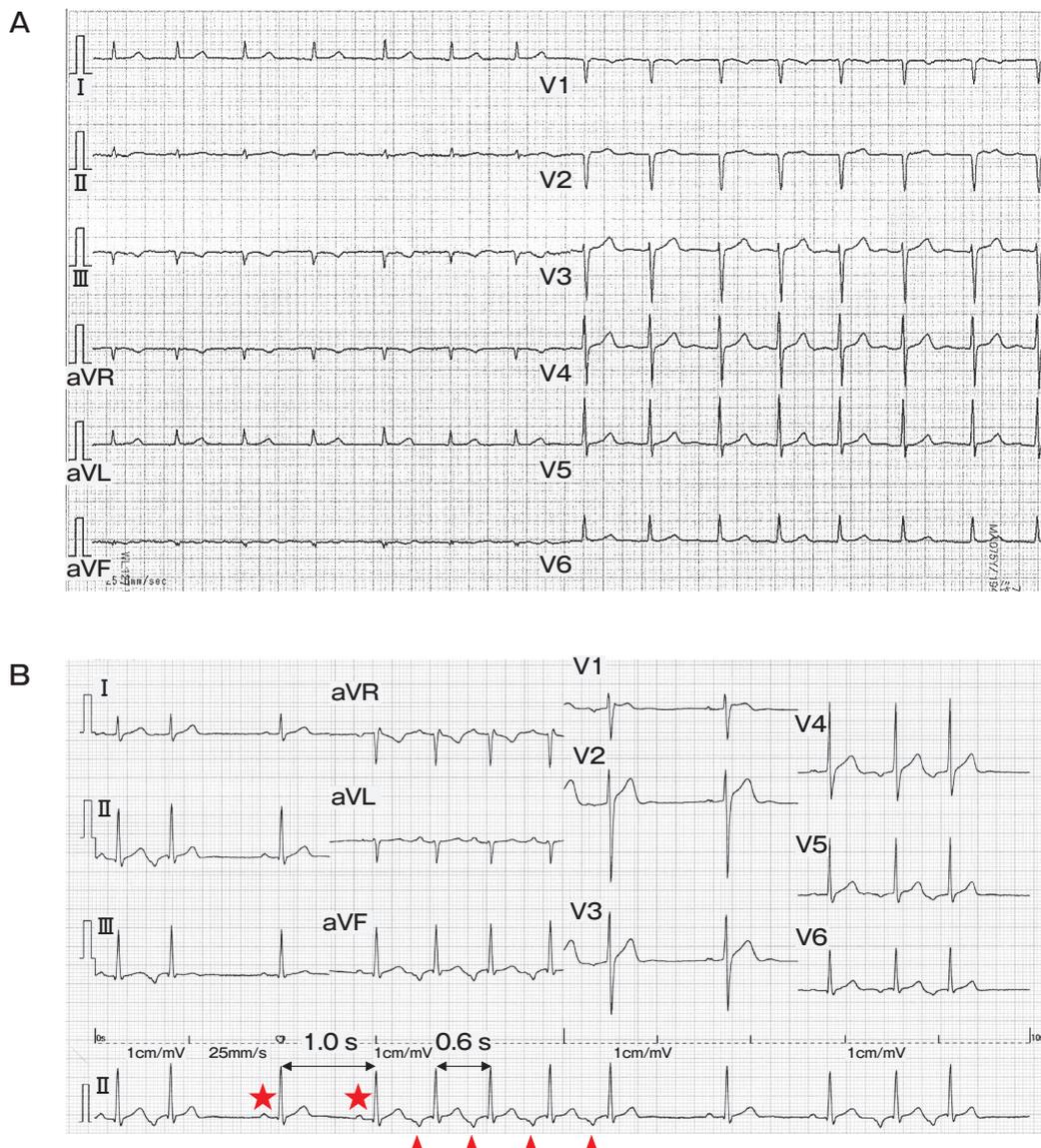
従来、心電図自動診断に使用されていた用語には、「所見名」と「診断名」が混在しており(例: PR 延長は所見名, 第 1 度房室ブロックは診断名), これが循環器を専門としない医療従事者を混乱させてきたことは否めない。

そこで、「心電図自動診断を考える会」では、心電図自動診断に示される用語について討議し、コンセンサスステートメントを発表した⁵⁾。これまで、心電計メーカーごとにさまざまな用語が使用されていたため、同一所見であっても表記の異なる

場合が多かった。例として、PR 間隔、PQ 間隔、PR 時間、PQ 時間などがあげられるが、本ステートメントでは、これらを「PR 間隔」に統一するよう示した。さらに、推奨用語と非推奨用語を定めると共に、新たな所見名や診断名を導入した(例: 早期再分極、J 波、促進心室固有調律など)。詳細は、文献 5 を参照されたい。

III. 心電図による予後の推定

本邦では、学校検診、職場検診、市民健診などの健康診断がいたるところで実施され、心電図検査が行われる機会が多い。このように、健常と思



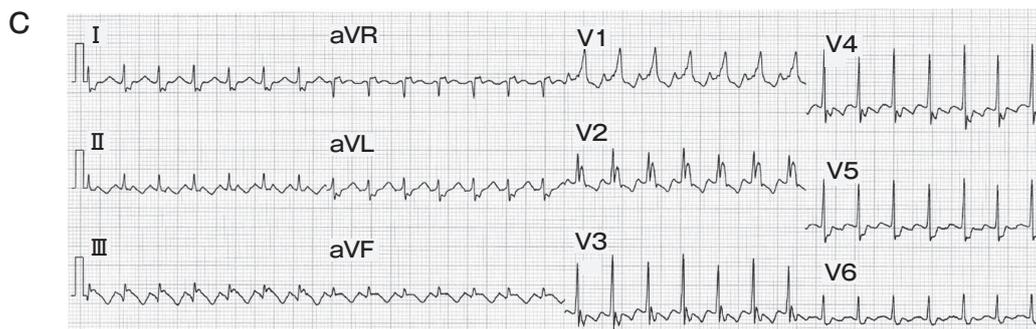


図2 心電図自動診断における不適切診断

A：心房細動＋前壁中隔梗塞。70歳男性。細動波の電位が低く，RR間隔に大きな差がないため，自動診断は洞調律と判断した。前壁中隔梗塞の疑いも記載されていた。このような場合，自覚症状と心不全の有無を確認する。さらに専門医を受診させ，塞栓症予防やアブレーションを含めた治療方針を決定するのが望ましい。

B：洞調律と心房頻拍。心電図下段の★は洞調律P波で，▲のP波極性は，II，III，aVFで陰性であることより，冠静脈洞起源と思われる。また，洞調律時のRR間隔(1.0秒)は心房頻拍(0.6秒)の約2倍であることより，自動診断は洞房ブロックと判読したと考えられる。自覚症状を確認し，専門医の受診前に，ホルター心電図で心房頻拍の発生頻度や総心拍数を確認するとよい。

C：心房粗動。QRS幅が広く，RR間隔が一定であること，頻脈(164/分)であることより，自動診断は心室頻拍と判読したと考えられる。II，III，aVFには粗動波がみられており，2：1の伝導比である。紹介で，発作性心房細動に対してシベンゾリンを投与されて以降，頻脈と動悸が増悪した。Ic群薬による副作用であり，心房細動と心房粗動に対してカテーテルアブレーションを行った。

(自験例)

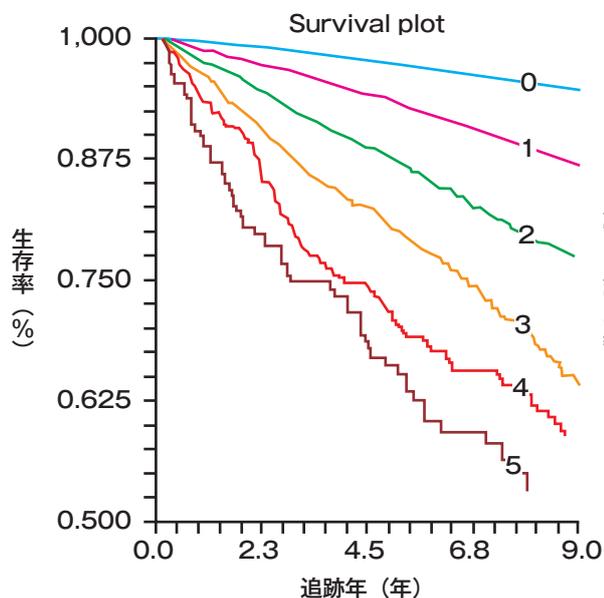


図3 心電図所見と予後推定

29,320例の退役軍人を平均7.5年間追跡した。Cox解析の結果，予後予測の独立因子として，左室肥大(2.4)，右室肥大(2.8)，完全右脚ブロック(1.3)，完全左脚ブロック(2.5)，心室内伝導障害(1.8)，Q波(2.0)，ST低下(1.9)，心房細動(1.4)，左房負荷(2.0)，右軸偏位(1.8)，左軸偏位(1.3)，QTc間隔>450ms(1.9)が明らかになった。異常の所見の総数(図中の0～5)により，予後が推定できる。()内はハザード比

(文献7より引用)

われる者を対象として心電図検査を定期的に行っている国は，世界を見てもごく少数である。

米国予防医学作業部会は，心血管疾患リスクの低い者には心電図検査を実施しないことを推奨している⁶⁾。これは，心電図検査による疾患の早期発見が予後改善に結びつくというエビデンスが少

ないこと，心電図異常に対して追加検査を行うことによる医療コストの増加，侵襲的検査を行った場合に生じる合併症のリスクを総合的に評価した結果である。

低いコストパフォーマンスと少ないエビデンスの中でも，本邦では健診における心電図検査を実

施し続けると思われるが、それでも得られる利点とは何であろうか。ひとつは、予後改善につながると思われる疾患を検出することであろう(例：心房細動，左脚ブロック，重度の左室肥大，先天性 QT 延長症候群，突然死の家族歴のあるブルガダ症候群など)。もうひとつには，生命予後の推定があげられる。心電図異常所見は，一つひとつを見ると予後への影響は小さいかもしれないが，複数を有すると予後不良となることが示されており，そのような場合に追加検査を促す機会が得られることは利点と考えられる(図 3)⁷⁾。最近では，大量の心電図データを収集し，そこに機械学習を応用して，心房細動や脳梗塞の発生，さらに総死亡の予測など，多くの研究が成されている^{8,9)}。本邦の大量の心電図検診データは，将来さまざまな研究に応用できる可能性がある。

おわりに

先人たちの努力により，心電図自動診断はこの 60 年で長足の進歩を遂げたが，未だ完成の域には達していない。各心電計メーカーは自動診断技術について改良し続けるであろうが，従来の方法では，もはや限界のように思われる。今後は，データベースとなる心電図を可能な限り多く収集して，人工知能の技術を取り入れた次世代型自動診断技術の開発が望まれる。

次回以降の「グラフ ECG の読み方」では，健診や日常臨床でしばしば遭遇する心電図を例にあげ，いかに対処すべきかを述べていきたい。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 加藤貴雄ほか：心電図自動診断の精度評価ならびに有用性向上へのアプローチ 第 1 報：心電図自動診断に用いられる診断名・所見名の検討．心電図 2019；**39**：69-84.
- 2) 加藤貴雄ほか：心電図自動診断の精度評価ならびに有用性向上へのアプローチ 第 2 報：汎用心電計による自動診断精度の現状と問題点．心電図 2019；**40**：263-271.
- 3) 加藤貴雄ほか：汎用心電計による心房細動関連不適切診断の現状と問題点．心電図 2021；**41**：5-13.
- 4) フクダ電子ホームページ：心電計物語 - 熱き憶い出 - . https://www.fukuda.co.jp/company/about/history_e10.html
- 5) 平岡昌和：心電図自動診断の限界．心電図 2015；**35**：149-155.
- 6) Curry SJ, et al ; U.S. Preventive Services Task Force : Screening for cardiovascular disease risk with electrocardiography : recommendation statement. JAMA 2018 ; **319** : 2308-2314.
- 7) Tan SY, et al : A simplified clinical electrocardiogram score for the prediction of cardiovascular mortality. Clin Cardiol 2009 ; **32** : 82-86.
- 8) Raghunath S, et al : Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. Nat Med 2020 ; **26** : 886-891.
- 9) Raghunath S, et al : Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation From the 12-Lead Electrocardiogram and Help Identify Those at Risk of AF-Related Stroke. Circulation 2021 ; **143** : 1287-1298.
- 10) 小野園美ほか：生理検査システムを導入して一心電計による自動解析結果の現状と対応一. 第 39 回秋田県医学検査学会 2015 ; 46.

オピニオン

新型コロナウイルスワクチン開発は新しい物語となるか

直江 知樹*

はじめに

本原稿を4月中旬に書いているが、本邦の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)ワクチンの接種が、海外と比べて著しく遅いことがニュースで大きく報じられている。一方、人口100人当たり114回のワクチン接種を行ったイスラエルでは、新規感染者数が激減したというから希望も見えてきた。同時に、変異株と免疫回避が新たな懸念ともなっている。

本稿では、本邦のニュースでは取り上げられることのない、COVID-19ワクチン開発の背景に焦点を当ててみたい。

I. mRNA ワクチンはベンチャーによって先駆けられた

2020年12月に、ファイザー/ビオンテックとモデルナのmRNAワクチンの第Ⅲ相試験成績が、N Engl J Med 電子版に相次いで掲載された。私は、その優れた発症予防効果だけでなく、開発の迅速さに大いに驚いた。

たとえばモデルナ社のケースでは、SARS-CoV-2 ゲノムシーケンスが中国から公開された翌朝(2020年1月13日)に、スパイク(S)タンパク質ワクチン構造(後述するが、人工的に変異さ

せたもの)を決定し、25日後には動物実験を開始。3月、5月、7月にはそれぞれ、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験を開始している¹⁾。1年も待たずしてワクチンが成功するとは、誰が予想できただろうか。

ビオンテックやモデルナという聞き慣れないメーカーが一番乗りであったことにも驚かれたのではないだろうか。ビオンテック社は、Uğur Şahin とその妻 Özlem Türeci (図1)によって、2008年にドイツ・マインツに創業されたバイオベンチャーである。夫婦はいずれもトルコ系であるが、いまやドイツビジネス界のスターという点でも注目された。Sahin はもともと血液内科医であり、私の古くからの知人であるザールラント大学(当時)の Michael Pfreundschuh のポストドクでもあった。創業後は個別化がん免疫療法の開発に力を入れており、mRNA ワクチンに関する多くの特許を有している。しかし後述するように、SARS-CoV-2 に関するノウハウを得たのは、ファイザーとの共同研究によるものであろう。

一方、モデルナ社のルーツは、2010年、ハーバード大学の Derrick J. Rossi らによる大学発ベンチャーである。Rossi は再生医療や幹細胞医療を手がける中で、mRNA を用いた分化に関する特許も数多く出している。2018年に Rossi は、ニューヨークのバイオベンチャーへ移籍し、新生モデルナ社はベンチャーキャピタルから多額の投資を得て、mRNA 医薬品開発会社として生まれ変わっている。

* 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



図1 「Science」Vol 370, Issue 6523 (2020年12月18日号)と「TIME」(2021年1月18日・1月25日号)の表紙

(筆者提供)

さて、両者の mRNA ワクチン技術は大いに評価され、Science 誌の“Breakthrough of the year 2020”に選ばれた(図1)。両者のワクチンを調べてみると共通点が多い。たとえば、mRNA に修飾核酸・シュドウリジンを使っている点、S タンパク質に人工的変異を入れている点などである。これら開発のキーとなった技術は、いつ誰が開発したのか、簡単にレビューしてみよう。

II. mRNA ワクチンの 開発キーポイント：ψウリジン

生体の遺伝情報は、「DNA → (転写) → mRNA → (翻訳) → タンパク質」の順に伝達されるというセントラルドグマを考えれば、mRNA はワクチンとしてだけでなく、たとえば欠損する特定のタンパク質を補充するなどの医薬品となるのではないかというアイデアは目新しいものではない。ワクチンとして利用する場合、従来のようなウイルスの増殖・精製・不活化といった時間と労力のかかる工程が不要になるばかりか、変異ウイルスにも迅速に対応できることがメリットとなる。ウイルスベクターや DNA を用いる方法に比べると、宿主ゲノムに入り込む危険性が少なく、安全であるとも考えられている。

しかし外来性の mRNA は、そのままではきわめて不安定であり、治療レベルのタンパク質発現が得られるのは難しいとされてきた。また、mRNA は生体に自然免疫反応を惹起することも大きなハードルである。そのため、mRNA を分解から守り、標的細胞内へ届けるための DDS (drug delivery system)、高い翻訳効率をもつ mRNA 5' Cap 構造付加、アミノ酸コドンの最適化、そして自然免疫反応を制御する修飾核酸など、実に多くの技術開発が必要とされている¹⁾。

では、上記技術に寄与した研究者の中でも、筆頭にあげるべきは誰であろうか。米国アレルギー感染症研究所 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases : NIAID) 所長の Anthony Fauci は、COVID-19 ワクチンに関する論説で、ペンシルベニア大学の Drew Weissman と Katalin Kariko の名前をあげている²⁾。2008年に彼らは、RNA 中のウリジンをシュド(ψ)ウリジン(図2)に変換することで、自然免疫反応を抑制できることを見出している³⁾。論文共著者には、自然免疫の権威である大阪大学の審良静男らの名前もある。この仕事は、その後の RNA 創薬にとってブレイクスルーとなる研究で、ファイザー/ビオンテックおよびモデルナにもライセンス供与され

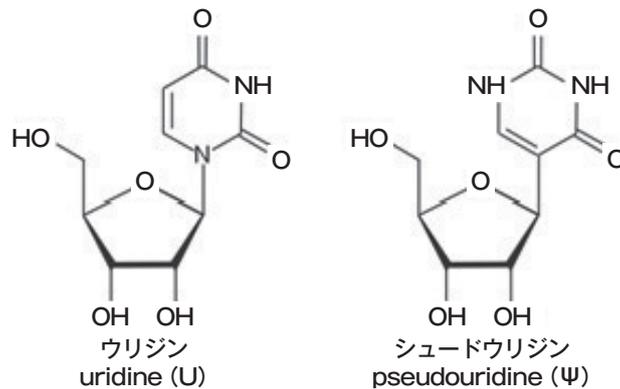


図2 ウリジンとシュードウリジンの構造

ている。

話は逸れるが、 Ψ ウリジン変換を調節することで抑制性 T 細胞を誘導し、抗原特異的な免疫を抑制するワクチンも報告されており、こちらも大変興味深い。いずれにせよ、mRNA ワクチンが成功した現在、多くのバイオ医薬品メーカーが、mRNA 医薬品創製に向けて、しのぎを削っていることは間違いなさそうである。

Ⅲ. SARS-Cov2 スパイクタンパク質に入れられたプロリントリック

SARS-Cov2 が細胞に感染するときには、ウイルス粒子表面の S タンパク質(三量体)が細胞表面の受容体(ACE2)に結合するため、S タンパク質を免疫原として、この結合を阻止する(すなわち中和活性のある)抗体を作り出すことを目的に、ワクチン開発が行われている。しかし、話は単純ではない。S タンパク質は、ACE2 と結合前(Prefusion)と結合後(Postfusion)では、その 3D 構造が大きく異なるのである(図 3)⁴⁾。中和活性の抗体を作るためには、Prefusion 型 S タンパク質の免疫が必要で、どのように 3D 構造を安定化するのが課題となる。

一方、Postfusion 型に対する抗体は、中和活性を示さないばかりか、抗体依存的エンハンスメント(ADE)を惹起する危険性も考えられる。ADE のメカニズムについては最近、抗体の Fc 領域と免疫系細胞の Fc 受容体(特に CD32B)の関与も指

摘されているが¹⁾、そのメカニズムについては十分明らかにはされていない。ワクチン開発が失敗する原因のひとつと言われている。

話は古くなるが、respiratory syncytial virus (RSV)が見出された 10 年後の 1960 年代に、RSV ワクチンの臨床開発が行われた。しかし抗体が誘導されても、接種後の RSV 感染を防げないどころか、病態の悪化や死亡例もあったようである。NIAID の Barney Graham と、ポスドクであった Jason McLellan (現・テキサス大学)らは、失敗した原因をウイルスエンベロープタンパク質 F の 3D 構造に求めた(エンベロープタンパク質 G が誘導する過剰な 2 型免疫応答との説も有力である)。彼らは、F タンパク質がウイルス不活化に用いたホルマリリンによって Postfusion 型になること、アミノ酸を置換して立体構造の安定化が保てることを報告した。ちなみに RSV ワクチン開発は未だ成功はしていない。この研究のあと、SARS や MERS コロナウイルスでは、S タンパク質のループ構造部位に 2 個のプロリン置換を行うと、Prefusion 型の 3D 構造を安定させることができるという重要な発見を行っている⁵⁾。

彼らの特許出願を調べると、RSV の F タンパク質構造安定化特許が 2011 年、SARS コロナウイルスと MERS コロナウイルスの S タンパク質へのプロリン置換特許が 2016 年に提出されている。もしも SARS や MERS の出現と、彼らの研究がなかったら、今回のワクチンはまだまだ先の

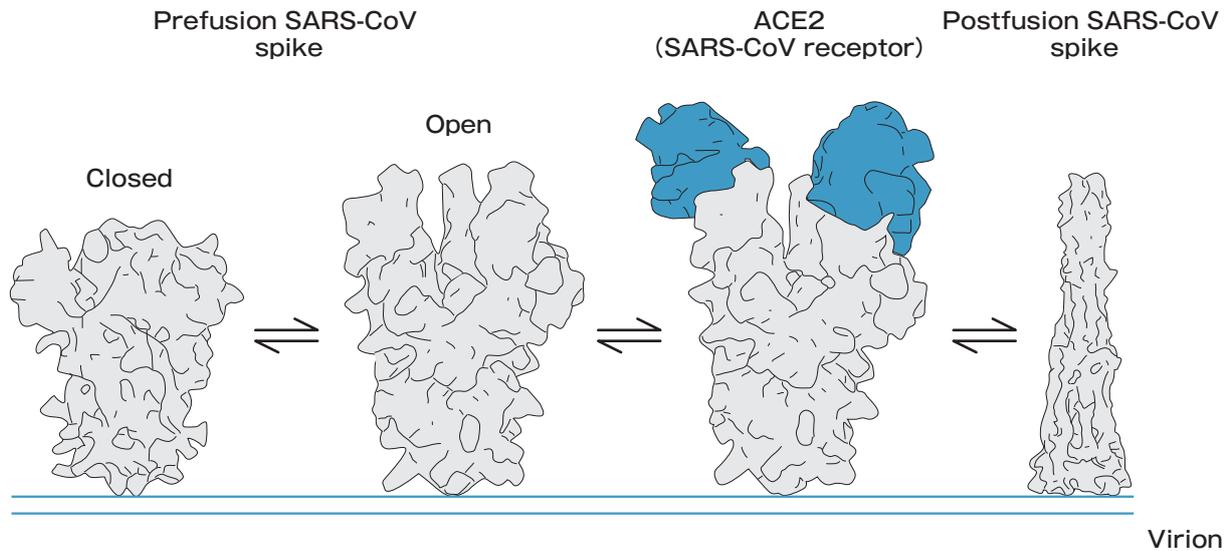


図3 Sタンパク質 Prefusion 型と Postfusion 型

SARS-CoV-2の細胞への侵入は、Sタンパク質(Prefusion型)が細胞側のACE2受容体(ブルー)と結合することによって開始され、結合後にダイナミックな構造変化が起きて、Postfusion型へと変化する。

(文献4より引用改変)

ことであつたに違いない。ちなみに、このプロリン置換技術は、モデルナ、ファイザー、ジョンソン&ジョンソンなどの企業も利用している。

おわりに

NIAID所長のAnthony FauciがScience誌に寄せた論説で、「COVID-19ワクチンの非常に有効なワクチンが開発されたスピードと効率、そして何百万人もの命を救えるという可能性は、COVID-19の数十年前から脚光を浴びていない基礎科学、前臨床、臨床科学を含む、並外れた学際的な取り組みによるものです。COVID-19パンデミック物語が書かれるときには、米国が行った持続的かつ頑健な研究事業の価値を再認識するためにも、この歴史を忘れないことが重要です」と述べている²⁾。

さて気になるのは、本邦のCOVID-19ワクチン開発である。アンジェスや第一三共が臨床開発を進めているものの、周回遅れはいかんともしがたい状況である。パンデミックへの関心の薄さ、基礎研究への少ない投資、学際的な取り組みへの壁、

臨床開発の難しさなど、開発の障壁となる理由はいくらでも見出すことができよう。また、ボストンなどのバイオテッククラスターでは、強力なリーダーや頭脳が集積し、イノベーションを起こすだけの資金を集めているが、これらが乏しいのも事実であろう。しかし国際情勢が変化中、海外のワクチンを待っているだけでよいものだろうか。国民的な議論が巻き上がることを期待すると共に、基礎研究の重要性を訴えていく必要があるのではなかろうか。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Krammer F : SARS-CoV-2 vaccine in development. Nature 2020 ; **586** : 516-527.
- 2) Fauci AS : The story behind COVID-19 vaccine. Science 2021 ; **372** : 109.
- 3) Kariko K, et al : Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. Mol Ther 2008 ; **16** : 1833-1840.

4) Ismail AF, et al : SARS-CoV-2 spike behavior in situ: a Cryo-EM images for a better understanding of the COVID-19 pandemic. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020 ; **5** : 252-253.

5) Pallesen J, et al : Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *PNAS* 2017 ; **114** : E7348-E7357.

オピニオン

がんゲノム医療の現状と課題

安藤 雄一*

「がんゲノム医療」という言葉をよく耳にするようになった。本邦におけるがんゲノム医療は、2018年2月のがんゲノム医療中核拠点病院の指定と、それに続く連携病院と拠点病院の整備によって、その基盤が構築された。そして2019年6月に、がん遺伝子パネル検査(以下、パネル検査と略す)が保険収載され、いよいよ具体的に動き始めたと言える。

2020年4月現在、パネル検査を保険診療として実施している医療施設は、12のがんゲノム医療中核拠点病院、33の拠点病院、161の連携病院に限られている。愛知県内では、名古屋大学医学部附属病院が中核拠点病院、愛知県がんセンター病院が拠点病院の指定を受けており、県内の国指定のがん診療連携拠点病院の多くが連携病院である。

パネル検査の保険適用は、標準治療が終了しているか、終了することが予想され、検査結果が判明したあとに、治験や臨床試験を含めたがん治療を受けられる程度に良好な状態の患者である。

パネル検査の実際は、適切なインフォームドコンセントの後、まず対象患者の検体(腫瘍組織と血液の両方、または腫瘍組織のみ)が医療施設から外部の検査施設に送られる。そして、次世代シーケンサーで解析されたゲノム情報は、がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に送られる。すなわち、解析結果は一般の外注検査のように、医療施設には直接返却されない。

C-CATでは、医療施設から並行して送られる

患者の臨床情報を用いて、解析結果に臨床的な意義づけが行われ、C-CAT調査結果として、各中核拠点病院あるいは拠点病院に設置されているエキスパートパネルに返却される。エキスパートパネルは、腫瘍内科医、遺伝医学や病理学の医師、分子遺伝学の専門家、遺伝カウンセリング技術を有する者などで構成され、C-CATから返却される結果をもとに、患者の治療方針について報告書を作成する役割をもつ。連携病院は、それぞれ紐づいている中核拠点病院または拠点病院のエキスパートパネルに報告書の作成を依頼する。

最後に、エキスパートパネルの報告書をもとに、患者が担当医から説明を受けてパネル検査は完了する。パネル検査では、ときに遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)やリンチ症候群などの遺伝性腫瘍(遺伝性腫瘍症候群)の可能性が判明することがある。そのような場合には、遺伝カウンセリングを含めた適切な対応が必要になる。がんゲノム医療の実践には、腫瘍内科学や分子生物学に加えて、今後は臨床遺伝学の専門性も求められる。

このように、実施できる施設は限られているとはいえ、パネル検査はすでに日常診療の一部であり、今後一層重要な役割を担うであろう。一方、現在のパネル検査には多くの課題もある。まず、検査後に何らかの治療選択肢が提示される患者はほんの1割程度に留まり、大半の患者にとっては役立たないのである。提示される選択肢は、治験や臨床試験に登録しなければ実施できないか、既承認であっても保険適用外の薬剤を使用する治療ばかりであり、実際に治療にたどり着くまでのハードルも高い。パネル検査をオーダーしてから

* Yuichi Ando : 名古屋大学医学部附属病院化学療法部

患者に結果が説明されるまでにおよそ1カ月半はかかるため、病状の進行によっては、治験や臨床試験の適格基準を満たさないこともある。さらにパネル検査は、標準治療が終了しているか、終了することが予想される患者が対象であることを考えれば当然ではあるが、提示される治療は、効果や安全性がまだ十分には検証されていないものばかりである。

EBM (evidence-based medicine) を叩き込まれた臨床医にとっては違和感があるが、疾患の病態と分子生物学的な合理性、薬物の作用機序等を考慮しながら、乏しいエビデンスの中で治療方針を選択せざるを得ない。このような現状を考えると、現在のがんゲノム医療のもっとも重要な課題は、

多くの患者にとってパネル検査がその後の治療につながらないこと、つまりその出口戦略であることは明らかである。現在のがんゲノム医療では、研究的側面の強いパネル検査を日常診療の中で行い、その結果に基づいて研究的な治療を実施せざるを得ない。がんゲノム医療が、患者にとって真に実効性のある医療であるためには、新規薬剤の開発はもとより、日常診療と研究を峻別しつつも、治療選択においては臨機応変に柔軟な対応ができる新たな仕組みも必要であろう。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

オピニオン

角膜移植術進化論

平野 耕 治*

角膜は、眼球のもっとも前方に位置する透明でドーム型の形状の組織であり、上皮、ボウマン層、実質、デスメ膜、内皮の5層で形成されている。強膜と共に、眼球の外壁を成して眼内組織を防護する(防禦)、眼内に光を入れる(透光)、強い凸レンズである(屈折)という3つの機能をもつ。

角膜移植は、疾患によりこれらの機能が障害された場合の治療手段で、2つの目的で行われている。ひとつは「光学的角膜移植」で、外傷や感染性角膜疾患による角膜混濁や、角膜が変形して網膜に像を結ばない状況に対して、視機能の改善目的で行われる。もうひとつは「治療的角膜移植」で、角膜潰瘍の穿孔や、角膜輪部不全など、現在進行中の前眼部疾患の病勢を抑えるために行う。

角膜移植のアイデアは、紀元前2000年頃のエジプト文書にも記載があるが、具体的な術式の記録は、1789年にフランスのPellier de Quencyが、ガラス製の人工角膜を縫着する手術手技を報告したのが最初である。Luis Pastuerが細菌学の基礎を築く100年も前のことで、同じ年にはフランス大革命が起きている。この手技がアイデアだけで、実際には執刀されていなかったのが幸いなことである。

1905年12月7日にチェコのオロモウツで、Eduard Konrad Zirmが、化学眼火傷により両眼の視機能を失っていた45歳の男性に、外傷による強膜穿孔で失明していた11歳の少年の角膜を移植し、これが世界で初めての、ヒトからヒトへ

の全層角膜移植術の成功例となった。その後、ロシアのVladimir Filatovが、屍体眼からの角膜移植を考案・実践し、現在に至る角膜移植術の方法論を確立している。

本邦では1957年(昭和32年)に、岩手医科大学の今泉亀徹が、屍体角膜での全層角膜移植術に成功しているが、これはフライングであった。「屍体損壊」に問われることとなってしまったのである。この「盛岡事件」がきっかけとなり、1958年に「角膜移植に関する法律」が施行され、これを受けて全国にアイバンクが設立されてきた。現在は54のアイバンクで、ドナーからの角膜の提供を受け、角膜移植を実践する医療機関に公平に斡旋し、そしてドナー登録者を募るという役割を担って活動している。

Zirmの時代から100年以上を経て、現在は全層での角膜移植だけでなく、角膜の傷んだ部分だけを選択的に補填するパーツ移植が行われるようになった。この流れの中で、培養上皮の移植による眼表面の再建や、培養内皮細胞の移植など再生医学の適用が進められているが、2021年現在、主に治療的角膜移植に用いられている段階であり、光学的角膜移植術には、角膜実質やデスメ膜を含んだ組織の移植が必要であるため、現時点ではドナーからの角膜の提供が不可欠である。

残念ながら角膜は、法律上はあくまで「組織」ではなく「臓器」であるため、眼球摘出を行うのは、医師に限られる。これが、年間の角膜移植を必要とする推定患者数約5,000に対して、国内のアイバンクからの提供角膜数が約1,000に留まっている要因のひとつと考えられ、米国のように、非医

* Koji Hirano : 藤田医科大学ばんだね病院眼科

師による眼球摘出が容認される法環境の整備，あるいは再生医学の発展が望まれるところである。

ところで，角膜移植術で用いられるトレパンという器具で組織を打ち抜く手技(trephination)を考案したのが，英国の Erasmus Darwin (1731～1802年)である。彼の孫である Charles は，「進化論」で有名なチャールズ・ダーウィンその人である。実は Erasmus 自身も進化論のアイデアをもっていたとのことだが，医師，博物学者，詩人，哲学者と，多才で多忙すぎたためか，そのアイデアを実証しての発表には至らなかったようである。そのため，医者には向いていなかった孫のほうが後

世に名を残すこととなった。

なお，“Pellic de Quency”など，カタカナではどのように記載すればよいのかわからない名前があるため，本稿では欧米人の名前についてはアルファベットで記させていただいた。ちなみにチェコの現地では，“Eduard Konrad Zirm”は，“エドゥアウルド コンラウルド ツィルム”みたいな発音をされていた。

利益相反

本論文に関して，筆者が開示すべき利益相反はない。

オピニオン

我が国の新型コロナウイルス感染症の入院患者数は 欧米に比べて非常に多い

石川 薫*

はじめに

本原稿は、英国変異株による第4波の真っ只中である5月の大型連休中に書いているが、大阪府、兵庫県などで新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者数の急増から病床が逼迫し、「医療崩壊」がメディアなどで大きな話題になっている。一部のコメントーターからは、「本邦では病床数が充分なのに入院できない」のは「医療従事者の怠慢である」と匂わせるような発言まで飛び出している。これに対して医療サイドからは、「ベッドはあっても人がいない」、「日本は小規模の民間医療機関の占める割合が多く、かつ嚴重な感染防御を必要とする新型コロナの受け入れは経営的にも難しい」等の反論も行われている。

本稿では、病床の逼迫に関する議論の中でほとんど取り上げられることのない、欧米諸国に比べ非常に多い我が国のコロナ患者の入院数について紹介してみたい。なお、ここでいう入院数は重症患者のICU収容数や新規入院患者数ではなく、入院中である在院患者数を表している。

I. Our World in Data¹⁾より

COVID-19の入院患者数、重症のICU収容数に関する国際的なデータは、欧州と北米に限ってOur World in Dataにアップされている。表1は、

2021年4月21日時点での欧州、北米の31カ国と日本を比較したまとめである。我が国のCOVID-19感染者の入院患者数が感染者数に比べて非常に多いことが、表中の入院患者/新規感染者比からわかる(ブルガリアに続いて第2位の多さ)。蛇足になるが、我が国は入院患者数のほか、人口当たりの累積感染者数、死亡数はよい意味で、PCR検査数、ワクチン接種数は悪い意味で少なく、欧米31カ国を尻目に第1位である。また、高齢者人口、人口当たり病床数、平均寿命も第1位である。

英国、米国を例にとって時系列で見たCOVID-19の人口100万人当たりの新規感染者数、入院患者数の推移を我が国と比較して図1に示した。英米での入院患者数は時系列の中で新規感染者数を上回らないが、我が国では一貫して入院患者数が新規感染者数の約2倍である。

II. 我が国の入院患者数はなぜ多いのか

当初、COVID-19は感染症法の中の「指定感染症」に位置づけられ、感染陽性と診断された全例が保健所に届けられ、原則入院となった。しかし、感染の広がりからその都度、政令によって「入院勧告・措置の対象」は変更されてきた経緯がある。令和3年(2021年)2月の新型インフルエンザ等対策特別措置法等の一部改正によって、COVID-19は「指定感染症」から「新型インフルエンザ等感染症」に変更されたが、表2の令和2年(2020年)10月24日に示された「入院勧告・措置の対象」にいまも

* Kaoru Ishikawa: 後藤 - 太田 - 立岡法律事務所

2021年4月21日時点

表1 日本と欧州、北米の31カ国との入院患者数、ICU患者数などの比較

	人口	累積感染者数	人口100万対比累積感染者数	累積死亡数	人口100万対比累積死亡数	新規感染者数(1週間移動平均)	人工100万対比新規感染者数(1週間移動平均)	入院患者数	人口100万対比入院患者数	在院患者/新規感染者	うちICU患者数	人口100万対比ICU患者数	人口1千人当たりPCR検査数	人口1千人当たりワクチン接種人数	人口に占める65歳以上の割合	1人当たりGDP	人口1千人当たり病床数	平均寿命
Japan	126476458	547836	4332	9737	77	4365	35	11279	89	2.6	1230	10	83	1	27	39002	13	85
United States	331002947	31862094	96259	569637	1721	62962	190	39947	121	0.6	9910	30	1234	40	15	54225	3	79
Germany	83783945	3222888	38467	80938	966	19678	235				4970	59		22	21	45229	8	81
France	68147687	5436229	79771	102046	1497	32208	473	30954	454	1.0	5959	87		20	20	38606	6	83
United Kingdom	67886004	4411068	64978	127577	1879	2534	37	1892	28	0.7	276	4	2120	49	19	39753	3	81
Italy	60461828	3904899	64585	117997	1952	13672	226	25860	428	1.9	3076	51	924	19	23	35220	3	84
Poland	37846605	2718493	71829	63473	1677	13911	368	30706	811	2.2			355	19	17	27216	7	79
Canada	37742157	1155053	30604	23761	630	8593	228	4351	115	0.5	1325	35	802	26	17	44018	3	82
Romania	19237682	1037009	53905	26793	1393	2937	153				1436	75	373	15	18	23313	7	76
Netherlands	17134873	1451071	84685	17202	1004	8218	480	1792	105	0.2	822	48			19	48473	3	82
Belgium	11589616	960169	82847	23867	2059	3550	306	3078	266	0.9	935	81	1049	22	19	42659	6	82
Czechia	10708982	1609861	150328	28711	2681	2820	263	3967	370	1.4	867	81		16	19	32606	7	79
Portugal	10196707	832255	81620	16952	1662	485	48	397	39	0.8	110	11	987	20	22	27937	3	82
Sweden	10099270	924340	91525	13863	1373	5565	551	2144	212	0.4	409	40			20	46949	2	83
Hungary	9660350	757360	78399	25787	2669	3669	380	8097	838	2.2			489	35	19	26778	7	77
Austria	9006400	600089	66629	9997	1110	2269	252	1417	157	0.6	551	61	3286	21	19	45437	7	82
Israel	8655541	837492	96758	6346	733	129	15	270	31	2.1	99	11	1831	62	12	33132	3	83
Bulgaria	6948445	392913	56547	15618	2248	1762	254	8598	1237	4.9	765	110	344	8	21	18563	7	75
Denmark	5792203	245562	42395	2466	426	762	132	191	33	0.3	41	7		20	20	46683	3	81
Finland	5540718	84797	15304	899	162	262	47	142	26	0.5	35	6	788	26	21	40586	3	82
Slovakia	5459643	377473	69139	11304	2070	624	114	1603	294	2.6			5869	18	15	30155	6	78
Norway	5421242	109137	20131	734	135	504	93	212	39	0.4	47	10	918	21	17	64800	4	82
Ireland	4837796	244695	49556	4856	983	370	75	182	37	0.5	47	10	877	18	14	67335	3	82
Croatia	4105268	313423	76347	6692	1630	2207	538	2201	536	1.0			420	14	20	22670	6	78
Lithuania	2722291	236533	86887	3802	1397	1039	382	1065	391	1.0			997	22	19	29524	7	76
Slovenia	2078932	234067	112590	4176	2009	713	343	631	304	0.9	153	74	551	19	19	31401	5	81
Latvia	1886202	112983	59900	2079	1102	556	295	603	320	1.1			1122	11	20	25064	6	75
Estonia	1326539	118789	89548	1109	836	451	340	426	321	0.9	60	45	942	22	19	29481	5	79
Cyprus	875899	58865	67206	295	337	802	915	291	332	0.4	39	45	5447	19	13	32415	3	81
Luxembourg	625976	65604	104803	788	1259	181	290	112	179	0.6	34	54	4152	20	14	94278	5	82
Iceland	341250	6362	18643	29	85	12	36	3	9	0.2			987		14	46483	3	83

(文献1より引用)

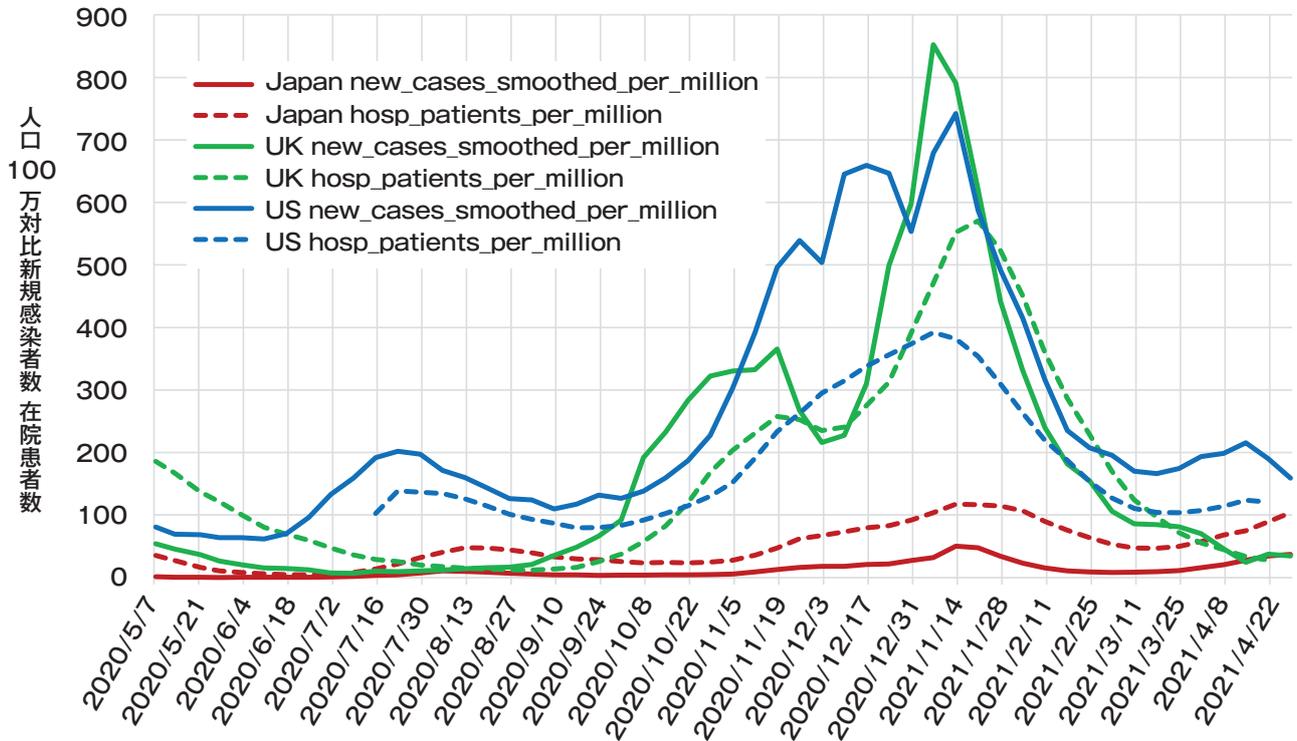


図1 日本と英国, 米国の新規感染者数と入院患者数の推移
(注)入院患者数は新規入院患者数ではなく, 入院中の在院患者数である。

(文献1より引用)

表2 入院勧告・措置の対象

- ① 65 歳以上の者
- ② 呼吸器疾患を有する者
- ③ 腎臓疾患, 心臓疾患, 血管疾患, 糖尿病, 高血圧症, 肥満その他の事由により臓器等の機能が低下しているおそれがあると認められる者
- ④ 臓器の移植, 免疫抑制剤, 抗がん剤等の使用その他の事由により免疫の機能が低下しているおそれがあると認められる者
- ⑤ 妊婦
- ⑥ 現に新型コロナウイルス感染症の症状を呈する者であって, 当該症状が重度または中等度である者
- ⑦ 上記①~⑥までに掲げる者のほか, 新型コロナウイルス感染症の症状等を総合的に勘案して医師が入院させる必要があると認める者

(新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第 42 版, 2021.2.19 より引用)

変更は加えられていない。

無症候感染者, 軽症であっても, 65 歳以上の高齢者は「入院勧告・措置の対象」となる現在の立て付けが, 本邦の入院患者数を非常に多くしている大きな要因と筆者は考える。厚生労働省による「療養状況等及び入院患者受入病床数等に関する調査」のデータ²⁾をもとに, 図2に我が国におけ

る COVID-19 感染療養者の状況の推移をまとめた。残念ながら, 入院患者を無症候/軽症と中等症に区分したデータはない。筆者が調べた範囲では, この区分を行って入院患者数を公表しているのは, 47 都道府県中, 愛知県, 神奈川県, 茨城県に限られる。愛知県での本年に入ってからのデータを図3に示した。COVID-19 療養者の全体の約 1 割

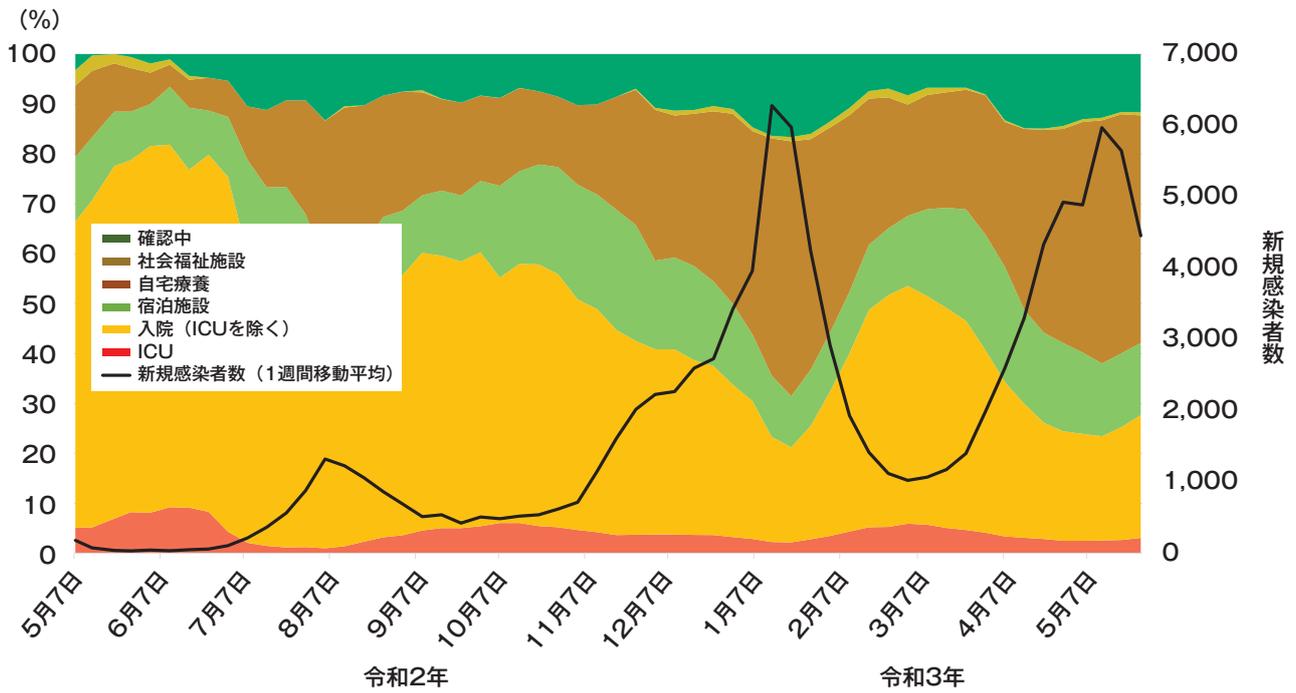


図2 我が国の COVID-19 感染者の療養形態の推移

(文献2より筆者作成)

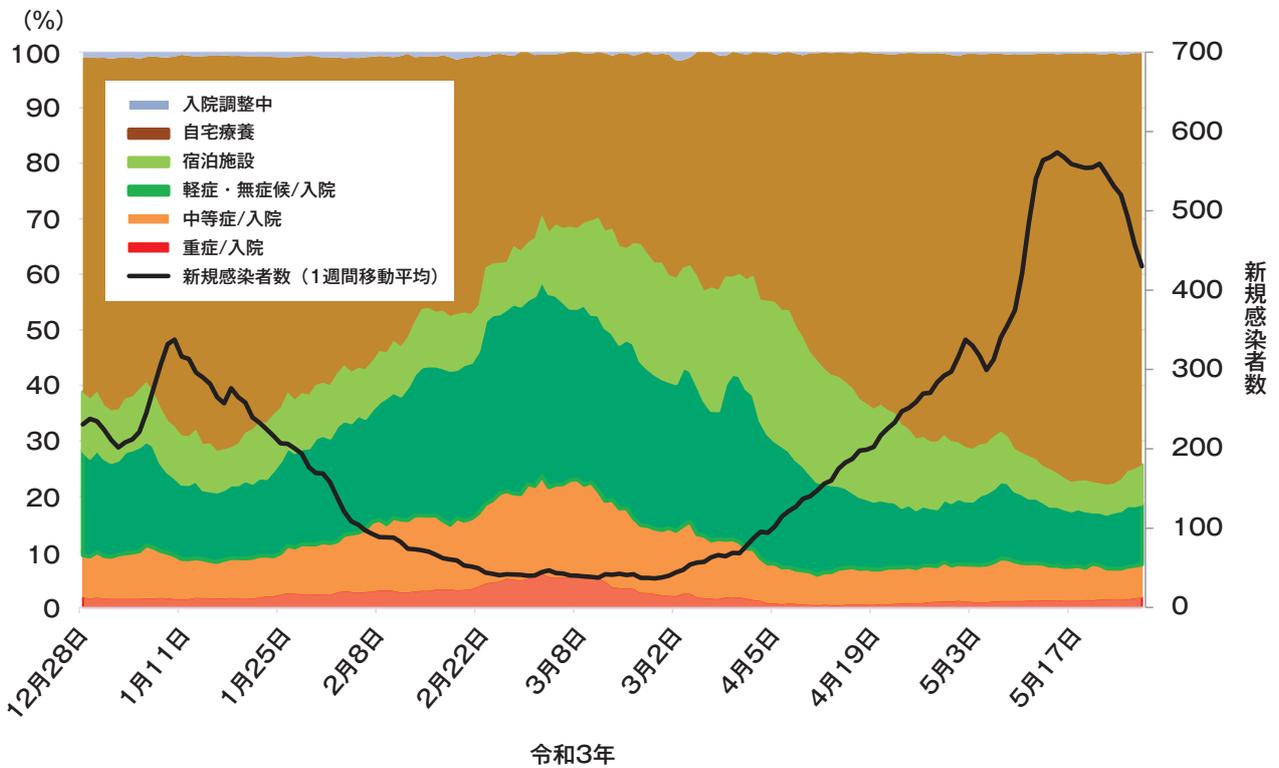


図3 愛知県の COVID-19 感染者の療養形態の推移

(筆者作成)

を占める無症候、軽症の入院感染者が、合併症を有する、あるいは妊婦の感染者とは考えがたく、そのほとんどは高齢者と思われる。

Ⅲ. 「在院患者が多くてなぜ悪い、手厚い対応が日本の超過死亡を防いでいる」との意見に対して

なるほど妥当な意見である。しかし、COVID-19の上陸から1年以上経過し、感染者数が急増、欧米諸国並みに徐々に近づいている現在、そして今後に関しては、その意見は甘いと筆者は考えている。私見(提言)は、「無症候、軽症患者は全例を、中等症、重症への進展を早期に察知する体制の整った宿泊施設に保護、隔離し、病院への入院は中等症、重症に限定すべき」である。もちろん、筆者は現在の確保病床数を増やすことに異議を唱えている訳ではない。欧米並みの感染が到来した

場合、私見の提言に従っても、現在の確保病床数では少なすぎる。なお、本来の意味での「医療崩壊」である重症者をICUに収容できない事態への対応については、山本尚範先生の論考に詳しいので参照されたい³⁾。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Coronavirus (COVID-19) Hospitalizations - Statistics and Research - Our World in Data
- 2) 厚生労働省：療養状況等及び入院患者受入病床数等に関する調査について(mhlw.go.jp)
- 3) 山本尚範：コロナ禍で医療崩壊に向かう日本を救う打開策、集中治療・救急専門医が提言. News&Analysis. ダイヤモンド・オンライン(diamond.jp)

「現代医学」誌編集委員会

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

安藤雄一 稲福繁 齋藤伸治 杉村公也
豊嶋英一 仁田正和 菱田仁士 平野耕治
山内一信 若林俊彦

担当副会長

杉田洋一

担当理事

小寺泰弘 大輪芳裕

令和3年6月16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
