# 現代醫學

Vol. 68 No. 2

#### 一座談会—

1 高齢者医療の EOL-C (エンドオブライフ・ケア)を考える: 葛 谷 雅 文ほか

#### 一特集:ワクチン一

- 9 特集序文:森島恒雄
- 13 渡航ワクチンの考え方と適切な選択:宮津光伸
- 22 本邦における小児用ワクチン―この 10 年で急速に改善したワクチンギャップ―: 西 村 直 子
- 27 ワクチンを取り巻く状況 新型コロナワクチン up to date: 吉 川 哲 史
- 33 再び動き出した HPV ワクチンと名古屋スタディ: 鈴 木 貞 夫
- 37 ワクチンによる帯状疱疹予防:渡辺 大輔

#### 一臨床トピックス一

- 43 神経膠腫に対する広範囲薬剤局所送達技術を用いた新規治療法の開発: 齋 藤 竜 太
- 47 卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状と展望:梶山広明
- 51 網膜変性に対する遺伝子治療・再生医療の最前線:西 ロ 康 二
- 55 脊椎悪性腫瘍に対する根治的手術(腫瘍脊椎骨全摘術: TES): 村 上 英 樹
- 61 SGLT2 阻害薬の逆襲:濱 野 高 行
- 65 咽頭癌の早期診断と鏡視下・ロボット支援下咽頭悪性腫瘍手術ー消化器内科との協力体制の確立ー: 楯 谷 一 郎
- 70 変わる心不全の薬物治療:井澤英夫
- 75 根治性と整容性を備えた乳癌手術『乳房再建と乳房温存オンコプラスティックサージャリー』: 喜島 祐子<sup>ほか</sup>

#### ―病理の現場から―

81 病理解剖にて膵癌術後早期の壊死性筋膜炎と診断された1例:下 山 芳 江ほか

#### ーグラフー

- 85 皮疹(皮膚病変)と外用薬の選び方:臼 田 俊 和
- 89 ECG の読み方(2) 脚ブロックと Brugada 症候群:渡 邉 英 ー

SARS-Cov-2 と皮膚疾患

研究費の増額を

大規模災害発災時における地区医療班の参加

IDC-11 (国際疾病分類第 11 版)について

# **GENDAI-IGAKU**

(The Current Medicine)

Vol. 68 No. 2 December 2021

# CONTENTS

#### -SYMPOSIUM-

1 EOL-C (End of Life Care) for Older Patients : M. Kuzuya et al.

#### —SPECIAL FEATURES: VACCINE—

- 9 Introduction: T. Morishima
- 13 Traveler Vaccine Concept and Appropriate Choice: M. Miyazu
- 22 Vaccination for Children in Japan Rapid Improvement of the Vaccination Gap in the Last 10 Years: N. Nishimura
- 27 Situation Surrounding Vaccines Up to Date of COVID-19 Vaccine: T. Yoshikawa
- 33 HPV Vaccine that Started to Move Again and Nagoya Study: S. Suzuki
- 37 Prevention of Herpes Zoster by Vaccination: D. Watanabe

#### -CLINICAL TOPICS-

- 43 Local Convection-Enhanced Delivery for Treatment of the Brain Tumors: R. Saito
- 47 The Current Statue and Future Perspective of Molecular Targeted Therapies in Ovarian Cancer: H. Kajiyama
- 51 Front Line of Gene Therapy and Regenerative Medicine for Retinal Degeneration: K. Nishiguchi
- 55 Total En Bloc Spondylectomy for the Malignant Spine Tumor: H. Murakami
- 61 The New Paradigm Brought by SGLT2 Inhibitors: T. Hamano
- 65 Early Diagnosis and Endoscopic & Robotic Surgery for Pharyngeal Cancer Establishment of Cooperative System with Gastroenterologists: I. Tateya
- 70 Changing in Drug Treatment for Heart Failure: H. Izawa
- 75 Oncoplastic Breast Surgery Immediate Breast Reconstruction and Oncoplastic Breast Conserving Surgery: Y. Kijima et al.

# —FROM PATHOLOGY PRACTICE—

81 An Autopsy Case Report – Acute Necrotizing Fasciitis after Distal Pancreatectomy: Y. Shimoyama et al.

#### -GRAPHS-

- 85 How to Select the Best Topical Therapy in Dermatological Diseases: T. Usuda
- 89 How to Read ECG (1) Bundle Branch Block and Brugada Syndrome: E. Watanabe

# Web 座談会 (2021年9月開催)

# 高齢者医療の EOL-C (エンドオブライフ・ケア)を 考える

【司 会】葛谷雅文\* 【出席者】赤津裕康\*\* 三浦久幸##

森 直 治 <sup>#</sup> 亀 井 克 典 <sup>†</sup> (発言順)

**葛谷** 本日は、高齢者医療の EOL-C (End of Life-Care)、ACP (Advance Care Planning) についての Web 座談会にご参加いただき、まことにありがとうございます。

現代は超高齢社会と言われて久しいですが、今後は高齢者人口が増加するに伴い死亡数が増える多死社会となることが予想されています。日本人の死亡数が最も多くなると予測されている2040年には、年間約160万人が亡くなるのではないかと言われています。これは現在(2021年)より約40万人も多い数字です。

かつて"死"は「医療の敗北」と言われ、議論すること自体がタブー視されていた時代もありました。しかし、老化の先には必ず死があり、それは避けることはできず、現代ではどのような看取り方、看取られ方が良いのかの議論に変わってきています。近年、理想的な死に方を意味する QOD (quality of death)という言葉も注目されています。2015年には厚生労働省より「人生の最終段階にお

ける医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」<sup>1)</sup>が改訂され、ここではすでに諸外国で普及している ACP の概念について提示しています。日本医師会でも 2020 年に「人生の最終段階における医療・ケアに関するガイドライン」<sup>2)</sup>で ACP の重要性に言及しています。

ACPとは、患者一人ひとりが将来の変化に備えてあらかじめ家族や医療者と話し合い、治療に関して意思決定をするプロセスのことです。厚生労働省では ACPを「人生会議」という愛称で呼ぶことを決定し、その普及に努めています。自分がどのような治療を望むのか、あるいは望まないのかという意思を身近な人と共有しておけば、もしもの場合に適切に治療が進められます。しかし、日本ではまだ ACPが広く周知されていません。昨今のコロナ禍では、今まで元気だった人が急に亡くなってしまうという、死が身近に感じられる



葛谷 雅文 氏

<sup>\*</sup> Masafumi Kuzuya :

名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学·老年科学

<sup>\*\*</sup> Hiroyasu Akatsu:名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育学分野

<sup>&</sup>lt;sup>#</sup>Naoharu Mori:愛知医科大学緩和ケアセンター

<sup>##</sup>Hisayuki Miura:国立長寿医療研究センター在宅医療・ 地域医療連携推進部

<sup>&</sup>lt;sup>†</sup>Katsunori Kamei:医療法人生寿会(かわな病院)

時だからこそ、患者だけでなく医療者に対しても ACPに関する周知が重要な気がします。

今回のWeb座談会では、高齢者の終末期の現状、 緩和医療や救急の現場での死の問題、ACPの問題等について議論を深め、今後の高齢者医療におけるEOL-Cの充実に期待したいと思います。

## I. 医療現場における ACP の実情について

# 1. 病院・在宅医療での ACP

**葛谷** 私は名古屋大学の老年内科の病棟で、多くの急性期高齢患者を診察してきました。COVID-19 の流行により救急は以前より少ないですが、それでも医療の選択をしなくてはならないというケースはあります。認知症を患っていたり、または急性期疾患でご自分の意思を明示できず、そしてほとんどのご家族は、患者ご本人の意思をご存じありません。どのような医療を望むのか、あるいは望まないのかという情報を持っておられません。

我々としては患者ご本人が意思表示できない以上,ご家族に意思決定をしてもらわなくてはなりません。医療者からは予後や治療についての情報を提示しますが,ご家族にとってはそれらの選択は簡単ではなく,すぐに結論が出るものではありません。ですが,一刻を争って決断いただきたい場合もあり,やはり患者ご本人があらかじめご身内にご自分の希望や意思を伝えておいてくれればありがたい,と思います。

一方,すべての医師が ACP を行っているかというと,必ずしもそうではありません。もちろん多くの医師は必要な情報を聞き出していると思いますが,ルーチンで出来ているかどうかは定かではなく,医療者によって温度差があるというのが実際のところです。

森 私は愛知医科大学で緩和ケアを専門にしています。私からは大学病院でのACPについて、その特殊性をお話したいと思います。在宅やホスピス専門の先生は積極的にACPに取り組んでおられますが、がん治療に取り組む大学病院では、正直に言ってACPをやりにくいという現状があります。というのも、大学病院に通院されている患者さんの多くは、積極的ながん治療を希望される

ため、ACPについて触れにくいのです。また、緩和ケア外来に来られる患者さんはすでに病期が進んだ方が多いです。診療時間も限られる中、これまで一度も ACPに向き合ってこられなかった方へ初対面でいきなり ACPをやらなければならないという困難さがあります。誰が ACPをどのタイミングでやるのか、主治医からもなかなか話題を切り出しにくいというのが実情です。私は緩和ケアチームで、入院患者さんにも関わっていますが、積極的に主科の先生が、がん治療をやっておられる中で「それが効かなくなった時のことを考えましょう」と切り出すのは、十分な配慮が必要と考えています。

がん拠点病院では、がん治療医に対して、治療がうまくいかなかった場合のこともあらかじめ話すということが、拠点病院の指定要件に入っています。ですが、十分には浸透していないと感じています。患者さんの気分を落ちこませないように、少しずつ慎重に歩み寄る姿勢が大事だと思っています。

亀井 私は在宅医療・外来診療、緩和ケアも含めてやっています。在宅医療の現場では森先生のケースとは違って、ACPをやりやすいです。入院をきっかけにACPを行うこともあります。元気に外来へ通院している患者へACPのアプローチをする時間や余裕はなかなかないですからね。名古屋市では、かかりつけ医の外来でのACPはまだまだできていないと感じています。

**葛谷** 亀井先生のおっしゃる通り、ACPが進まない大きな原因として開業医の先生方には時間的な制約のあることがあげられるでしょう。最初か



赤津 裕康 氏

ら、多職種や患者の家族を集めるという条件をクリアして大仰にACPをやるのは難しいです。もっと身近なところからスタートして、最終的に家族や主治医、看護師や薬剤師に参加してもらうのが良いように思います。

緩和ケア自体、疾病が限られるのも問題ですね。 森先生のケースのように、化学療法や放射線療法 をやっているがん治療の患者は一つの方向を向い ていますし、ACPをやるのは難しいのでしょう。 三浦 私がいる国立長寿医療研究センターには EOL-C チームがあります。いわゆる緩和ケアチー ムです。当院では、がんだけではなく、認知症を 含めてあらゆる疾病の意思決定支援に関わってい ます。ACPというと DNR (Do Not Resuscitate: 蘇生拒否措置)を確認するというようなイメージ が強いですが、当院ではまずは対話を始め、それ を積み重ねるということが十分な ACP だと捉え ています。本来は通院患者を対象とするのが良い ですが、一人平均7~8 分の外来時間内では行う のが難しいのは当院も同様です。

#### 2. 高齢者向け施設での ACP

赤津 私が気になっているのは、介護老人保健施設などの高齢者向け施設での状況です。施設入居の高齢の方が当院へ搬送され、外来受診されることも少なくありません。その中には認知症を合併され、どこまでの検査・治療を希望されるのか把握しにくい場合があります。特に施設職員のみでの受診は困ります。家族の受診希望・主治医の指示ではあるのですが、大学病院での外来で若い元気な方と同様に対応するのか、本人の希望が見えず悩ましいケースが時々あります。施設個々での取り組みや老健協会などの取り組みも必要かと感じています。

**亀井** 入居時にACPやDNAR(do not attempt resuscitation)について代諾者も含めて意思決定を促してはいますが「具合が悪くなったらどこまでしますか?」というような簡易的なやり取りに終始しています。確かに、老健協会が積極的に取り組んでいるとは言えません。また、施設では入所時のやり取りを文書に残しているはずですが、そ



森 直治氏

れだけでは不十分なケースもあります。

例えば、ご本人の意思決定ができない認知症の 方の場合、ご家族が遠方にいると「徹底的に延命 治療をやってくれ」という方は一定の割合でい らっしゃいます。ただ、入居・入所時のやり取り がそうであっても、何度も救急搬送を繰り返すう ちに、ご家族の考え方が変わることもあります。 簡易的なやり取りで終わりにせず、ある程度、時 間をかけるプロセスもポイントだと実感していま す。

**三浦** 特別養護老人ホーム(特養)になると、認知 症あるいは認識の低下が進んでいる患者がほとん どです。入所する前にある程度話し合っていない と、入所してからの意思決定は難しいでしょう。 結局ご本人の意思が分からずじまいで、家族の意 向が重要視されて病院へ搬送されるパターンが多 いと思います。

葛谷 私も経験がありますが、患者ご本人の意思が分からない時、家族は「フルコースで」と最初は言います。ですが主治医が現在の状況を説明すると「(フルコースは)かえって患者の負担なのでは?」と考えを変える人も目にしてきました。とにかく、ご家族は自分たちだけでは決断できませんし、決断には時間がかかります。ご家族を精神的に苦しませないためにも、あらかじめ ACPに取り組んでおくべきだと主張したいです。そこで、どのタイミングで ACP を始めるのがベストなのか、というテーマについて議論したいと思います。

#### Ⅱ. どのタイミングで ACP を始めるのか

**亀井** 在宅医療を始めるところが、タイミングと

しては良いと思います。我々は最初に、ケアマネージャーも含め多職種で集まって、ご家族や本人を交えての会議の場を設けています。そこですべて決めてしまうということはありませんが、スタート地点としては良いような気がしています。

ここでやりがちなのが「急変した時にどうするか」という、いわゆる DNR を取るか取らないかを最初に聞いてしまうことです。あるいは「食べられなくなったら胃瘻を作りますか?」などです。そういう話をいきなりすると、ご本人はもちろんご家族も戸惑いますので、気をつけなくてはならないですね。

私が思うに ACP とは「どう死ぬのか」ではなく「残された人生をどう、より良く生きていこうか」という前向きな話し合いです。短期間で意思決定をすることは難しい、であるのにほとんどのご家族はその話し合いをしていません。在宅医療をスタートさせた後は、周囲とやり取りをしながらじっくりと時間をかけてこれからのことを考えてもらいたいです。ACP においては、段階を踏んで熟成させていくようなプロセスが必要だと強く思います。また、昨今ではウイルス感染症で急に亡くなるというケースを目の当たりにしているので、普段から早めに ACP を行うことの必要性を感じました。

**葛谷** 亀井先生のおっしゃる通り、ACPのきっかけ作りは慎重にならざるを得ないですよね。DNRの話など、すぐしてしまいがちですが、そうしてはならないというのは私も同意見です。

赤津 私は大学に着任前は、療養型病院で認知症の方を多く看取っていました。ACP は歴史的にがんの緩和ケアから始まったと認識していますが、今の日本では認知症の現場でこそ重要だと実感しています。

また、大学での医学教育や地域の方への活動では、認知機能が低下する前に ACP を進めること、代理人に指名しておくことが大事である点を強調しています。できるだけ元気で長生きして、最期は苦しまずに死ぬ"ピンピンコロリ"を目指した取り組みへの日々の努力に加え、それでも認知症になった場合のことを考えての備えも重要ですとい

う流れで、ACPの取り組みを薦めています。実際に死を考えなくてはならない時になって初めてACPを考えるのは現実的ではありません。いかに広く浅く、色々な人たちに知っていただけるかがカギだとも思います。日常生活でACPはまだまだ話題にしにくいですが、気軽にそういった会話ができる環境を整えることも地道に目指したいと思います。

葛谷 赤津先生の場合は、認知症の中でもかなり進行した方が病院へ来られるケースが多かったのでしょう。やはり、そこから ACP を始めるのは時期として遅いですね。地域の高齢者に対しての啓発活動の重要性を感じます。ただ私も以前、ある市町村で高齢者大学というのがあって、ACPについて話したことがあります。きちんと聞いてくださいましたが、どこまで自分事として捉えているのか、正直手応えはありませんでした。

ですから一般的な啓発活動も大事ですが、それより自分事としてのきっかけ作りができるのは、かかりつけ医の先生だろうと思います。慢性疾患を抱えている患者に対して、まず医者と患者から始め、そして家族も巻き込んだ会議をご家庭でもするよう促すのが一番自然な気がします。あまりに早すぎると非現実的になりますしね。

そういう意味で、きっかけはかかりつけ医で、 在宅医療に移行する時は既にセカンドステップな のではないかと思います。よってファーストス テップは、それよりもっと早い段階でするのが理 想ではないでしょうか。

昔は父権主義、いわゆるパターナリズムで「先 生にすべてお任せします」という時代でしたが、



三浦 久幸 氏

今は望む医療・ケアを共同で探っていくという時代です。意思決定支援から共同意思決定支援をベースにして、ACPの概念が出てきたとも言えるでしょう。

#### Ⅲ. 世界での ACP の取り組み

三浦 私たちは2007年に、長寿医療センター内で外来患者を対象に事前指示書を書いてもらうことを試みました。ですが書いて提出される方は少なく、なかなか進みませんでした。そんな頃、2010年にオーストラリアのオースチン病院よりACPの有効性に関する論文が発表されたので、直接学びに行きました。これを日本に持ち帰って、啓発活動を始めています。

今、国際的に話題になっているのは、コロナ関連でACPをどのように進めるかです。ニューヨークではACPの取り組みがかなり浸透しており、文書化も進んでいます。最終的に延命をするかなど、電子化された事前指示書もこのコロナ禍では普及しているそうです。書式化にこだわってはいますが、アメリカ的なプラグマティズムの中でACPが促進されているなと感じました。あらかじめACPを行った患者だと、もしもの場合に患者は医者の説明を聞き冷静に対応することができますが、ACPを行っていない患者は医師の話を冷静に聞けず、意思決定支援には非常に苦心すると聞きました。

アメリカ以外の諸外国の取り組みは、まちまちという感じでしょうか。アジア圏で言えば、台湾では自然死法とも呼ばれる「安寧緩和医療条例」が可決されたと話題になりました。死についての関心は高いですが、台湾でもこのコロナ禍で ACPの活動は難航しているという報告も聞いています。また、スイスも熱心に ACPを行っていることで有名ですが、コロナをきっかけに書いていたものを変更するという人が増えているようです。これは今まで想定していた慢性疾患とは違うからでしょうが、もう一度電話をかけて意思を再確認するという「アドホックテレフォンカウンセリング」と呼ばれる活動をしているようです。

森 ACPの世界事情にもお詳しい三浦先生にお



亀井 克典 氏

聞きしたいのですが、例えば本邦で、病気になる 前段階で ACP 活動を行っているのは広島など、 ごく一部だと思います。諸外国では、このように 病気になる前段階の ACP も重視されているので しょうか。

**三浦** そうですね、例えばニューヨークでは慢性 疾患患者が主で、実際に ACP を始めるのは病気 に罹患してからだと思います。ここでの ACP は 日本とは少し異なっています。どういうことかと 言うと、本人に延命希望を聞くのではなく、医療 代理人を指名してもらうことをもって ACP とし ている面があります。またオーストラリアでは、 ACP WEEK というものを作り、国家的な啓発活 動に取り組んでいます。これは病気の有無に関わ らず、ACPに関する書式を書いてもらう、ある いは代理人を決めてもらうといった取り組みです。 葛谷 ACP WEEK のような国家的な取り組みが あるのは良いですね。日本でも「いい看取り・看取 られ」を掲げて11月30日を「人生会議の日」とし ていますが、残念ながら浸透しているとは言い難 いです。これらを知ってもらうには、もう少し工 夫が必要なようです。また三浦先生にお聞きした いのは、諸外国では代理人を血縁に限っているわ けではないのですね?

**三浦** そうですね、必ずしも血縁者ではなく、本人と親しい方や、弁護士にお願いするケースも多いそうです。本人が指名した人が医療代理人となり、きちんとした法律もあることが日本との大きな違いでしょうか。また日本では、成年後見人は医療決定に関われないという問題があります。少し脱線しますが、2020年3月頃、コロナ禍で医

療崩壊を起こしていたイタリアでのトリアージが 話題になりましたよね。80歳以上の患者はICU に入れないという、年齢で区切るものでした。こ れは何かあると高齢者が治療優先度の下位に陥り やすいという問題を孕んでいるように思います。 葛谷 三浦先生ありがとうございます。各国でも ACPへの取り組みに温度差があるんですね。た だやはり共通して言えるのは、コロナ禍で ACP の重要性が高まっている点ではないでしょうか。 パンデミック時のニューヨークマウントサイナイ 病院では、病床の8割がコロナ患者で埋まったと 聞いています。インフォームドコンセントは緩和 医療医が中心でしたが、それでも足りず、レジデ ントも駆り出されたとか……。なので日本人のレ ジデントに ICU や呼吸器に関するトリアージは さぞ大変だったのでしょうと聞くと、意外にもそ うではなかったようです。というのもニューヨー クは ACP がかなり進んでいたので、うまく線引 きができていたようです。私はそこまで ACP が 進んでいるのだと驚きました。日本ではほとんど の患者は ACP が行われておらず、の救急医療の 現場では新型コロナ感染症患者の意思確認に苦慮 したと聞いています。

ただイタリアのような暦年齢で高齢者を切り捨 てるといったトリアージを日本で行うのは難しい と思います。実際イタリアで実施されたトリアー ジの手法に関しては世界的なバッシングがあり. 特にドイツではかなり反対していました。患者の 様々な病状のバックグランドを考慮せず、年齢暦 年齢で選別するという線引きは衝撃的でしたね。 **亀井** 私もイタリアのようなトリアージは反対で すが、日本の現場でもそれに近いことは起こって いたと思います。ワクチン未接種の80歳代の高 齢者夫婦がコロナに感染し、在宅医療の依頼を受 けましたが、お二人とも重症化してしまった症例 があります。救急搬送し、紆余曲折の後、最終的 に二人とも遠方の病院で引き受けてもらいました。 病院側からは人工呼吸器を望まないのであれば引 き受けるという条件が出され、やむなく息子さん にその場で決断を迫り「入院させてくれるなら」と 承諾してもらいました。

当時は既に抗体カクテル療法が始まっていたので、お二人は早い段階でこの療法を行うことになっていましたが、突然キャンセルになりました。その理由は「若い方で先にやらないといけない人ができたから」でした。このように感染ピーク時の在宅医療の現場では、少なからずイタリアに近いことが起こっていたと思います。

# IV. ACP の啓発活動, 学生教育は

森 私の病院では、病院全体で ACP の啓発に取り組んでいます。「患者の意向を尊重した意思決定のための研修会」をマネジメントされている緩和医療学会理事長・神戸大学の木澤先生に 2 回ほど来ていただいて講演をお願いしたり、年に 1~2 回ほど啓発セミナーを開催しています。

赤津 私の医学教育の現場では、4年生の学生に "認知症の方が元気な時期から最終的に寝たきりで、家族の顔も分からず、食事も摂れず、胃瘻造設・経管栄養管理となったケース"の実録映像を紹介し、考えてもらうようにしています。「自分の家族がこうなったらどうしますか」、「あなたがこうなったらどうしますか」、「医師になり受け持ち患者さんであるとすれば、家族にはどのように説明しますか」と問いかけ、講義の後には必ずレポートを書かせています。すると、認知症の家族がいるなどの経験がある学生は比較的自分の考えをしっかり持っていることが分かります。親に対して、あるいは自分に対してどうするかも考えている傾向があります。

**葛谷** 森先生、赤津先生、ありがとうございました。学生の段階から ACP の教育をするのは良いですよね。私も学生に ACP とまでは言わずとも「両親と話し合ったことはありますか?」と聞くと、6~7人中2人ぐらい手が上がります。彼らは医療行為に興味があるのはもちろんですが、きっかけは身内の病気や死だったと言う人もいます。「人工呼吸器や胃瘻を装着するか」という具体的な話をして希望を聞いたという学生もいました。

亀井先生、名古屋市医師会のはち丸在宅支援センターでの取り組みはいかがでしょうか。

亀井 当センターでは相談員を配置して、多職種

による在宅療養支援のサポートをしています。活 動の柱は医療介護専門職への研修と、市民への啓 発活動です。名古屋市・名古屋市医師会では『なご や在宅医療・介護連携ハンドブック』<sup>3)</sup>および『名 古屋市 在宅医療・介護のしおり』4)を発行して ACP について分かりやすく解説し、また一般市 民向けの講演などを行っています。ただ現在はコ ロナ禍で、対面活動ができないのが残念ですが医 療専門職に対しては、積極的に研修や症例検討会 を通じた ACP 啓発活動にも取り組んでいます。 葛谷 本日は活発なご討論を、誠にありがとうご ざいました。ACP がその重要性に反して普及し ていない現実や問題点、世界的な状況、先生方の 現場での取り組みなどの意見を交換することがで き, 充実した座談会となりました。森先生, 亀井 先生, 三浦先生, 赤津先生, 本日はお忙しい中ご 参加いただき、心より御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 厚生労働省: 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン(改訂平成30年3月).https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-IseikyokuShidouka/0000197701.pdf 2021年10月21日閲覧
- 2) 日本医師会: 人生の最終段階における医療・ケアに関するガイドライン(令和2年5月) https://med.or.jp/dl-med/doctor/r0205\_acp\_guideline.pdf 2021年10月21日閲覧
- 3) 「名古屋市における在宅医療・介護連携ガイドライン」 ワーキンググループ:なごや在宅医療・介護連携ハン ドブック.名古屋市・名古屋市医師会. 2019. https:// zaitakukaigo.nagoya/wp/wp-content/themes/ishikai/ img/about/hand.pdf 2021 年 10 月 21 日閲覧
- 4) 平成 29 年度名古屋市北区在宅医療・介護のしおりワーキンググループ:名古屋市 在宅医療・介護のしおり.名 古屋 市・名 古屋 市 医 師 会. https://zaitakukaigo.nagoya/wp/wp-content/themes/ishikai/img/pdf/shiori.pdf 2021 年 10 月 21 日閲覧

# 特集

# 序 - ワクチンの進歩 -

# 森島恒雄\*

# はじめに

ワクチンの最近の知見に関する特集の背景として、この約2年に及ぶ新型コロナウイルス感染症の嵐の中で、ワクチンに対する知見は、医療界において今までにないほど飛躍的に集積するに至った。また、一般市民においてもワクチンに対する関心は増え、これまで以上に医療の側からワクチンの必要性・安全性などの科学的根拠を持った説明が必要な状況にあると言える。一方、近年新しく登場したワクチンや、重要性を増す成人向きワクチンなどがあり、再開した国際交流の中では、渡航ワクチンなどについても多くの知見が集積している。

本特集では、長くワクチンギャップが顕著だった本邦の小児のワクチンがどこまで進んできたか(西村先生)、世界的に有効性が認められ、本邦でもふたたび勧奨接種に向けた歩みが始まった子宮頚がん予防ヒトパピローマウイルスワクチン(鈴木先生)、国民の多くが罹患し、しばしば罹患後の神経痛に悩まされる帯状疱疹に有効なワクチンの登場(渡辺先生)、世界の交流が再開されつつある中、注目される海外渡航ワクチン(宮津先生)、コロナ対策の最も重要な柱となる新型コロナウイ

ルスワクチンの最新の知見(吉川先生)について、 全国で活躍されている先生方に最新の情報をおま とめいただいた。

本稿では予防接種をめぐるこの数年の動向について簡単にまとめてみたい。

# I. 現在の予防接種の対象疾患 (定期接種と任意接種、予防接種法の改正など)

定期接種に関しては、2013年から従来の1類、2類からA類疾病、B類疾病と対象疾病の呼称が変更された(A類疾病ワクチンとは個人の感染防止に加えて、社会での蔓延防止を目的とし、B類では主に個人の感染防止を目的とすることとされている)。A類対象疾病には、インフルエンザ菌b型(Hib)感染症、小児の肺炎球菌感染症、B型肝炎、ジフテリア、百日咳、破傷風、ポリオ、結核、麻疹、風疹、水痘、日本脳炎、ヒトパピローマウイルス感染症、ロタウイルス感染症がある。B類対象疾病には季節性インフルエンザと高齢者の肺炎球菌感染症がある。

一方、任意接種のワクチンには、おたふくかぜワクチン、インフルエンザ HA ワクチン(定期接種 B 類以外)、帯状疱疹ワクチン、A 型肝炎ワクチン、黄熱ワクチン、狂犬病ワクチン、髄膜炎菌ワクチンなどがある。ちなみに現在の新型コロナウイルスワクチンは臨時接種の特例措置として実施が進んでいる。

<sup>-</sup>Key words -

予防接種,予防接種間隔,肺炎球菌ワクチン, 予防接種副反応

<sup>\*</sup> Tsuneo Morishima: 愛知医科大学

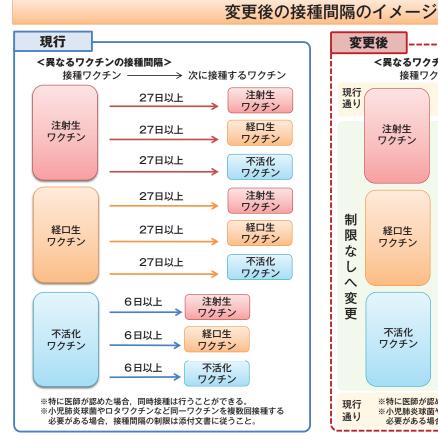




図1 予防接種間隔の変更

変更後、図のように、ワクチン接種間隔はかなり制限が解除された。しかし、新型コロナワクチンは前後2週間の間隔をあけることとされている。

(文献1より引用)

# Ⅱ. ワクチンによって異なる接種間隔の変更

最近の重要な項目としてワクチン同士の接種間 隔の変更があげられる。

2020年10月に大幅な改訂が行われ、注射生ワクチンの接種はこれまでどおり27日間以上あけることが基本だが、生ワクチンと不活化ワクチンの間隔に制限がなくなり(図1)、不活化ワクチンを接種した日から種類の異なるワクチンの接種までの間隔は制限されないこととなった<sup>1)</sup>。

# Ⅲ、有害事象・副反応の考え方

有害事象とは予防接種後に起きるすべての症状・事象を言い、ワクチンとの因果関係を問わない。 この有害事象のうち、因果関係を否定できないも のを「副反応」と捉えている。ワクチンの添付文書において「重篤な副反応」と記載されている症状は、 重篤かつワクチンとの科学的関連性が疑われるものであり、医師に報告義務がある $^2$ 。1例をあげると、小児の四種混合ワクチン(DPT-IPV: Diphtheria、Pertussis、Tetanus、Inactivated Polio Vaccine)では、アナフィラキシー接種後4時間以内、けいれん7日、血小板性紫斑病28日、脳炎・脳症28日、その他の反応で医師が関連を疑う重篤な症状について報告が求められている。したがって、日本小児科学会の推奨スケジュールによれば、乳児は1歳前までに四種混合ワクチン3回、肺炎球菌ワクチン3回、Hibワクチン3回、肺炎球菌ワクチン3回、ロタウイルスワクチン2回または3回、BCGワクチン1回を接種するこ 特集:ワクチン

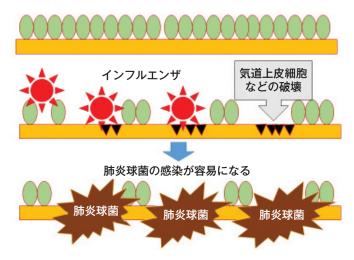


図2 インフルエンザに併発する肺炎球菌性肺炎

インフルエンザ等の先行感染により気道上皮が障害を受けると, 肺炎球菌の感染・増殖が容易になり、しばしば肺炎が重篤化する。

(筆者作成)

とになる。したがって、まったく偶発的に起きた疾病が接種後の要注意期間中に含まれる可能性は高い。健康被害が発生した場合は、救済に係る審査を迅速に行うため、疾病・障害認定審査会において客観的・中立的立場から独立して審査が行われるが、今後、「紛れ込み」と考えられる事象と、接種と関連する可能性が高い副反応をどう区別するかの科学的検証の進展が求められる。

# Ⅳ. 今後臨床応用が期待されるワクチン

①従来の四種混合ワクチンに Hib ワクチンを加えて5種とするもの、②肺炎球菌結合型ワクチン (15 価)、②麻疹風疹ワクチンにムンプスを加えた MMR ワクチン、③経鼻不活化および生インフルエンザワクチン、④ RS ウイルスワクチン、⑤デングウイルスワクチン、⑥サイトメガロウイルスワクチン、⑦ノロウイルスワクチン、⑧クロストリジウム・デイフィシルワクチンなどがある。新型コロナウイルスワクチンで多くの知見が集まる中、今後上記の新たなワクチン開発は加速していくと思われる。

#### V. 肺炎球菌ワクチンの現状

最後に成人、特に高齢者における接種が必要な

肺炎球菌ワクチンの現状をまとめてみたい。肺炎球菌は乳幼児や高齢者において、肺炎、菌血症、髄膜炎など侵襲性の重症感染症を引き起こす。高齢者ではインフルエンザなどの呼吸器感染症の二次感染として、しばしば致死的な肺炎球菌性肺炎を合併する(図2)。COVID-19においても、国内外で二次的な肺炎球菌性肺炎で重篤化した報告がある。

本ワクチンには小児用と成人用があるが、いずれも莢膜ポリサッカライドを抗原とする。成人ではそのままワクチンの抗原(23 価)として用いることにより、有効な防御抗体を産生できるが、抗体産生能が低い乳幼児では莢膜ポリサッカライドにキャリア蛋白を結合させた13 価の結合型(PCV13)により、T細胞依存性抗原として高い抗体産生を導く。これまでの経過措置に引き続く5年間の時限措置として、高齢者に対しては2019年から2023年まで、65歳、70歳など5歳ごとの100歳になるまでの当該年度に肺炎球菌ワクチンの定期接種を行うこととなった(23 価ワクチン)。

一方, PCV13 は 2020 年 5 月 か ら 6 歳 以上 65 歳未満のハイリスク者へ適応が拡大された。具体的には慢性心疾患,慢性肺疾患,肝疾患,腎疾患,糖尿病,免疫不全状態,その他,医師が必要と認

めた場合が対象になる(1回の筋注)。

肺炎球菌ワクチンは国内外で侵襲性肺炎球菌感 染症に高い効果が確認されており、さらなる普及 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) 予防接種の接種間隔に関する検討. https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000588558.pdf 2021 年 11 月 27 日閲覧
- 2) 予防接種施行規則. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou\_houkoku/dl/r01youshiki\_01.pdf 2021 年 11 月 27 日閲覧

# 特集

# 渡航ワクチンの考え方と適切な選択

宮津光伸\*

# 内容紹介

渡航ワクチンの選択は年齢や準備期間,渡航先と期間,その行動などを基準に要領よく計画的に接種する。破傷風の追加は無用でDPT (diphtheria, pertussis and tetanus vaccine) (ジフテリア,百日咳,破傷風ワクチン)を接種する。A型肝炎・B型肝炎の特徴と日本脳炎さらに狂犬病の考え方を中心に説明した。いくつか具体例とともに接種計画を示した。

渡航ワクチンというと「FORTHの表」のみを基準にしている企業やクリニックがあるが、渡航に際して必要なワクチンの種類とその打ち方を述べているわけではない。関心の低い企業などでは先進国でもアジアでも年齢に関係なく「破傷風とA型肝炎のみ」、米国行きに「狂犬病」を加えるという不適切な選択をして、そのまま疑問を持たずに接種する施設(トラベルクリニックも含む)もある。どちらも恥ずかしい限りである。

また MR ワクチン (measles-mumps vaccine) (麻 しん風しん混合ワクチン) を盲目的に接種するのではなく、麻疹風疹おたふくかぜ水痘の抗体検査後に免疫が不十分な項目を追加することが大切である。渡航ワクチンの特徴とその目的を考えて個人ごとに適切に選択する。母子手帳への記載は、

西暦であれば海外でも記録として通用する。成人でも母子手帳の確認と記録は必要である。追加したワクチンは海外で通用するような英語表記の接種カードを渡航時に持参させる。

# はじめに

海外渡航の目的に沿った予防接種と検査などを 要領よく計画して、必要最低限の追加接種を考え る。企業によっては何もしないで渡航させたり、 不適切な選択で接種したり、医療機関もその指示 通りに疑問を持たずに接種していることが見受け られる。当センターでは、個人の健康管理を目的 として必要最低限の予防接種と検査を計画し. 説 明と納得のもとで接種している。企業の担当者は それらの内容を理解して積極的にサポートしてほ しいと考える。企業の予防接種基準や多くの参考 図書は『厚生労働省検疫所の FORTH・海外で健康 に過ごすために』を参考1)にしてそのままを引用 しているようであるが、これは海外での感染症に ついて記載しているに過ぎず、その感染症予防対 策ではない。特に破傷風単独接種の選択など全く 無意味であり論外である。ここにはより適切と思 われる予防接種選択基準とその特徴を記載する20。

# I. 必要な予防接種および追加接種と 検査の選択基準

まず,海外渡航に際しての必要なワクチンと検 査は,以下のような条件で選択する。

①年齢:乳幼児・園児・学齢期・成人[本人または帯 同家族]

—Key words -

渡航ワクチン,破傷風を含んだワクチン, 麻疹風疹おたふくかぜ水痘の抗体検査,海外感染症

<sup>\*</sup> Mitsunobu Miyazu: 名鉄病院予防接種センター

成人の場合は昭和 43 年以前の生まれ・それ以後 の生まれ

- ②渡航先:先進国(北米・西欧・東欧・豪州など)・ 途上国(アジア・アフリカ・中南米・東欧・中 央アジア・一部の島嶼など),都市部または郊 外での生活
- ③滞在年数:1~2週間程度(旅行・出張)・短期(1カ月から数カ月程度)の出張・長期(1年間程度・3~5年間)の赴任・移住(永住)・留学(1カ月程度の語学研修・4カ月程度の短期・1年または4年間程度の本格的なもの)・ワーキングホリデイ
- ④出発までの準備期間:1週間以内・1カ月間程度・3~6カ月間程度・1年間以上
- ⑤目的: 仕事(本人・成人家族・学齢期・乳幼児)・ 留学(アメリカ・西欧諸国・中南米やアジア諸 国), 日本人学校・現地校, 旅行(企画されたパッ クツアー・個人旅行・冒険旅行・世界一周旅行 ・途上国への研修旅行), ボランティア(その内 容の確認)
- ⑥その他:海外事情および感染症に対する認識と 取組みの程度(本人・家族・会社),接種費用予 算(会社負担・個人負担)
- ⑦母子健康手帳などの予防接種記録:入手できれば持参,内容のコピー,記録はあるが接種不十分,手帳紛失,そして以前の渡航時の記録の有無

年齢を問わず、接種記録は渡航先でも有用な英

語表記の接種記録を作成して個人に持参させる。 学齢期では、母子健康手帳の翻訳ではなく入学に 際し支障のないような形式での英文証明書を発行 する。乳幼児は母子手帳に記載するのみでも十分 であるが西暦で記載する。海外渡航時に英語表記 の予防接種記録を携行させることができなければ 全ての接種が無駄になると考える。

## Ⅱ. ワクチンの特徴と対応

# 破傷風を含んだワクチンの考え方 《DPT (DTaP), DPT-IPV, Tdap》

日本は、昭和44 (1969)年4月からDPT 3種混合(ジフテリア・百日咳・破傷風)で接種され、破傷風は既に4~5回(1期3回とその追加および2期)済んでいるから破傷風単独トキソイドでの追加接種は一切不要である。破傷風単独は期待する効果は少なく副反応増加が危惧され、海外で必要と考えられる肝心のジフテリアも百日咳を含んでいないので全く無意味である。推奨のワクチンとして、成人ではDPT または Tdap (成人用または留学用の輸入ワクチン)で対応する。インドおよびその周辺国や中東・アフリカ諸国ではポリオの存在が危惧されるのでポリオを含んだ4種混合DPT-IPV (diphtheria, pertussis, tetanus and polio vaccine)での追加も検討する。DPT または Tdapと、IPV での追加も可能である。

日本では汚染された外傷時に破傷風トキソイド のみ保険適用があるが、海外では外傷時の対応は

#### 表 1 創傷管理のための TIG による破傷風予防ガイド(CDC)

破傷風含有ワクチン接種回数			清潔で小さな傷		他のすべての汚染された傷			
			DTaP,Tdap,Td #	TIG \$	DTaP,Tdap,Td #	TIG \$		
不明または3	不明または3回未満		+	_	+	+		
3回以上			- *1	_	- <b>*</b> 2	_		

#:7歳未満の小児は DTaP を推奨。7歳以上は Tdap で、11歳以上で Tdap が済んでいれば Td を推奨する。

破傷風トキソイド含有容量が必要な時は Tdap または Td を選択できる。

\$:HIV 感染者または重度の免疫不全者で,傷口を汚染した場合は破傷風含有ワクチンの接種歴に関係なく TIG を接種する。

\* 1:破傷風含有ワクチンの最終予防接種から 10 年経過すれば(+)

\*2:破傷風含有ワクチンの最終予防接種から5年経過すれば(+)

破傷風含有ワクチン: 国産では DTaP, DTaP-IPV, DT, 輸入では Tdap, Td (国産 DT とは別)

TIG: 抗ヒト破傷風免疫グロブリン(国産ではテタガム P)

全てDPTまたはTdapであることはCDC(Centers for Disease Control and Prevention)の記載を見れば一目瞭然である(表 1)<sup>3)</sup>。国内の基本図書としての『予防接種の手びき』(近代出版;2018-19年度版,P.170)にも国内向けに改変されているが、ほぼそのまま転載されている。DPTでの保険適用の改定が望まれる。FORTHの担当者にはこれらを前提とした改定と注意書きを期待したい。このグローバルな基本事項も理解できずに平気で破傷風トキソイドを接種している施設がトラベルクリニックを名乗るのはいかがなものか。個人の健康管理上不適切な対応である。

日本では DPT1 期 4 回終了後 10 年目の 2 期は DTで0.1mlと法律で規定されている。つまり、 10年後の追加は破傷風単独でも 0.1ml で十分であ るのに 0.5ml で追加する根拠は全くない。これは DPTで 0.2ml に相当するが海外の破傷風感染対 策を考慮して DPT: 0.5ml で充分である。百日咳 の免疫が中学生以上ではほぼ低下し、国内でも海 外でも流行が問題になっている。北米/西欧/豪 州の先進国では出産に際し、妊娠後期の妊婦に Tdap を追加接種し、母体と新生児を百日咳から 守るようにしている4。その両親などが現地訪問 しての面会時には Tdap の追加が強く推奨され. その証明がないと面会に支障があるようである。 国内でもこの対策を推奨したい。我々は婚活・妊 活時には DPT の追加接種と麻疹風疹おたふく水 痘の抗体検査での不足分を追加するようにしてい る。新生児の同居家族も同様に注意が必要である。

小児は DPT または DPT-IPV の 1 期終了から 5 年以上経過していれば DPT での追加を推奨する。外傷時の破傷風追加は最終 DPT から 5 年以上と規定されている。そのため途上国への帯同時には5 年以上で DPT を接種する。先進国で小学校への入学時には 5 回目の DPT を Tdap で追加する。さらに 12 歳でも Tdap が追加される 50。

昭和43年以前生まれの方は、乳児期にDP2種混合(ジフテリアと百日咳)ワクチンで、3~4回接種している。破傷風は汚染された外傷時に、外科の医師などに接種されていなければ一度も打ったことがないので、海外渡航に際しては破傷風の

免疫も考慮して計画する。つまり初日には Tdap (破傷風を通常量含んだ DPT)で、1カ月後には 破傷風で、6カ月から1年後の3回目は百日咳と ジフテリアの免疫を高めるために DPT での追加 を推奨している(**表2**)。2018年2月に再開された DPT は生後3カ月から成人までの接種を目的 としており、海外の Tdap よりも百日咳への効果が優位であり安心である $^6$ 。 DPT/DPT-IPV は接種時痛があり、成人は乳幼児に比べて痛みには多少弱いものの、2011年1~8月に DPT で 0.5ml 接種した成人(10~63歳:520人)での全例調査で発赤腫脹は 10~25%程度と安全であった。同種の DPT による1歳児1期追加時調査では 54%であった(**図1**)。

#### 2. A 型肝炎(HA)·B 型肝炎(HB)の特徴

A型肝炎は衛生状態の悪い地域では水や食事 で感染する。B型肝炎は血液や体液からの感染だ けでなくコンタクトスポーツや現地での子ども との触れ合いでも感染リスクが高まる。途上国 ではどちらも必要である。1カ月あけて2回とそ の約半年後(2回目から4カ月以上1年以内を目 安)に3回目を追加して基礎免疫ができる。A型 肝炎はワクチンであれば国産・輸入を問わず基礎 免疫でほぼ陽転するが、 国産の B型肝炎ワクチ ンは3回では不足のことが多い。準備期間が短 く2回しか接種できない時にはできるだけ輸入 の HA・HB 混合ワクチンでの接種を推奨する <sup>7)</sup>。 あるいは3回接種時、またはその1カ月以降に陽 転確認をする。A型肝炎は感染発症しても重症化 することは稀で1~2週間の入院程度でほぼ治癒 し生涯免疫が得られるが、B型肝炎は感染すると 数十年後に発症することがあり、退職後の慢性化 と重症化が心配である。ぜひとも陽転確認で安心 して行きたい。先進国でも長期滞在時にはB型 肝炎ワクチンの接種を推奨する。留学では必須で ある。

海外で感染するB型肝炎は、遺伝子型「A」が中心で比較的慢性化し易く、肝硬変から肝癌への移行が危惧される。日本やアジアでは遺伝子型「C」と「B」が多いが国内でも最近は「A」が増えてきて

#### 表 2 成人の予防接種の考え方と選択 2021

〔渡航者の年齢,渡航先,渡航期間,準備期間,現地での行動,本人と企業の感染症への認識度・理解度,予防接種記録よっても異

1)東~東南アジアなどの都市部へ、長期の赴任・駐在

【A】: 昭和 43 年以前の生まれ 【B】: 昭和44年以降の生まれ (MMRV:麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査)

F-1 - HIV 1								(		711727-10				,				
接種日	Tdap	DPT	DPT-P	破傷風	DPT	DPT-P	A型肝炎	B型肝炎	日本脳炎	狂犬病	IPV	髄膜炎菌	腸チフス	ダニ脳炎	MMRV	インフル	黄熱	マラリア
初日	0				0	0	0	0	0						0			
1 週間後															不足を			
1 週间恢															追加			
3~4 週間後				0			0	0	(O)	0			0		0			
6カ月~1年後							0	0										
1年後		0								$\triangle$								
3~5年後																		

【◎:ぜひとも〔推奨〕○:できるだけ〔推薦〕□:できれば〔推選〕△:希望なら】

初回は、百日咳やジフテリアの流行が伝えられるので、Tdap を推奨。無ければ次善策(○) 2回目(3~4週間後)は破傷風で追加。 半年後の追加は DPT を推奨。破傷風は1

通常は DPT、インド周辺諸国への出張がありそうならポリオを含んだ DPT-P。 狂犬病は、輪入ワクチンで 1 週間後と 3 - 4 週間後の 3 回法(WHO 式)で完了する。帯同家族は通常不要。 日本脳炎は、母子手帳記録に 3 回ほどあれば、1 回でも可。40 歳以上なら 2 回。 麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査で不足分のみを追加。一時帰国で追加分の再検査。MR 接種のみは無駄。 A 型肝炎・B 型肝炎は輸入混合ワクチンを推奨。2 回で B 型肝炎は 80%陽転(国産は 30%程度)。

回のみ

2) 南西アジア(インドとその周辺諸国)へ、長期の赴任・駐在

【A】・昭和 43 年目前の生まわ 【B】・昭和 44 年以降の出まれ (MMR V・廃疹固疹おたよく水痘の抗休給本)

TAT . BUILD A	J - T-1/2	いっつエ・	× 1 C		I D I	[D] · 明和 丑 十分性の工まれ						(1/11/11 17 ・ / 小小/ショスパションには、くりには、1/11/12 (1/11/11 17 17 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 1						
接種日	Tdap	DPT	DPT-P	破傷風	DPT	DPT-P	A型肝炎	B型肝炎	日本脳炎	狂犬病	IPV	髄膜炎菌	腸チフス	ダニ脳炎	MMRV	インフル	黄熱	マラリア
初日			0		0	0	0	0		0	0				0			
1 週間後									0	0			0		不足を 追加			
3~4週間後							0	0	(◎)	0								$\triangle$
6カ月~1年後				0			0											
1年後																		
3~5年後																		

【◎:ぜひとも〔推奨〕○:できるだけ〔推薦〕□:できれば〔推選〕△:希望なら】

初回はジフテリアと百日咳およびポリオの

DPT-P, または DPT と IPV を選択。 狂犬病《WHO 式》と腸チフスは帯同家族にも推奨。

推奨。 Tdapと IPV または DPT-P (あるいは DPT

3)欧米先進諸国へ,長期の赴任

【A】: 昭和 43 年以前の生まれ 【B】: 昭和44年以降の生まれ (MMRV:麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査)

FITT . WHILH TO	)   ~/\li	10.5	5 4 0		101	IDI ANTINI ANTIN					2421643	1 11 11 11 11	11T-17C-EL/					
接種日	Tdap	DPT	DPT-P	破傷風	DPT	DPT-P	A型肝炎	B型肝炎	日本脳炎	狂犬病	IPV	髄膜炎菌	腸チフス	ダニ脳炎	MMRV	インフル	黄熱	マラリア
初日					0			0							0	$\triangle$		
1 週間後									0	0			0		不足を 追加			
3~4週間後				0			0	0							0			
6カ月~1年後																		
1年後		0		Ó												$\triangle$		
3~5年後																		

【◎:ぜひとも[推奨] ○:できるだけ[推薦] □:できれば[推選] △:希望なら】

DPT は留学もありそうなら Tdap でも可。中南米への出張があるなら A 型肝炎も推薦。狂犬病の事前接種は不要。 ドイツは,これにダニ脳炎を東欧のように計画。東欧への出張があるなら A 型肝炎も接種。 初回は百日咳を含んだ Tdap または DPT を推奨。

5)ロシア・東欧諸国へ、長期の赴任

【B】・昭和 44 年以降の出まれ 【A】・昭和 43 年以前の出まれ (MMP V・麻疹固疹おたよく水痘の坊休給本)

[17] · PH/1H 46	7 7771	ه ــــــــــــــــــــــــــــــــــــ	× 1 C	[D]・町加 丑 十25年の工まれ							(1411411111111111111111111111111111111							
接種日	Tdap	DPT	DPT-P	破傷風	DPT	DPT-P	A型肝炎	B型肝炎	日本脳炎	狂犬病	IPV	髄膜炎菌	腸チフス	ダニ脳炎	MMRV	インフル	黄熱	マラリア
初日				0			0	0						$\bigcirc$ $\triangle$				
1 週間後														Δ	不足を  追加			
3~4 週間後				0			0	0						$\bigcirc$ $\triangle$				
6カ月~1年後							0	0										
1年後				0										$(\bigcirc)$				
3~5年後																		

【◎:ぜひとも〔推奨〕○:できるだけ〔推薦〕□:できれば〔推選〕△:希望なら】

ダニ脳炎ワクチンを推薦。短期接種方法も可能(Encepur; 0 - 7-21 日 ..1 年, FSME; 0 - 14 日 - 5 月・3 年)

6)世界一周や途上国でのボランティア・J I CA・自衛官など

【A】: 昭和 43 年以前の生まれ 【B】: 昭和44年以降の生まれ (MMRV:麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査) |Tdap|DPT|DPT-P|破傷風 【DPT |DPT-P |A型肝炎 |B型肝炎 |日本脳炎 | 狂犬病 | IPV | 髄膜炎菌 | 腸チフス | ダニ脳炎 | MMRV | インフル | 黄熱 |マラリア | 接種日 初日 不足を 1週間後 0  $\bigcirc$ 追加 3~4 週間後 6カ月~1 年後 0  $(\bigcirc)$  $\triangle$ 0

【②:ぜひとも〔推奨〕○:できるだけ〔推薦〕□:できれば〔推選〕△:希望なら】
④では、Tdap-破傷風・DPT を推奨。南西アジア、中東、アフリカを経由するならなら IPV も推奨、あるいは初回に DPT-P を推薦。 ⑧では、DPT-P を推奨アジア経由なら日本脳炎を追加。世界一周は1か所での滞在期間が短いので狂犬病《WHO 式》を推奨。ボランティアなど滞在型は B 型肝炎も推薦。 髄膜炎と腸チフスは地域別のリスクで推薦。 マラリアは地域別のリスクで推選。 2021.10 名鉄病院予防接種センター

特集:ワクチン

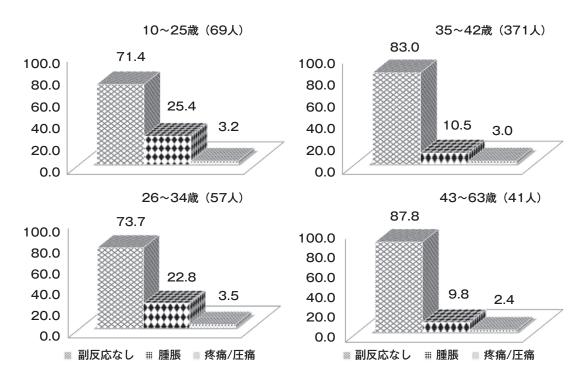


図 1 10歳から 63歳まで DPT: 0.5ml 接種時の全例調査(2011年1月~8月:520人) 年齢層の上昇に伴い発赤腫脹の頻度は下がっている。

(文献2より引用)

いる。日本で入手できるB型肝炎ワクチンは、国産のKMb製は「C」、米国のMSD製は「A」であるが、その効果の互換性が検証されている。海外のA型肝炎ワクチンは通常は半年ほどあけて2回法である。17歳以下の小児は小児用ワクチンで2回法である。国産のエイムゲン®(KMb製)は成人も小児も同量(0.5ml)を3回法で接種する。国産A型肝炎は海外の小児用とほぼ同等であり、小児では海外同様の2回法も検討している®。その後の検証でも6カ月から1年後の2回目追加時に100%陽転を確認している。

#### 3. 日本脳炎の優位性

日本脳炎は南西・東南・東アジアで流行している。 2013年の感染症情報センターの資料では中国ついでインド、インドシナ諸国などである。最も研究が進みほぼ病気をなくした日本でも郊外の養豚場近くでは小児の $7\sim10\%$ に不顕性感染が認められている $^9$ 。1期3回と2期の4回の基礎免疫終

了後 10 年過ぎには抗体価が低下しはじめ 20 年で ほぼ下がり切る。アジア諸国へ渡航する成人では 1~2回の追加を推奨する。基礎免疫記録が確認 できれば20年後までは1回でも十分で、それ以 上は2回の追加を計画する。 記録が不明なら若い 世代でも2~4週間ほどあけて2回追加する。そ の後3年間ほどは現地での感染にも対応できるし、 現地での自然感染で長期の免疫が可能と思われる。 幼少期に北東北や北海道で過ごしていると感染機 会がなく、基礎免疫もないので半年以降での3回 目も計画する。日本脳炎は生後6カ月以降で定期 接種できるので4週間あけて2回接種してから出 かけて、3回目は1年後ではなくて3歳過ぎに追 加すると接種量からも2期への移行間隔からも有 利である。日本製のワクチンが世界で最も有効で 安全であり、できるだけ国内で済ませるようにす る。海外での接種はやむを得ない時に最小限の接 種にとどめ、後日国産ワクチンで打ち直すように 指導している。

#### 4. 狂犬病の複雑な接種法

狂犬病ワクチンは哺乳類に咬まれた時の治療ワ クチンであり予防ワクチンではない。2~3回の 曝露前接種を行っても、 咬傷後には2回の追加が 必要である。哺乳類に咬まれた時の曝露後接種は、 1~3カ月後に発病する危険性を防ぐために4~5 回接種する。咬傷日または初回接種日を0日とし て,3日,7日,14日,28~30日後に接種する(Essen 法)。0日に2本,7日と21日に1本ずつの3回 法(Zagreb 法)もある。従来の国産ワクチンは海 外で承認されていないので曝露前接種には使用し ないが、今回海外製のラビピュール®が国内承認 された。接種方法は添付文書で確認する。曝露前 接種にも使用できるが品薄で今のところ保険適用 の曝露後接種用としている。曝露後のワクチンが 入手困難で咬傷リスクが高い途上国向けには輸入 ワクチンを利用している。米国は先進国でも狂犬 病リスクがあるが曝露後接種が可能であり. 動物 商や蝙蝠に遭遇しそうな特殊なケース(トンネル 工事, 洞窟探検など)を除いて曝露前接種は推奨 していない。

2018年4月にWHOが狂犬病ワクチンの接種法の推奨を変更し、曝露前と曝露後とも1回減らし最後の28日分を打たなくてもよいとした。WHOの推奨を受け入れている国や地域への渡航には曝露前は0,7~28日の2回で済ませることが可能である10。アジアでは理解が進んでいない地域もあり、3回法で接種するか2回法の説明書を証明書とは別に渡している。曝露前終了後の曝露後接種は従来と同様に2回(0,3日)である。WHO式曝露前接種の有効期限は書かれていないが不活化ワクチンであり10年程度で追加接種も検討している。狂犬病の研究者や獣医、野生動物に関わるハイリスク者は従来通りに3回の基礎免疫と1年後に4回目の追加。5年毎の追加接種を推奨している。

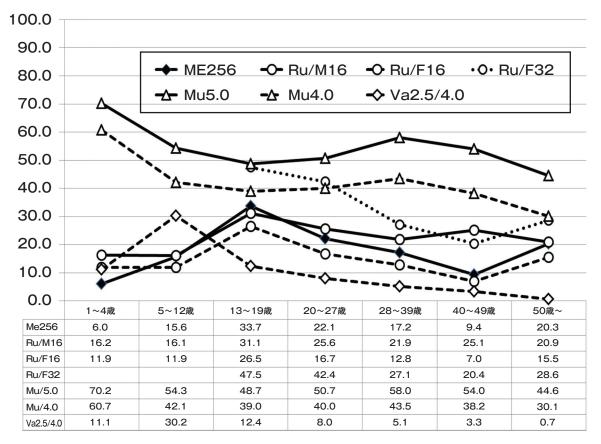
# 5. 麻疹・風疹・おたふくかぜ・水痘の抗体検査の 必要性

アジアでは麻疹・風疹・おたふくかぜ・水痘の流 行が常在している。国内の限定的な流行の多くが

アジア地域などから流入している。北米/西欧/ 豪州でも時々流行が報告されている。先進国とは いえ国内よりは感染リスクが高いと考えて免疫の 確認をすることが大切である。水痘だけは母の記 憶が信用できるが、麻疹・風疹・おたふくかぜは医 師の診断もあまりあてにならないので事前の検査 が重要である。国産ワクチンの1回だけの接種後 には、麻疹と風疹は良くて70~85%、おたふく かぜは20~50%, 水痘は80%程度にしか陽転 しない。2回接種後も麻疹と風疹は85~90%. おたふくかぜは70%程度、水痘は90%程度であ る 11)。90%の集団免疫があれば小学校集団を流 行から守るためには有効 12) とされるが、個人レ ベルでは明らかに不足であり、感染機会に遭遇す れば発症する可能性がある。成人で発病すれば個 人の重症感だけでなく、周りの家族や社会に対し て感染源となり得る危険性を秘めている。適切な 検査法で有効な免疫を確認できて初めて個人予防 が可能となる。常在地域への渡航に際して免疫の 確認は大切である。

適切な検査法として、麻疹は PA 法で 256 倍以上または NT 法で 4 倍以上、風疹は HI 法で男性 16 倍以上(妊娠希望の女性は 32 倍以上)、おたふくかぜは EIAIGG 法で 5.0 以上(幼児ワクチン後 6.0 以上)、水痘は EIAIGG 法で 4.0 以上(幼児ワクチン後 2.5 以上)を、「追加接種を必要としない陽性基準」と考えている。この基準未満ならすみやかな追加接種を推奨する。日本環境感染学会基準 13 よりは院内感染対策としても海外生活にも有用と考える。個人レベルでの安全性と有効性が大切であり、長年の疫学調査や検査を伴う臨床経験から得られたものである。

2018年1月から10カ月間に当センターに受診して「麻疹風疹おたふくかぜ水痘抗体検査」をした人の全検査データを年齢層別に集計して提示する(図2)。国産のこれらの生ワクチンは同種の海外製に比べて副反応も少なく安全であるが、肝心の陽転率は低い。ワクチンに対する考え方の違いかもしれない。米国のMMR(麻疹風疹おたふくかぜ)3種混合またはMMRV(麻疹風疹おたふく水痘)4種混合ワクチンの基準では1歳過ぎに2回



#### 図2 感染症の年齢層別陰性率(2018年1~10月)

2018 年 1 月から 10 月までの 10 カ月間に、当センターを受診して「麻疹風疹おたふくかぜ水痘抗体検査」を行った人の全検査データを年齢層別に集計した。調査数は疾患別に 2.738 人である。陽性基準は本文に示している。それ未満の追加接種を推奨する人を陰性率で年齢層ごとに評価した。

麻疹と風疹は中学・高校生では約30%が陰性,成人も20%程度が陰性,おたふくかぜはどの世代も40~50%が陰性,水痘は学童で30%が陰性,中学生以上,成人では10%以下である。感染発症した時に重篤な合併症が心配なおたふくかぜの陰性率が高いことが注目される。アジアなどの途上国はこれらの流行地であり,先進国でも国内よりは感染リスクが高いため,渡航前には不足分の追加接種を推奨する。

(筆者作成)

の接種で十分とされているが、それをそのまま国 産ワクチンに当てはめるのは難しい。

#### Ⅲ. 留学に際しての大切なポイント

代表的な米国の高校・大学留学に際しての追加 接種と検査のポイントと考え方を順に記載する。 基本的には小中学生での渡米も同様である。

①ポリオは4回接種、かつ4歳以降でのIPV 追加接種が必要。つまりIPV世代は1回,OPV(oral polio vaccine)(経口ポリオワクチン)世代は2回 追加する。大学生は1回でもよいが指定書類に記 載がなければ追加不要。

- ② DPT 三種混合 (破傷風ジフテリア百日咳) は日本は h1 期追加の 4 回で終了しているが、海外では  $4\sim6$  歳で DPT または T dap を追加する。学童以上は T dap で追加する。
  - ③ MMR 三種混合(麻疹・おたふくかぜ・風疹)

海外では通常1歳過ぎと4~6歳に2回接種する。 米国留学では2回のMMRを求められるが、適 切な陽性抗体価の証明で対応可能である。麻疹 PA 法256倍以上、風疹 HI 法16倍以上、おたふ くかぜ EIA/IgG 法5.0以上、水痘 EIA/IgG 法4.0 以上で陽性と評価。罹患証明では不可、麻疹風疹 おたふく水痘の抗体検査で陽性を証明する。英語 表記のデータを添付する。不足分は追加接種して 証明する。陰性の時は2回の追加を求められるこ ともある。

#### ④水痘(Chicken pox, Varicella)

正確な日付の罹患証明でもいいが、できれば ELISA/IgG (EIA/IgG)法で陽性を証明する。

あるいは検査しないで、MMR ワクチンと水痘 ワクチンの2回接種する対応も考えられるが、体 への負担と時間・費用の無駄が多く推奨できない。

⑤ツベルクリン (Mantoux test, PPD) /BCG 記録 入学の1年以内(州によっては3カ月以内)の結果(induration (膨疹))を証明する。

日本的な紅斑(erythema)では証明にならない。 母子手帳記載のツベルクリン記録は誤解を招くの で記載しない。強陽性反応時には、IGRA (QFT, T-spot)検査で結核を否定する。

#### ⑥胸部 X 線(Chest X-ray)

ツベルクリン反応陽性時(induration;10mm 以上)に胸部 X 線で結核を否定する。

#### ⑦B型肝炎(Hep-B)

1カ月あけて2回接種する。渡航までに時間があれば $4\sim5$ カ月後に3回目を接種する。なければ2回で渡航し、帰国後の追加を忘れない。入寮時には推奨。

A 型肝炎(Hep-A)も要求されていれば接種する。 17歳未満は6カ月間隔で2回。

⑧ 4 価 髄 膜 炎 菌 性 髄 膜 炎 (Meningococcal Meningitis (ACYW135), MCV4)

12歳以上で1回接種する。大学生では5年後の2回目も要求されることもある。入寮時には必要。

⑨推奨される接種と検査の具体例(小学校高学 年から高校・大学生まで)

初診時にHB①とTdapとMCV 4 (Meningococcal conjugate vaccine) (髄膜炎菌結合型ワクチン)とIPV③を接種し、ツベルクリンと麻疹・風疹・おたふくかぜ・水痘の抗体検査をする。2~3日後にツベルクリン判定。1カ月後にHB②とIPV④を接種し、抗体検査で陰性のものも接種して英文の予防接種証明書を作成する。4~5カ月後にHB③を追加できれば再度追加証明書を発行する。

# おわりに

赴任者本人とその帯同家族の健康を第一に考え て海外戦略を再検討してほしい。ひいては企業の ためにも一般社会のためにも重要なことと考えて いる。各種の条件に応じて海外赴任に最適な接種 計画を準備しその実践を心掛けていきたい。東海 地区ではさすがに減ったが関西や関東の大企業に も「破傷風とA型肝炎だけは会社負担する」という、 ワクチン界のブラック企業も存在するようである。 また米国赴任に際して「破傷風と A 型肝炎と狂犬 病」、最近はこれに「MR」を加える企業も散見され るが基本的にでたらめである。これで済まされる 従業員とその家族は不幸である。さらに問題なの はその間違いを是正することなく企業の言われる ままに「若い人に破傷風を打ったり」「国産狂犬病 を2回で済ませたり」という中途半端な医療機関 も未だにある。検診センターが片手間に接種する ような施設の多くは間違ったままの不適切な接種 をくり返しているので注意したい。

海外渡航をより専門的にサポートするなら,少なくとも Tdap, 腸チフス, 狂犬病, さらに A型 肝炎・B型肝炎混合とダニ脳炎の 5 種類の輸入ワクチンを準備したい。

東海渡航ワクチンセミナー・医師会や自治体での研修会を定期的に開催して、また当センターホームページにも多くの情報を発信している<sup>14)</sup>。

40歳代で2ヵ月後に上海へ3年間赴任のケースでは、初日にDPT、日本脳炎、A型肝炎・B型肝炎混合を接種して麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査、その1ヵ月後に日本脳炎とA型肝炎・B型肝炎混合の2回目と検査で不足分を追加、その半年から1年後にA型肝炎・B型肝炎混合3回目とそれらの陽転確認検査を行う。

30~40歳代で中南米に出張予定のない米国赴任では、初日に DPT または Tdap と輸入 B型肝炎1回目と麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査、1カ月後に輸入 B型肝炎2回目と検査で不足分を追加、半年から1年後には輸入 B型肝炎3回目とそれらの陽転確認検査。

20歳代で世界一周旅行なら、初日に4種混合

(DPT-IPV), 日本脳炎, A型肝炎, 狂犬病を接種して麻疹風疹おたふく水痘の抗体検査。1週間後に狂犬病2回目と腸チフス, 2週間あけてA型肝炎2回目と狂犬病3回目と検査で不足分の追加。その後検疫所で黄熱を追加して渡航し帰国後にA型肝炎3回目を追加する。

このように無駄を省いて必要最低限の計画と接種を推奨している(**表2**)。

成人でも母子手帳を探して確認してほしい。それは個人の感染症の歴史が刻まれている一級の貴重な資料である。仮に乳幼児期の記録が全くなくても、きちんと打ち始めるにあたっての大切な記録となる。母子手帳を紛失した場合はやむを得ないが、ほぼ済ませてあることを前提に今までの渡航ワクチンの記録や記憶を頼りに「麻疹風疹おたふく水痘や A型肝炎と B型肝炎の抗体検査」などを駆使して、また DPT 接種後の反応も参考にしながら追加接種計画を決めている。接種記録は海外で通用するような英語表記の記録を作成して持参させて初めて有効である。

# 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) 厚生労働省検疫所 FORTH: お役立ち情報. 海外渡航のためのワクチン. https://www.forth.go.jp/useful/vaccination.html
- 2) 宮津光伸:海外渡航ワクチンの考え方とトラベルクリニックのあり方;参加と婦人科 2020;87:431439.

- 3) Tejpratap SP, et al; Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Tetanus. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html
- 4) Walls T, et al: Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. BMJ Open 2016; 6: e009536. doi:10.1136/bmjopen-2015-009536.
- 5) CDC: Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2011. MMWR 2011; 60:13-15.
- 6) Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 2018: 67: 1-44.
- 7) 菊池 均ほか: B型肝炎ワクチン2, 3, 4回接種後の 年齢別抗体陽性率に関する検討~3回接種時の抗体価 から4回目接種要否を推定~, 日本渡航医学会誌 2014;8:21-25.
- 8) 宮津光伸ほか: A型肝炎ワクチン(エイムゲン: AIMMUGEN) 2回法の検証, 日本渡航医学会誌 2014; 8:50-63.
- 9) 多屋馨子ほか:第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会資料 (2012/10/31)
- 10) Rabies vaccine: WHO position paper; WHO WER 2018; 93: 201-220.
- 11) 宮津光伸: MR (麻疹と風疹) ワクチンについて考える; 現代医学 2015; 62.
- 12) 磯村思无ほか; 1983 年春の岐阜県中津川市における 麻疹の流行調査; 臨床とウイルス 1984; 12: 471-474.
- 13) 日本環境感染学会編, 医療関係者のためのワクチンガイドライン(第3版); 環境感染誌 35-Suppl. II, 2020
- 14) 宮津光伸ほか: 個別接種外来からトラベルクリニックへ(30年の変遷), 日本渡航医学会誌 2015;9:51-59.

# 特集

# 本邦における小児用ワクチン - この 10 年で急速に改善したワクチンギャップ -

# 西村直子\*

# 内容紹介

2008年にインフルエンザ菌 b型(Hib)ワクチンが市販されて以降,接種可能なワクチンの種類が増え,さらにいくつかの任意接種ワクチンが定期接種化されたことにより,ワクチンギャップは急速に改善した。

Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン (Pneumococcal conjugate vaccine: PCV)の導入により小児細菌性髄膜炎は激減したものの、無莢膜型インフルエンザ菌による侵襲性感染症の出現や PCV 非含有血清型による肺炎球菌感染症の増加が懸念されている。本邦で開発された水痘ワクチンは、1987年に任意接種として接種が開始され、2014年にようやく定期接種化された。2回接種法の導入により水痘患者数は減少しているが、今後は2回のワクチン接種歴のない児へのキャッチアップ接種が必要である。

#### はじめに

本邦は無菌体百日咳ワクチン、水痘ワクチンなどを世界に先駆けて開発してきたが、1990年代に入って予防接種による健康被害が社会問題となり、国内のワクチン開発が停滞するとともに、海

—Key words -

Hib ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン、侵襲性感染症、 水痘ワクチン、水痘 外の新規ワクチンの導入が大きく遅れることと なった。その結果、先進諸国と比べて公的に接種 するワクチンの種類が少ない、いわゆるワクチン ギャップが生じたのである。

2013年4月、ワクチンギャップの問題の解消や、 予防接種施策を総合的かつ継続的に評価・検討する仕組みの構築等のため、予防接種制度について幅広い見直しを行う必要があるとして予防接種法の改正が実施された。これにより、Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンの定期接種化が実現した。さらに、2014年10月に水痘ワクチンの2回接種、2016年10月にすべての0歳児に対するB型肝炎ワクチン、2020年10月にはロタウイルスワクチンが定期接種となり、小児に推奨されるワクチンの中で、まだ任意接種で残っているのはムンプスワクチン、インフルエンザワクチンとなった。

本稿では、最近 10 年間に新たに定期接種対象 疾病となった Hib 感染症、小児の肺炎球菌感染症、 水痘について、江南厚生病院こども医療センター (以下、当センターと略す)の成績を示し、定期接 種化後の現状と課題を概説する。

#### I.Hib 感染症

<sup>\*</sup> Naoko Nishimura: 江南厚生病院こども医療センター

喉頭蓋炎. 関節炎などの侵襲性感染症の多くが b 型によるものである。米国では、5歳未満の小児 を中心に年間 20,000 例(10 万人当たり 40~50 例) の侵襲性 Hi 感染症が発生していたが、1980 年代 後半に Hib ワクチンが導入され、侵襲性 Hi 感染 症罹患率が99%減少したと報告されている10。本 邦では、2008年にHib ワクチンが任意接種ワク チンとして認められ、2013年には予防接種法で 定められた定期接種ワクチンとなった。その後、 Hib 感染症の減少が報告されている。10 道県を対 象としたアクティブサーベイランスによると<sup>2)</sup>. 5歳未満小児の人口 10万人当たりの侵襲性 Hi 感 染症罹患率は、2008~2012年と比較して2013~ 2017年は93%減少し、2014年以降はHibによる 侵襲性 Hi 感染症の患者は報告されなかった。一方、 近年は NTHi や非 b 型株による侵襲性 Hi 感染症 の報告が散見されるようになっている 2.3 。

2016年の当センター小児科において分離され たHi株(n=318)の莢膜血清型は、NTが311株 (97.8%)と大部分を占め、b型は1株(0.3%)であっ た<sup>4)</sup>。過去3回の調査成績において, b型の分離 率は2016年が最も低く(1999年6.7%, 2005年 14.5%, 2009年3.3%), Hib ワクチン定期接種化 の影響が示唆された。最近13年間(2008年1月~ 2020年12月)の侵襲性Hi 感染症は18例であっ た(**図1**) <sup>5)</sup>。2008~2010年に髄膜炎が6例,非髄 膜炎が7例みられたが、2011年以降の10年間で 髄膜炎が1例,非髄膜炎が4例と減少している。 また、2008~2010年は全例がHibであったが、 2011年以降は全例が NTHi であり、侵襲性 Hi 感 染症の減少と莢膜血清型の変化を認めた。今後, Hib ワクチン接種歴のある児が侵襲性 Hi 感染症 に罹患した際には、分離株の莢膜血清型を確認す ることが重要と思われる。

# Ⅱ. 小児の肺炎球菌感染症

肺炎球菌(Streptococcus pneumoniae) は90種 以上の莢膜血清型を持つ連鎖球菌であり、呼吸 器感染症、中耳炎、副鼻腔炎など小児感染症の 代表的な起因菌のひとつである。上気道に感染後、 時に細菌性髄膜炎、敗血症などの侵襲性肺炎球 菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)を引き起こす。小児用の PCV が普及後に IPD は減少しているが、Hib 感染症ほどに激減という状況には至っていない。PCV はワクチンに含まれる血清型特異的に有効なワクチンであり、全血清型の肺炎球菌に効果が期待できるわけではない。

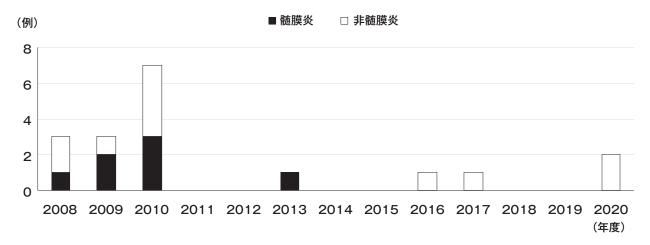
2000 年に 7 価 PCV (PCV7) が導入された米国では、2010 年に PCV7 から 13 価 PCV (PCV13) へ変更された<sup>6)</sup>。 PCV13 含有血清型による小児 IPD は 90%減少したが、その後の PCV13 非含有血清型による IPD の増加が問題となっている。本邦では、2010 年 2 月に PCV7 が市販され、2013 年 4 月に定期接種化、さらに同年11 月には PCV7 から PCV13 に変更された。 PCV 導入後に大幅に減少した小児 IPD の罹患率は、 PCV13 非含有血清型による IPD 罹患が増加しているために、2017 年は 2008~2010 年と比較し 50%の減少にとどまった<sup>7)</sup>。

当センターにおける3回の調査成績において、PCV13関連血清型の分離率が2002年の83.9%、2008年の85.5%から2016~2017年の7.6%と大幅に低下しており、PCV13の普及による肺炎球菌の血清型置換を認めた8。PCV定期接種化後も毎年1~4例のIPDが入院しており、髄膜炎例はなく全例が菌血症であった(図1)。2016~2017年の1年間に菌血症を呈したのは5例(1歳0か月~3歳2か月)で、全例にPCV13の1回以上の接種歴を認め、4例では3回以上接種されていた。分離株の莢膜血清型は、10A、22F、22F、24F、24Fであり、すべてPCV13非含有血清型であった9。今後は含有する血清型を増やしたPCVや、血清型に関わらず全ての肺炎球菌に効果を示す新規ワクチンの開発が望まれる。

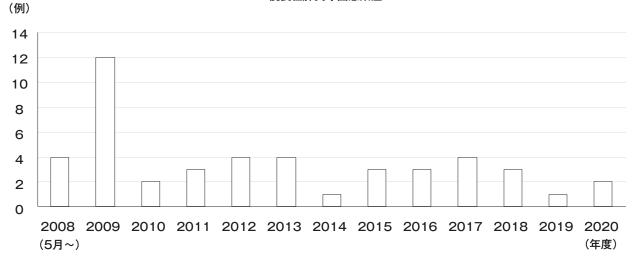
#### Ⅲ. 水 痘

水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) の初感染像が水痘であり、一般に予後良好な疾患である。しかし、健常者においても少なからず入院例や合併症例が存在し、ハイリスクとされる者(免疫不全者、分娩前後に水痘を発症した母親から生まれた新生児など)では水痘が重症化

#### 侵襲性インフルエンザ菌感染症



#### 侵襲性肺炎球菌感染症



#### 図1 江南厚生病院こども医療センターにおける侵襲性感染症(2008~2020年)

Hib ワクチンと PCV は 2011 年から公費助成開始,2013 年 4 月に定期接種となった。侵襲性 Hi 感染症(上段):2008~2010 年は全例が Hib であったが,2011 年以降は全例が NTHi である。IPD (下段):PCV 定期接種化後も毎年  $1\sim4$  例が入院しているが髄膜炎例はなく,全例が菌血症であった。

(筆者作成)

して時には致命的になることもある。1974年に高橋理明らによって開発された水痘ワクチン (Oka 株) は、本邦では1987年3月より任意接種として小児に1回接種が開始された。接種率は20%前後から徐々に向上したものの50%程度にとどまり、毎年流行をくり返していた<sup>10)</sup>。さらに、ワクチン接種者の20~30%はワクチン接種後水痘(breakthrough varicella: BV)に罹患していた。米国では1995年に水痘ワクチンが導入され、

2006年にはBVを予防する目的で2回接種となった。ワクチン導入前と比べて水痘患者数は97%減少と大きな効果をあげている<sup>11)</sup>。米国から遅れること約20年,本邦でも2014年10月に水痘ワクチンが定期接種となり,同時に2回接種法が導入された。当センターの成績<sup>12)</sup>では、水痘ワクチン定期2回目接種後には100%が抗体陽性となり、良好な抗体産生が示された。また、Hattoriらの成績<sup>13)</sup>では、水痘ワクチンの予防効果は1

特集:ワクチン

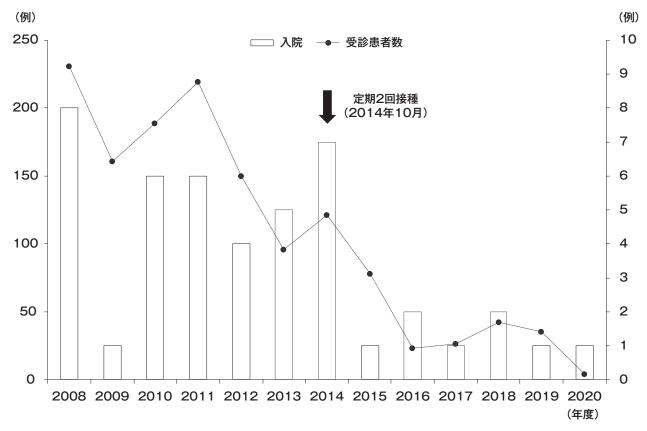


図2 江南厚生病院こども医療センターにおける水痘受診患者数・入院数(2008年4月~2021年3月) 水痘ワクチン定期接種化後に水痘患者数・入院数は著しく減少している。

(筆者作成)

回接種で77%,2回接種で95%であり,定期接種化後の2回接種後罹患率は1回接種後罹患率の約1/4であった。これらの成績から,2回接種を確実に実施することが重要と思われる。

感染症発生動向調査によると、水痘小児科定点報告数は定期接種化直後の2015年から大きく減少し、2018年には17.9人/年、2000~2011年平均比で78.1%の減少率であった<sup>14)</sup>。特に0歳、1~4歳の報告数が大きく減少し、報告数全体に占める5歳未満の割合は2000~2011年の平均77%から2018年の34%に減少した。当センターでの2008~2020年度の水痘受診患者数・入院数を示す(図2)。定点報告数同様、定期接種化後に水痘患者数・入院数ともに大幅な減少を認めている。2015年度以降の6年間についてみると、BVが約半数を占め、2回接種の割合は14%であった。年

齢分布では、 $0\sim9$ 歳の患者数が減少しているが、 $10\sim15$ 歳に大きな変化はない。

水痘ワクチン定期接種化後の課題として,流行抑制に必要な90%台の高いワクチン接種率を維持するため,2回のワクチン接種歴のない児に対するキャッチアップ接種を進めることが重要である。定期接種の対象とならなかった児では,水痘ワクチン未接種または1回しか接種していない場合が多いと思われる。これらの児が十分な免疫を持たないまま青年・成人となりVZVに曝露され水痘を発症した場合,学校や職場で水痘のアウトブレイクが起こり得るし,特にワクチン未接種者では水痘の重症化が懸念される。成人の水痘は小児期の水痘よりも重いとされ,高率に肺炎を合併する。妊婦であれば胎児への先天性水痘症候群や重篤な新生児水痘を発生させる可能性もある。水

痘患者数が著しく減少したとはいえ VZV が排除 されたわけではないので、水痘ワクチンのキャッ チアップ接種は、個人防御と集団防御の両面から 重要であると言える。

# おわりに

ワクチンが定期接種化された Hib 感染症, 肺炎球菌感染症, 水痘の3疾患について, 現状と課題を当センターの成績を示しつつ概説した。本稿では述べなかったが, さらなるワクチンギャップの解消を目指して, ムンプスワクチンとインフルエンザワクチンの定期接種化の実現を期待したい。

#### 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

- Oliver SE, et al: *Haemophilus influenzae* type B. eds Hall E, et al: Epidemiology and prevention of vaccinepreventable diseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021; 111-123.
- 2) Suga S, et al: A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. Vaccine 2018: 36:5678-5684.
- 3) 武内 俊ほか:無莢膜型インフルエンザ菌による髄膜 炎の4歳健常児例. 小児感染免疫2015;27:17-22.
- 4) 及川加奈ほか: 2016 年に当院小児科において分離された Haemophilus influenzae の莢膜血清型と薬剤感受

- 性 過去 3 回の調査との比較 . 医学検査 2018;67:430436.
- 5) 野口智靖ほか: 2016 年のインフルエンザ菌分離小児 の臨床像と分離株の莢膜血清型. 小児科 2019;60: 1419-2424.
- 6) Gierke R, et al: Pneumococcal disease. eds Hall E, et al: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable deseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021; 255-274.
- 7) 菅 秀ほか:13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13) 導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の現状. 病 原微生物検出情報 2018;39:112-114.
- 8) 魚住佑樹ほか: 2016 年8月からの1年間に小児から 分離された肺炎球菌の莢膜血清型 - 過去2回の調査成 績との比較 - . 医学検査2019:68:731-736.
- 9) 福田悠人ほか: 2016 年8月~2017 年6月の1年間に 肺炎球菌が分離された小児例の検討と分離株の抗菌薬 感受性. 小児科 2020; 61: 1334-1340.
- 10) Ozaki T, et al: Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. Vaccine 2016; 34: 3427-3433.
- 11) Lopez A, et al: Varicella. eds Hall E, et al: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable deseases. 14<sup>th</sup> ed, Public Health Foundation, Washington DC. 2021; 329-348.
- 12) 尾崎隆男ほか: 水痘ワクチン定期 2 回接種の抗体産生. 日本小児科学会雑誌 2017; 121: 1523-1527.
- 13) Hattori F, et al: Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children. Vaccine 2017; 35: 4936-4941.
- 14) 国立感染症研究所: 水痘ワクチン定期接種化後の水痘 発生動向の変化~感染症発生動向調査より・2019 年第 37 週 時 点 ~. 2021 年 10 月 10 日 閲覧. https://www. niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/9159varicella-20191016.html

# 特集

# ワクチンを取り巻く状況 新型コロナウイルスワクチン up to date

吉川哲史\*

## はじめに

我々が使用してきたワクチンは、長きにわたり、 弱毒生ワクチンと不活化ワクチンに大別されてき た。弱毒生ワクチンは、弱毒化した感染性病原体 をヒトに接種して感染させ、液性免疫、細胞性免 疫を誘導するもので、副反応も実際の感染症と同 様の症状、合併症が起こり得る。一方、不活化ワ クチンは主に液性免疫を誘導するために、目的と する感染性病原体. あるいはその感染防御抗原だ けを抽出後不活化し接種する。しかし、新型コロ ナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックに 遭遇し、これまでほとんどあるいは全く使用され ていない, ウイルスベクターと mRNA という新 しい2種類のワクチンプラットフォームが導入さ れるに至った。しかも、これまでのワクチンは開 発に着手してから市場に出るまで. さらには universal immunization に至るまでには何十年も 要してきたが、新型コロナウイルスワクチンは、 新たなワクチンプラットフォームを使用している にもかかわらず、極めて速やかに広く接種される に至っている。

本稿では、新型コロナウイルスワクチンの開発 の経緯、効果と安全性、さらには今我々が直面し ている新たな課題について概説する。

—Key words

ワクチン, COVID-19, mRNA

# I. ワクチン開発までの経緯

2019年12月に中国武漢で原因不明の肺炎患者 が多発し、疫学的解析により、武漢市場の感染拡 大が示唆され、市場閉鎖に至った。その後、中国 CDC が新型コロナウイルスが原因であると発表 し、直ちにその遺伝子配列が公表された10。公表 された遺伝子配列を基に、現在使用されている mRNA ワクチン, ウイルスベクターワクチン開 発が進められた。これらワクチンは、病原微生物 の遺伝子塩基配列が判明すれば理論的には作成可 能であり、弱毒生ワクチンや不活化ワクチン製造 の際に必要なウイルス培養を要しないため、バイ オハザード対策を講ずる必要もない。よって、迅 速かつ安全に大量のワクチン生産が可能となり, 今後の emerging infectious diseases 出現の際にも 有用なワクチンプラットフォームとなると期待さ れている2)。

mRNA ワクチンは、mRNA を効率的に宿主細胞にデリバリーするための脂質二重膜が鍵となるが、宿主細胞に取り込まれた mRNA はパターン認識受容体に認識され、自然免疫を惹起するとともに、mRNA から翻訳合成された蛋白抗原によって獲得免疫が誘導される。一方で、mRNA を用いるために冷凍輸送、保存が必要となり、そのための設備、輸送システム構築が必須となる³。一方のウイルスベクターワクチンは、ヒトでの病原性が低いウイルスをベクターとして利用し、標的とした感染性微生物の抗原遺伝子を組み込んだウ

<sup>\*</sup> Tetsushi Yoshikawa:藤田医科大学医学部 小児科学

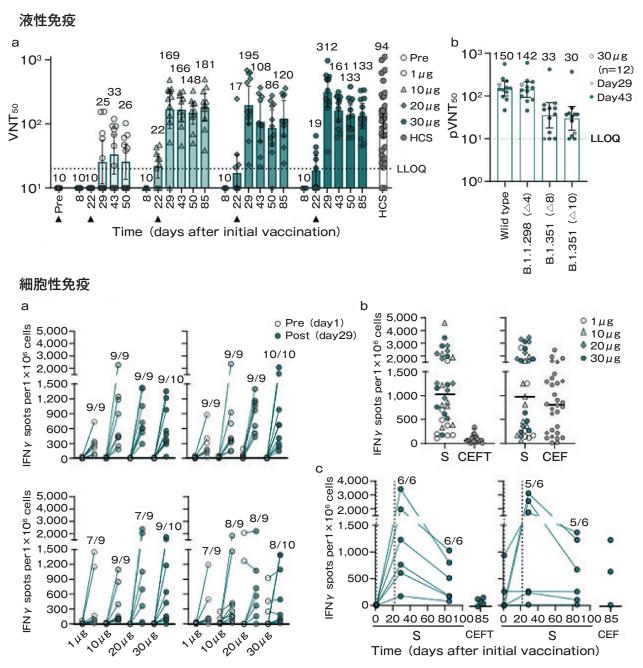


図 1 mRNA ワクチン(BNT162b2)による液性免疫誘導, 細胞性免疫誘導

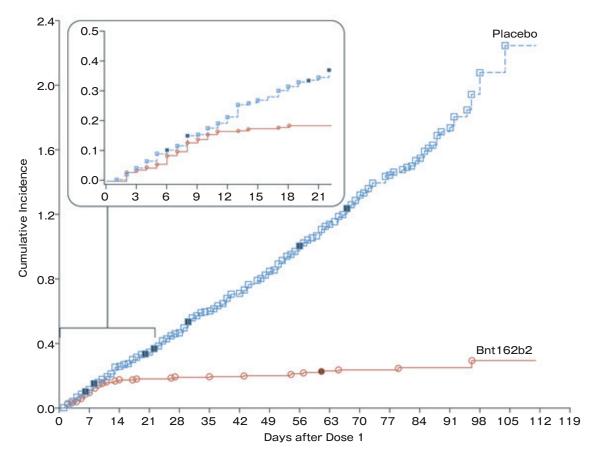
(文献5より引用)

イルスをワクチンとして接種するものである。新型コロナウイルスワクチンの開発に際しては、主にアデノウイルスベクターが使われている。稀ではあるが、ベクターウイルスに対する抗体を保有している。ヒトにおいては効果が減弱する。また、接種反復に伴い、ベクターに対して免疫が誘導されると、ワクチン効果が減弱する可能性がある<sup>4</sup>。

#### Ⅱ. ワクチンの効果

ワクチンの効果を考えるうえで、いくつかの指標に分けて考えると理解しやすい。免疫原性に関して m RNA ワクチン(BNT162b2)の液性免疫、細胞性免疫誘導効果を示す(**図1**)  $^{5}$  。このワクチンが、弱毒生ワクチン同様液性免疫のみならず細

特集:ワクチン



Efficacy end-point Subgroup	BANT162	2,30 μg (N=21,669)	Placebo	VE (95%CI)	
	No,of participants	Surveillance time penon -yr (no,at rink)	No,of participants	Surveillance time penon -yr (no,at rink)	percent
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21.314)	275	3,982 (21,258)	82.0 (75.6-86.9)
After dose 1 to before de	ose 2 39		82		52.4 (29.5-68.4)
Dose 2 to 7 days after d	ose 2 2		21		90.5 (61.0-98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8-97.6)

図 2 mRNA ワクチン(BNT162b2)の発症予防効果

(文献6より引用)

胞性免疫も誘導できることが示されている。液性、細胞性免疫誘導能は、他のm RNA ワクチンやウイルスベクターワクチンでも同様に認められている 50。

発症予防効果についても、約4万人を対象とした無作為二重盲検化比較試験がBNT162b2について実施され、ワクチン接種群では2回接種完了後7日目以降の観察期間中に9名のCOVID-19患者が発症したのに対し、プラセボ群では172名が発症し、その結果、94.8%という非常に高い発症予

防効果が認められた(**図2**) <sup>6</sup>。その他のワクチンも同様の高い発症予防効果が確認され、各ワクチンの緊急使用が認められた。一方で、COVID-19のように不顕性感染率の高い感染症は、症状に気づかず感染している人が多数存在する可能性があるために感染予防効果の評価は難しい。このような感染症で感染予防効果を評価するには、ワクチン接種群、プラセボ群の感染の有無を定期的に検査する必要がある。医療従事者を対象として、ワクチン接種群、プラセボ群に分け、定期的に

PCR 検査を実施し感染モニタリングをした結果、プラセボ群に比してワクチン接種群では感染例の数も有意に少なく、これらのワクチンは発症予防効果のみならず、感染予防効果があることも明らかになっているで。

# Ⅲ. ワクチンの安全性

ワクチンは健常人に接種するため、一般的な薬 剤に比して安全性についてのハードルは高い。安 全性評価のために、副反応と有害事象は明確に分 ける必要がある。副反応はワクチン接種に伴って 生じた免疫付与以外の反応で、例えばおたふくか ぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎が該当する。一 方, 有害事象は因果関係の有無を問わないため, MR ワクチン接種翌日に突発疹に罹患し、それに 伴う複雑型熱性けいれんを生じたような場合も有 害事象として報告される可能性がある。因果関係 の有無を考える際には、ワクチン接種と当該事象 の時間関係、臨床検体からのワクチン株ウイルス 検出の有無が重要である(例:おたふくかぜワク チン接種後無菌性髄膜炎患児の髄液からワクチン 株ウイルスが検出)。また、症例対照研究などの 統計学的手法を用いて、科学的に因果関係の有無 を評価することも重要である。しかし、 症例対照 研究を用いても、頻度の低い重篤な副反応は検出 できない可能性があることに注意する必要がある。

mRNA ワクチン接種に伴う副反応としては、接種 24 時間頃を中心に、発熱、倦怠感、頭痛、悪寒、局所の疼痛、腫脹、リンパ節腫大などの症状が出現する。一般に1回目より 2 回目接種でより強く、高齢者に比べ若年者で発生頻度、程度とも強いとされている。これら接種直後の副反応は、我々が今まで経験してきた既存のワクチンに比べ明らかに高率でかつ強いが、これはワクチン承認前の第Ⅲ相臨床試験でも明らかにされていた。その後、一般のワクチン接種が開始され接種者数が飛躍的に増えるにつれ、市販後の調査でアナフィラキシーショック、ウイルスベクターワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症、モデルナアームと呼ばれる遅延型皮膚反応など様々な副反応が生じることが明らかになってきている。さら

に、現在最も重要視されている副反応として、若年の男性に好発するとされている心筋炎・心膜炎があげられる。現時点では、重症例は稀で数日の経過で軽快し退院している症例がほとんどであるが、将来的な不整脈や心筋症への進展など長期的な予後は不明と言わざるを得ない。米国 CDC は、ワクチン接種後心筋炎・心膜炎発症のリスクベネフィットについて検討し、現時点ではベネフィットがリスクを上回るとしてワクチンの継続使用を推奨している®。

新型コロナウイルスワクチン接種のリスクベネフィットを評価する上で、成人、特に高齢者は重症化リスクが高く、個人の疾病予防という観点から成人がこのワクチン接種を受ける意義は極めて高い。さらに、COVID-19流行に伴う重症患者数の急速な増加は、入院病床不足をはじめとした医療のひっ迫という重大な社会問題を引き起こすため、それを防ぐ意味でも成人へのワクチン接種の意義が揺らぐことはない。

一方, 小児に関しては SARS-CoV-2 に感染してもほとんどが無症状から軽症で、少なくとも個人の疾病予防という観点ではメリットは少ないと思われる。また、感染力の高いデルタ株が主流の第5波の流行時には小児患者数も増加したが、主要な感染源は家庭内であり、インフルエンザのように学校が地域流行の発生源となるようなことはなかった(表1)<sup>9</sup>。よって、流行制御のために小児に対して高率な免疫を付与する意義もそれほど高くはないと思われる。小児へのワクチン接種は、集団免疫効果としての期待、感染予防目的で制限されている子どもたちの日常生活制限の緩和、さらには受験生が安心して試験に臨めるなどのメリットは考えられる。

一方、リスクに関しては前述の様々な副反応に加え、思春期の子どもたちに好発する接種ストレス 反 応 (immunization stress-related responses: ISRR)、特に遅発性反応としての解離性神経症状反応 <sup>10)</sup> に注意する必要がある。子宮頸がんワクチン接種の際に、接種後に脱力や麻痺など様々な神経症状の出現が問題となったが、このような反応はワクチン接種を契機に個々の被接種者が抱え

感染場所	3~5歳	6~12歳	13~15 歳	16~18 歳
学校等	168 人	332 人	435 人	878 人
	(15.9%)	(14.6%)	(33.0%)	(45.7%)
福祉施設(児童)	209 人	74 人	27 人	13 人
	(19.8%)	(3.2%)	(2.0%)	(0.7%)
運動施設	6 人	34 人	19 人	35 人
	(0.6%)	(1.5%)	(1.4%)	(1.8%)
自宅	632 人	1,745 人	792 人	756 人
	(59.8%)	(76.6%)	(60%)	(39.4%)
上記以外	41 人	92 人	47 人(	239 人
	(3.9%)	(4.0%)	3.6%)	(12.4%)
合計	1,056 人	2,277 人	1,320 人	1,921 人

表 1 小児の年齢別感染経路

第49回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料2-6(令和3年8月25日)

(文献9より引用)

る社会的,心理的要因が複雑に影響して発症する ものである。よって,子どもへの新型コロナウイ ルスワクチン接種に際しては,接種希望者の心の 問題を含む詳細な問診を経て,個々の被接種者が 納得したうえでワクチン接種を受けることができ るような配慮が必要である。

## Ⅳ. 今後の課題

今後の COVID-19 流行抑制に向けたワクチン施 策の課題としては、ワクチンの追加接種、その際 に必要となる交互接種の是非. さらには SARS-CoV-2 既感染者に対するワクチン接種などがあげ られる。mRNA ワクチンやウイルスベクターワ クチンに限らず、ワクチン接種後の免疫減衰は当 然のことである。しかし免疫記憶が付与されてい る以上, 感染に伴い免疫のブースター効果が期待 される。つまり、抗体価の減衰だけでなく、感染 予防効果,発症予防効果,重症化予防効果の減衰 について正確に評価する必要がある。そして. 感 染予防, 発症予防, 重症化予防レベルの目安とな る抗体価の決定も極めて重要な研究課題である。 mRNA ワクチンについては、抗体価の減衰に伴 い接種5カ月間に感染予防効果も低下するが、入 院予防効果は維持されていることが明らかになっ ている110。

交互接種に関しては、ウイルスベクターワクチン2回接種群に比べ、1回目ウイルスベクターワクチン、2回目 mRNA ワクチン接種群のほうが IgG、IgA 抗体価、中和抗体価ともに有意に高いことが報告されており、副反応に関しても2群間で大きな差がなかったことが示されている 110。しかしながら、このような臨床試験の対象者数は限られており、8月の時点では WHO、CDC ともに原則同一ワクチンでの接種完了を推奨している。

感染者数の増加に伴い、既感染者に対するワクチン接種も重要な課題である。ワクチンで誘導される抗体価のほうが低いことが明らかになっているだけでなく、未感染者へのワクチン接種に比して既感染者へのワクチン接種は、ブースター効果に伴い予想通りより早く、より高い抗体誘導が可能なことが明らかになっている「20。さらに、ワクチン接種を受けない既感染者は、2回接種を受けた既感染者より再感染のリスクが高いことも明らかになっており「30、既感染者であってもワクチン接種を受ける意義は高いと考えられる。しかしながら、感染後どれくらいの間隔を空けてワクチン接種を受けるのが望ましいかについては、今後さらに検討が必要と考えられる。

# おわりに

COVID-19流行を契機に、ワクチンを含めこの感染症に関する研究は急速に進歩している。本稿で述べた新型コロナウイルスワクチンに関する情報も、すぐに新たな研究成果にとってかわられる可能性がある。我々は、常に新しい情報収集に努めるとともに、発信された情報が正しいものかどうか吟味する必要がある。また、本邦は新型コロナウイルスワクチン開発では出遅れたが、国産のワクチン開発も着実に進められており、これらのワクチンが国内で広く使用できるような環境整備も重要な課題と考える。いずれこの感染症も収束すると考えられるが、その際に本邦独自のワクチン開発の重要性も一緒に忘れられることのないよう、国をあげてこの分野の研究開発力向上に努めていく必要がある。

## 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

- Li Q, et al: Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020; 382: 1199-1207.
- 2) Shin MD, et al: COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. Nat Nanotechnol 2020; 15: 646-655.
- 3) Cagigi A, et al: Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. Vaccines 2021; 9:61.

- 4) Bezbaruah R, et al: Developmental Landscape of Potential Vaccine Candidates Based on Viral Vector for Prophylaxis of COVID-19. Front Mol Biosci 2021; 8: 635337.
- 5) Sahin U, et al: BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. Nature 2021; 595: 572-577.
- 6) Polack FP, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603-2615.
- 7) Hall VJ, et al: COVID-19 vaccine coverage in healthcare workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet 2021; 397: 1725-1735.
- 8) Gargano JW, et al: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70: 977-982.
- 9) 厚生労働省:3~18歳の新型コロナウイルスの感染場所等. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000823686. pdf 2021年11月1日閲覧
- 10) World Health Organization: Immunization stress related responses. A manual. 20 December 2019. https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8
- 11) Tartof SY, et al: Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet 2021; 398: 1407-1416.
- 12) Barros-Martins J, et al: Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nat Med 2021: 27: 1525-1529.
- 13) Krammer F, et al: Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med. 2021; 384: 1372-1374.

#### 特集

### 再び動き出した HPV ワクチンと名古屋スタディ

#### 鈴木貞夫\*

#### はじめに

ヒトパピローマウイルス(HPV) ワクチンは 2013年4月に定期接種となったが、接種後に慢 性疲労や歩行困難などの報告が相次ぎ、2カ月で 勧奨は停止した。ワクチン接種を契機として重篤 な有害事象が報告されたことから、安全性が確認 されるまでの間、強い勧奨を一時中止するという 勧告は妥当と考えられたこと、接種希望者につい ては定期接種として接種可能な環境を維持した ことなど、勧奨の一時中止そのものは妥当なもの だったと考えられる。しかし一方で、その後の接 種率は1%を切るまでに低迷し、海外と比較して も著しく低い。日本のこの状況については、2015 年に WHO から名指しで懸念する声が出されてい た。また「一時」のはずだった勧奨差し控えもすで に8年以上にわたっており、その間に蓄積された エビデンスを踏まえ、一刻も早く決断すべきとい う主張は以前よりなされていた。

本年11月12日の厚生労働省の専門部会においてHPVワクチンの積極的接種勧奨差し控えを終了するとの結論が出された。厚労省は今月中にも、約8年ぶりに勧奨を正式再開し、自治体へ開始時期などを通知するという急展開を見せている。勧奨差し控えは、安全性への懸念から行われたもの

—Key words —

HPV ワクチン、有害事象、疫学

なので、現時点でのワクチンと接種後の多様な症状の関連性についての国内外の調査によるエビデンスは「積極的勧奨を妨げる要素はない」との認識で専門部会が一致するまでに蓄積されたということと考えている。

自身が関与した「名古屋スタディ」は、前述の「ワクチンと接種後の多様な症状の関連性についての国内外の調査によるエビデンス」のひとつであるが、この項では、本研究の背景、結果、影響などについて、疫学的な立場から考察を試みたい。

#### **I.名古屋スタディに至る経緯**

本研究は、「全国子宮頸がんワクチン被害者の会愛知県支部(以下、被害者の会)」と「愛知県HPVワクチン副反応対策議員連絡会」が、名古屋市長河村たかし氏に調査の要望書を提出し、市長が実施回答した2015年1月から計画され、名古屋市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学分野(鈴木)に調査依頼があったのは同年4月であった。調査研究を引き受けるについてのこちらの条件は、①関連についての分析疫学が実施可能なデザインであること、②データを公開すること、③論文執筆の許可、の3つで、すべてにおいて承諾が取れたため、その場で引き受けた。なお、私はそれまでワクチン関係の仕事をしたことはなく、名古屋市が私に依頼してきた経緯について、私個人は承知していない。

その際感じたのは、①実際の危険度(オッズ比) はいくつになるだろうという学問的な興味、②実際に関連が出たときのインパクトの大きさ、③名

<sup>\*</sup> Sadao Suzuki:名古屋市立大学 大学院医学研究科 公衆衛生学分野

古屋市の役所らしからぬ対応への評価,である。特に③については、名古屋市が特にリーダーシップをもってこの調査に乗り出す理由はないし、このようなことに予算がつき、実施されることは極めて例外的なことと思われた。事実、それまでにこの種の研究はなかったし、名古屋スタディが現在も唯一の自治体主導の疫学研究である。いずれにせよ、日本初の仕事の依頼を受けたことは名誉なことでもあり、正しい結果を出すために、きちんとしたデザインを考えなくてはと身の引き締まる思いであった。

妥当性の高い研究とするために、事前に考慮したのは、何よりも回収率を上げる方法であった。最も効果があったのは、家族の記入を可としたことであろう。回答票に記入者の情報があれば、必要に応じて後から除くこともできるため、これはよいやり方だったと考えている。対象は、接種率の高かった1994~2000年度生まれの名古屋市在住の女性全員の約7万人であったが、回収数は3万人を超え、回収率は43.4%であった。記入を本人に限れば回収率は30%を割り込んでいた。症状は被害者の会に依頼して出されたものをすべて使用した。

#### Ⅱ. 名古屋スタディの結果と影響について

名古屋スタディの解析は疫学, 統計学的に見れ ば非常に基本的なもので、なかでも主解析は、接 種者が非接種者に比べてどのくらい症状を訴える 危険度が高いか(オッズ比)を症状ごとに求めたシ ンプルなものである。年齢が交絡している可能性 を考慮し、年齢で調整した多変量ロジスティック 解析を行った。詳細については文献 1)を参照され たい。なお、年齢調整は疫学研究で広く行われる もので、例えば7学年別々にオッズ比を求めて、 それの加重平均をとるなど、年齢と接種・症状の 分布の不均衡を是正する目的で行われ、様々な方 法がある。結果として、年齢調整した全24症状 のオッズ比で、有意に1を超えたものはなく、ワ クチンが症状のリスクとなっているという仮説は 採択されなかった。その他の副次的な事項につい ても散発的に有意な項目は出るものの、特定の症

状で高いオッズ比がみられることはなく、症状の 集積も観察されなかった。研究結果は非常にシン プルで、通常の解析を丁寧に行えば、ここからリ スクを探し出すことは困難だろう。

しかし、鈴木・細野論文が出版された直後から、 薬害オンブズパースン会議(以下,薬害会議)から の批判的な「見解」や、薬害会議メンバーによる論 文<sup>2)</sup> (以下,八重·椿論文)などが出されている。 八重・椿論文は、調査票のデータがネット上に公 開されたのを受けて書かれたものであり、鈴木・ 細野論文と同じデータを使用したものである。同 じデータから解析により多少異なる結果が出るこ とはあるだろうが、大きく異なる結果を出した論 文を、元の論文と無関係なところに置くのは問題 である。この話で言えば、八重・椿は鈴木・細野と 異なる結果を出したなら、鈴木・細野論文の掲載 誌の Papillomavirus Research 誌にレターを出す べきであり、ウイルスとも疫学とも直接関係のな い日本看護科学雑誌(英文誌, 以下, JINS 誌) に 出すべきではなかった。

問題の多い論文であったため、JJNS編集に撤回要求のレターを2度にわたって出し<sup>3.5)</sup>、八重・椿の回答<sup>4.6)</sup>とともに出版されている。しかし、JJNS誌は撤回をしない判断で、この話を終結させている<sup>7)</sup>。JJNS編集は、この問題を「解析の違いによる結果の多様性」という文脈でとらえているが、同じ症状「簡単な計算ができない」に対してのオッズ比が0.70と4.37というのを、「多様性」でくくるのは問題だろう。この討論についての材料は、すべてJJNSに公開されているが、私はこの問題は多様性などではなく、方法論的誤謬だと考えており、4.37というオッズ比はワクチンのリスクを示すものではなく、バイアスと不適切なプレゼンテーションの結果という考えである。

例えば、八重・椿論文では、年齢調整をデータ が満たすべき条件を満たしていないので不適切と いう立場をとっている。しかしこの前提は、年齢 を連続量として調整する場合についてのみのもの であり、年齢をカテゴリーとして調整する場合に は当てはまらない。年齢調整解析によって、年齢 を連続量として扱うか、カテゴリーとして扱うか を議論することはあっても、年齢を調整しないという選択肢はあり得ない。このあたりの議論を「多様性」でくくるのは間違いであるというのが私の主張である。詳細な問題点はJJNSのレターを参照願いたいが、問題点のみを列記すると、①接種群と非接種群で系統的に異なる「研究期間」を使用していること、②交互作用存在下の主効果の意味が誤解を招いていること、③年齢調整の概念が理解できていないこと、④非接種対照群の選択が偏っていること、⑤多重比較が行われていないこと、⑥潜在的・実質的な利益相反(COI)と資金源の記載がないこと、となる。⑥のCOIについては、薬害会議にはHPVワクチン薬害訴訟の弁護団のメンバーもおり、この件について中立の立場にいるとは考えにくい。

#### Ⅲ. 因果関係とワクチンのこれから

国内の研究において、ワクチンと接種後症状と の関連を直接評価できる分析疫学研究は名古屋ス タディのみである。分析のためには、ワクチンの 接種・非接種と症状のあり・なしが、同等なデータ からとれることが重要で、接種者の追跡研究では 非接種者のデータがなく、病院での症状を主眼と した研究では無症状のデータは得られない。もち ろん、公開データや外部のデータで代替すること はある一定程度可能ではあるが、通常、それで比 をとったりはしない。厚生労働省科学研究費補助 金を受けた「子宮頸がんワクチンの有効性と安全 性の評価に関する疫学研究(祖父江班)」の全国疫 学調査<sup>8)</sup>が、「HPV接種歴のない者においても、 HPV 接種後に報告されている症状と同様の『多様 な症状』を有する者が、一定割合存在した」と総括 したのは、これが基本的には記述研究だからで、 注意事項にも「因果関係に言及する調査ではない」 と明確に書いてある。

そもそも、厚生労働省の積極的接種勧奨差し控えの発端となったのは、接種後の症状についての個々のエピソードの集積であり、関連についての分析研究によるものではない。緊急避難としての「一時的な」接種勧奨差し控えであれば、このような措置が妥当と言えても、8年間の間に、これを

裏付ける分析疫学研究結果が出ていないことから、 症状との因果関係についての専門医委員会の判断 は納得できるものだ。

意思決定分析において、ワクチン接種の意思決 定に際しては、ワクチン接種の判断後に現れるす べての効用値(利益・不利益を数値化したもの)と その確率をかけたものを、接種・非接種の双方で 合算し、合計値の多い方をとるという方法がよく 用いられる。この議論において、ワクチンを原因 として症状が出たとする症例はよく報道される一 方で、ワクチンがあったら救えたはずの生命や、 しなくて済んだ手術の話が同じように報道されて いるとは思えない。例えば、直近の新聞において、 「深刻な被害実態と科学的知見を無視したきわめ て不当な結論」だと主張する薬害訴訟原告団の抗 議声明は掲載されるが、子宮頸がんで家族を失っ た遺族や、接種を待ち望んでいた産婦人科学会の コメントなどは見られない。紙面で「名古屋スタ ディ|を紹介していない新聞もあり.問題の文脈 が把握できているのか懸念するレベルである。

#### おわりに

今回の厚生労働省の決定は、これからの HPV ワクチンと子宮頸がんの動向を考えるうえで、大きな転換点になることは間違いない。今後の展望への課題として、打ち損ねた年代へのキャッチアップ接種、接種後の症状に対応する相談窓口と拠点病院づくり、9 価ワクチンの採用、男性、男子への接種がある。キャッチアップ接種については、接種の積極的勧奨が中止となった間に定期接種の対象年齢を過ぎた女性でも無料接種を可能にして救済することで分科会は一致しており、今後に期待が持てる。残された問題についても、少しでも早くコンセンサスを作り、実効性のある施策が実施されることを期待する。

#### 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) Suzuki S, et al: No association between HPV vaccine

- and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. Papillomavirus Research 2018; 5: 96-103.
- 2) Yaju Y, et al: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. Jpn J Nurs Sci 2019: 16: 433-449.
- 3) Suzuki S. Letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, Jpn J Nurs Sci 2019; e12258.
- 4) Yaju Y, et al: Authors' response to letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, Jpn J Nurs Sci 2019: e12275.
- 5) Suzuki S. Letter to the Editor: Authors' response to letter to the Editor: Safety concerns with human

- papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, Jpn J Nurs Sci 2020: e12309.
- 6) Yaju Y, et al: Authors' response to letter to the editor, letter to the editor: Authors' response to letter to the editor: Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, Jpn J Nurs Sci 2020: e12310.
- 7) Holzemer WL. Editor's Reply to Letter to the Editor of Dr. Suzuki, Jpn J Nurs Sci 2020; e12312.
- 8) 祖父江友孝. 全国疫学調査 『青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受領状況に関する全国疫学調査』. 閲覧日 2021年11月18日, https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf.

#### 特集

### ワクチンによる帯状疱疹予防

渡辺大輔\*

#### 内容紹介

帯状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・ 帯状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus: VZV)の 再活性化による病態であり、片側の支配神経領域 に一致した疼痛と小水疱の帯状の集簇を特徴とす る。近年、ワクチンによる帯状疱疹の予防が可能 となった。水痘生ワクチンを高齢者に接種すると、 VZV 特異的細胞性免疫が増強することが知られ ており、このワクチン接種による細胞性免疫増強 効果が帯状疱疹発症阻止に働くことが考えられる が、接種不適当者の存在やワクチン効果持続期間 が課題である。一方、アジュバントと VZV 抗原 を混合したサブユニットワクチンは免疫抑制患者 にも接種でき、その効果は高いが、副反応の発現 にも注意が必要である。

#### はじめに

帯状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・ 帯状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化による病態 であり、片側の支配神経領域に一致した疼痛と小 水疱の帯状の集簇を特徴とする。帯状疱疹は皮膚 だけの疾患ではない。頭頸部領域に発症すると眼 科合併症やハント症候群を、また稀ではあるが脳 炎や、髄膜炎を起こすこともある。皮疹治癒後も

—Key words -

帯状疱疹、水痘・帯状疱疹ウイルス、不活化ワクチン、 サブユニットワクチン 痛みが長期にわたって続く帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) は患者の QOL を 著しく低下させる。近年、帯状疱疹もワクチンに よる予防が可能となった。

本稿では2つの帯状疱疹ワクチン(生ワクチン, サブユニットワクチン)について、予防メカニズムや可能性、問題点などについて解説したい。

#### I. 帯状疱疹とその発生機序

帯状疱疹は水痘に罹患したことがある者なら誰でも発症することのある疾患であるが、高齢者ほどその発症リスクは増大する。加齢以外にも、免疫状態や基礎疾患が帯状疱疹の発症と関連する。

帯状疱疹の発症要因としては、前述の要因によ り VZV 特異的細胞性免疫が低下することが考え られている。小豆郡在住の50歳以上の住民 17,323 人中、同意を得られた12,522 人(72.3%)に 対し、2009年4月から2012年11月のあいだ、登 録後3年間,帯状疱疹の発症の調査,皮内反応に よる細胞性免疫、採血による抗体価測定を実施し た疫学研究(SHEZ study)では、水痘皮内抗原反 応は加齢に伴い減弱したが、血清抗体価は増加傾 向であった。調査期間中に401名の帯状疱疹の発 症が確認されたが、水痘皮内反応が強いグループ ほど帯状疱疹発症リスクは低く.紅斑直径 10mm 未満群と 10mm 以上群での帯状疱疹発症リスク 比は 0.27 であったが、 VZV 特異抗体価と発症の 有無には有意な関係はなかった。また、帯状疱疹 を発症者の解析においても、皮内反応が強かった 群ほど皮疹重症度、急性期および亜急性期の疼痛

<sup>\*</sup> Daisuke Watanabe:愛知医科大学皮膚科学講座

重症度および PHN 発症リスクが低かったのに対し、血清抗体価は皮疹、疼痛重症度、PHN 発症リスクと相関がなかった 1)。

#### Ⅱ. 帯状疱疹生ワクチンとその問題点

水痘生ワクチンを高齢者に接種すると、VZV 特異的細胞性免疫が増強することが知られており、 このワクチン接種による細胞性免疫増強効果が帯 状疱疹発症阻止に働くことが考えられる。

2005年に発表された、米国での60歳以上の約4万名を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、帯状疱疹ワクチン接種後平均3.12年の追跡期間中、帯状疱疹発症頻度はワクチン群がプラセボ群に比して51.3%減少、PHNは66.5%減少、重症度も61.3%減少したことが示された<sup>2)</sup>。ワクチンの副反応は接種部の局所反応が主体で、重篤なものはみられなかった。また、その後のサブ解析で、60代接種群のほうが70歳以上接種群に比べワクチン効果が高いことが明らかとなった。米国では2006年5月より免疫能正常な60歳以上を対象として帯状疱疹ワクチン(ZOSTAVAX®:本邦未承認)の接種が推奨されていたが、2011年3月からはその年齢が50歳以上に引き下げられている。

本邦では、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン®」は、ZOSTAVAX®と本質的に同じワクチンであることに基づき、帯状疱疹に対する予防効果は医学薬学上公知であるとして、「50歳以上の者に対する帯状疱疹予防」の効能追加が2016年3月に認められた。

一方,長期追跡調査により,ZOSTAVAX®のワクチン効果は8年,疾病負荷に対する効果は10年で統計学的に有意な効果が消失することが判明している。また生ワクチンのため,妊婦,非寛解状態の血液がん患者,造血幹細胞移植後,固形がんで3カ月以内に化学療法施行の患者,免疫抑制療法施行中の患者やHIV患者など帯状疱疹発症リスクが高いと思われる患者には禁忌であることが問題点としてあげられる。今後はハイリスク患者へのワクチン接種や長期有効性,安全性の検証などが課題としてあげられる。

#### Ⅲ. 不活化ワクチン(乾燥組換え帯状疱疹 ワクチン(チャイニーズハムスター卵 巣細胞由来):シングリックス<sup>®</sup>筋注 用)について

#### 1. シングリックスの特徴

シングリックスは、抗原として遺伝子組換え技 術で作製した VZV の糖タンパク E (VZV gE)と アジュバント ASO1B とから構成されるサブユ ニットワクチンである。抗原として用いられてい る VZV gE は、ウイルス感染細胞の表面に豊富 に存在している糖タンパクであり、ウイルス感染 時に重要な役割を果たし、宿主免疫応答のよい標 的となる。アジュバント(Adjuvant)とは、ラテ ン語で「助ける」という意味をもつ "adjuvare"と いう言葉を語源に持ち、ワクチンと同時に投与す ることでその効果(免疫原性)を増強する目的で使 用される物質(因子)の総称である。本ワクチンに 用いられている ASOIB は TLR4 作動薬である monophosphoryl lipid A (MPL)と、サポニン構成 要素である QS21 (植物抽出物)にリポソームが配 合されたアジュバントであり、強い液性、細胞性 免疫誘導能を持つことが知られている。シング リックスは第Ⅰ. Ⅱ相試験で、日本人を含む健常 人、HIV 患者など免疫抑制患者での安全性と <sup>3)</sup>. また高齢者において少なくとも3年間の強い免疫 誘導能が確認されている 4)。

#### 2. シングリックスの臨床成績

シングリックスの第Ⅲ相試験は、国際共同プラセボ対照研究として日本を含むアジア、米国、ヨーロッパ 18 カ国、50 歳以上の健常人(帯状疱疹の既往もしくはワクチン接種歴のある者は除外) 15,411 人を対照に行われた(ZOE-50) 50。平均 3.2 年間の観察期間中、ワクチンによる帯状疱疹発症阻止効果は 97.2% と高いものであった。また年齢による効果の差もみられなかった。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったが、軽度~中程度の者が多く、一過性であった。また、並行して行われた 70 歳以上の健常人での同じプロトコール試験(ZOE-70) においても帯状疱疹発症阻止効果は

89.8%であった<sup>6)</sup>。2つの試験の70歳以上の被験者のプール解析(70歳以上,計16,596例)をしたところ,帯状疱疹に対するワクチン有効率は91.3%,帯状疱疹後神経痛への有効率は88.8%であり,PHNに対する高い有効性も証明された<sup>6)</sup>。追跡4年目の有効性は93.1%であり,帯状疱疹発症予防効果が維持されていた。また,その後に行われている長期試験で,ワクチン接種8年後の予防効果は84.0%以上に保たれていることがわかっている<sup>7)</sup>。

一方,本邦で組み入れられた被験者(日本人集団)のサブ解析では,被験者は ZOE-50 では 577 例, ZOE-70 では 511 例で,有効性の解析対象となったのは 1,042 例であった(それぞれ 561 例および 481 例)。50 歳以上全体での帯状疱疹に対する有効率は ZOE-50 の 561 例で 81.4%,70 歳以上での帯状疱疹に対する有効率は ZOE-50 および ZOE-70 を併合した 608 例で 92.4% であった。PHN はワクチン接種群での発症者はみられず,有効率100% であった。4 年間の試験期間を通じて,帯状疱疹および PHN に対する有効率は高く維持されていた8。

#### 3. シングリックスの安全性と副反応

シングリックスの第Ⅲ相試験では、主な局所性 (注射部位)副反応は、疼痛 78.0%、発赤 38.1%、 腫脹 25.9%であり、これらの症状の持続期間の中 央値は 3.0 日であった。主な全身性(注射部位以外) 副反応は、筋肉痛 40.0%、疲労 38.9%、頭痛 32.6%であった<sup>6)</sup>。また、死亡を含む重篤な副反 応の発現率は、プラセボ群と差がなかった。日本 人集団サブ解析においても副反応プロファイルは 国際共同臨床試験のものと同様の傾向を示した<sup>8)</sup>。

#### 4. シングリックス接種の適応者

前述のように、シングリックスは臨床試験で良好な結果を示した。また、このワクチンの特徴は、生ワクチンでないため免疫抑制患者に対しても接種可能なことである。実際に、18歳以上の自家造血幹細胞移植施行者を対象とし、移植後50~70日後にシングリックスの1回目接種を行う2

回接種スケジュールで、有効性、安全性および免疫原性を評価した第Ⅲ相臨床試験(南北アメリカ、欧州、アフリカ、アジアおよびオセアニアを含む世界 28 カ国で 1,846 名の被験者が登録)では、帯状疱疹に対する有効性は 68.2% であり、50 歳以上を対象とした部分集団解析の有効性は 67.3% であった。また、すべての帯状疱疹関連合併症に対する有効性は 77.8% であり、PHN に対する有効性は 89.3% であった。

ワクチンの安全性プロファイルは臨床的に容認 できるものであり、副反応の所見は、これまでに 行われた臨床試験の結果と一致していた(本邦で は適応なし) 9。シングリックスは、米国、カナ ダではすでに使用されているが、米国予防接種諮 問委員会(ACIP)では、①免疫能を有する 50 歳以 上の成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症 の予防に、帯状疱疹サブユニットワクチンの接種 を推奨する。②免疫能を有し、帯状疱疹生ワクチ ン接種歴がある成人を対象とした帯状疱疹および 関連合併症の予防に、帯状疱疹サブユニットワク チンの接種を推奨する。③帯状疱疹および関連合 併症の予防には、帯状疱疹生ワクチンよりも帯状 疱疹サブユニットワクチンが望ましいと、サブユ ニットワクチンの接種が推奨されている <sup>10)</sup>。本 邦でもシングリックスは2018年3月に承認され、 2020年1月に販売開始となった。

#### おわりに

表1に2つの帯状疱疹ワクチンの特徴についてまとめた。新型コロナウイルス感染症(COVID-19) のパンデミックにより、ワクチンの重要性はますます高まり、また注目度も高くなっている。また近年、帯状疱疹ワクチンを公費助成する自治体が少しずつ増加してきている(表2)。今後、生ワクチンとサブユニットワクチンの使い分けなども含め、本邦でも高齢者ワクチンのひとつとして帯状疱疹ワクチンの定期接種化に向けての議論が深まっていくことが期待される。

#### 表1 2つの帯状疱疹ワクチン

#### 生ワクチン

用法および用量:本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水) 0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する

有効性:60歳以上で51.3%<sup>2)</sup> (n:38,546)

副反応発現率:58.1%  $^{2)}$  (n:3,345)

小児では水痘の定期接種として使用されてきた

免疫抑制患者は接種不適当者に該当

#### サブユニットワクチン(不活化ワクチン)

用法および用量:抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する

有効性:50 歳以上で97.2%<sup>5)</sup> (n:15,411), 70 歳以上で91.3%<sup>6)</sup> (n:29,305)

副反応発現率:局所性副反応発現率 80.8%,全身性(注射部位以外)副反応発現率 64.8%  $^{5)}$  (n:4.876)

疼痛等の副反応の頻度が高く、程度の強いケースもあるので、被接種者への事前の説明が重要

免疫抑制患者は接種要注意者に該当

(筆者作成)

#### 表 2 国内における公費助成の状況(2021年10月時点,全国13自治体)

自治体名	対象年齢	公費助成				助成制作の	
		自己負担額(円)		助成額(円)		開始時期	
北海道幌延町	65 歳以上	生ワクチン	不活化ワクチン			- 2018年4月	
		1,000/ 回	(検討中)				
秋田県能代市	65 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	2020 年 7 月開始	
				4,000 (1人1回のみ)		(2021 年 6 月不活化ワクチン 追加)	
秋田県三種町	65 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	2021 年 4 月	
				4,000 (1	人1回のみ)		
秋田県八峰町	65 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン		
				4,000 (1人1回のみ)		2021 平 4 月	
秋田県藤里町	65 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン		
				4,000 (1	人1回のみ)		
東京都文京区	65 歳以上	生ワクチン	不活化ワクチン			2019年10月	
		4,000/ 回	(検討中)			2019 牛 10 月	
愛知県刈谷市	50 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	- 2021 年 8 月	
				3,000 (1人1回のみ)		2021 午 0 月	
愛知県名古屋市	50 歳以上	生ワクチン	不活化ワクチン			2020年3月	
		4,200/ 回	10,800/ 回			2020 平 3 月	
岐阜県輪之内町	50 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	- 2020 年 4 月	
				4,000 (1 人 1 回のみ)		2020 平 4 月	
富山県上市町	50 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	2021 年度中	
				5,000/ 回	_		
兵庫県佐用町	50 歳以上	生ワクチン	不活化ワクチン			- 2021 年 4 月	
		4,000/ 回	10,000/ 回				
大分県国東市	50 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	2019 年 9 月開始 (2020 年 1 月:不活化ワクチン 追加)	
				5,000 (1人1回のみ)			
鹿児島県十島村	50 歳以上			生ワクチン	不活化ワクチン	2020 年 7 月開始~ 2024 年 8 月 31 日まで	
				5,000/ 回	_		

※不活化ワクチンの発売は2020年1月

※生ワクチンは皮下注射(1回)、不活化ワクチンは筋肉注射(2回)

#### 利益相反

筆者は本論文について、マルホ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、第一三共株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社に利益相反を有している。

#### 文 献

- 1) Asada H: VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain: The SHEZ study. Vaccine 2019: 37:6776-6781.
- 2) Oxman MN, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-2284.
- 3) Berkowitz EM, et al: Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis 2015; 211: 1279-1287.
- 4) Chlibek R, et al: Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a

- phase II , randomized, controlled study. Vaccine 2014 ; 32:1745-1753.
- 5) Lal H, et al: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372: 2087-2096.
- 6) Cunningham AL, et al: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016; 375: 1019-1032.
- 7) Boutry C, et al: The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: Interim results of an Extension study of the pivotal phase III clinical trials (ZOE-50 and ZOE-70). Clin Infect Dis 2021 in press.
- 8) 池松 秀之ほか:新規アジュバント添加帯状疱疹サブ ユニットワクチンの日本人における 50 歳以上及び 70 歳以上の有効性,安全性及び免疫原性. 感染症誌 2018;92:103-114.
- 9) Bastidas A, et al: Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of Herpes zoster after Autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. JAMA 2019; 322: 123-133.
- 10) Dooling KL, et al: Recommendations of the Advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. MMWR morb mortal wkly rep 2018 67: 103-108.

#### 臨床トピックス

# 神経膠腫に対する広範囲薬剤局所送達技術を用いた新規治療法の開発

齋藤竜太\*

#### 内容紹介

脳原発の悪性腫瘍である神経膠腫は、予後不良ながんのひとつである。手術、放射線治療、化学療法など集学的治療がなされるが、治癒は難しく、再発を繰り返し、機能予後、生命予後が悪化していくことが一般的である。特に化学療法の効果は低く、血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)の存在により、全身に投与された薬剤が腫瘍局所で腫瘍治療濃度を達成することが難しいことが一因と考えられている。

がんの治療に大きな変化をもたらした分子標的 治療薬、免疫チェックポイント阻害薬も、有効性 が証明されたものはない。局所投薬はBBBをバ イパスする投与法であるが、脳内広範囲への投薬 が難しいため、これまで実施されていなかった。

対流強化薬剤送達法(convection-enhanced delivery:CED)は、従来の局所投与と違い、局所に広範な薬剤拡散を達成する方法として注目されており、我々はCEDを用いた新たな脳腫瘍化学療法の開発を進めてきた。今回は、動物実験から臨床応用までのトランスレーションの経験を要約する。

—Key words -

神経膠腫, 薬剤送達, 新規治療

#### はじめに

難治性疾患の新規治療開発は、アカデミアの責務である。脳神経外科においては、手術を主業務とする傍らで、手術だけでは制御できない疾患に対しては、放射線治療、化学療法など集学的な治療を提供することが求められる。特に中枢神経系悪性腫瘍のように頻度が稀とされる疾患に関しては、収益を重視する企業が治療開発に参入することは期待できない。現行の治療で、十分な治療成績を達成できない疾患も多く、新規治療開発を脳神経外科で進める必要が必然的に高くなる。

筆者は、これまで脳原発の悪性腫瘍である神経 膠腫に対する新規治療開発を進めてきたので、紙 面を頂いて紹介する。

#### I. 神経膠腫とは

神経膠腫は中枢神経系原発の腫瘍であり、神経 膠細胞もしくはその前駆細胞を起源とする。浸潤 性に増殖する性質が強く、脳神経ネットワークを 破壊せずに"しみこむ"性質がある一方、悪性度が 増すとともに、急な増殖を示し、脳組織を破壊し ながら増殖する場合もある。てんかん発作で発症 する場合や、腫瘍部位に応じた神経症状(麻痺や 言語障害など)で発症する場合がある。確定診断 には組織検査を要するが、詳細な腫瘍型判定には 分子遺伝学的検査が導入されている。IDH遺伝 子変異の有無、染色体 1p/19q 共欠失の有無で星 細胞腫系統、乏突起膠腫系統に分類される。その

<sup>\*</sup> Rvuta Saito: 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

上で、組織学的に悪性度が WHO Grade  $I \sim IV$ に 分類される。Grade I は特殊な腫瘍型とされ、毛 様細胞性星細胞腫などを含む。一般的な星細胞腫 は Grade  $II \sim IV$ 、 乏突起膠腫は Grade  $II \sim III$  に 分類される。星細胞腫の Grade II は乳がん相当, Grade II は非がん相当, Grade IV はすい臓がん相当の 5 年生存率とされるが、神経膠腫の半数近くを占めるのが、星細胞腫系統の Grade IV (膠芽腫)であり、予後不良疾患である。

また、小児に多く見られるびまん性内在性橋神経膠腫、いわゆる脳幹グリオーマ(diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG)は、稀少かつ難治疾患であり、有効な治療手段が限られる。本邦での発症数は年60~100例程度とされ、3~10歳の小児に好発する。ほとんどの症例はMRIによる画像のみで診断可能である。多くの場合、ある日ふらつき、転倒するようになった小児が小児科を介して脳神経外科に紹介になり、MRIで診断される。その時点で、1年生存率は40%程度であり、2年生存する例は稀であること、放射線治療のみが唯一の治療手段で、一時的に症状は緩和することが多いものの再発はほぼ必発で、上記の生命予後となることを患者家族に説明しなくてはならない。

#### Ⅱ.神経膠腫に対する化学療法

膠芽腫(Grade IV)に対する標準治療は、術後の化学放射線治療である。しかし、これらのうち、化学療法の効果は低いことが知られている。アルキル化剤テモゾロミドが使用されるが、その有効性を示したランダム化第Ⅲ相試験¹¹でも全生存期間中央値は対照となった放射線治療群(12.1 カ月)に対して放射線+テモゾロミド化学療法群(14.5 カ月)と2カ月程度の延長にとどまっている。

また、多くの癌種で治療に変革をもたらした分子標的治療薬も、神経膠腫において全生存期間延長という有効性を示したものはない。この原因のひとつとして、BBBの存在があげられている。血管内皮細胞が強固な tight junction を形成し、そこに周囲の星状膠細胞が足突起を伸ばして裏打ちしており、多くの薬剤の透過性を低下させている。現行で市販の薬剤の 9 割超が BBB を透過し

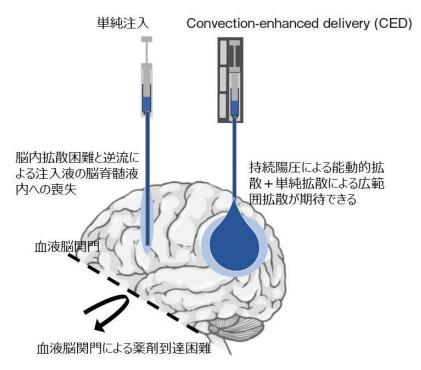
ないとされ、BBB 透過性の良い薬剤であっても 脳内での有効濃度に達する前に全身毒性が問題に なってしまう。一過性のBBB 透過性亢進、薬剤 担体の使用など、このBBB を克服する努力が続 けられているが、現状で実臨床まで到達したもの はない。

#### Ⅲ. 広範囲薬剤局所送達技術

局所に広範囲で薬剤を送達する技術開発は、古 くから進められてきた。特に遺伝子治療が臨床研 究に入っていく中で、局所投与後にいかに疾患部 位に広く導入遺伝子を発現させるかが課題となっ た。このような中、CEDは 1994 年に米国で開発・ 報告された技術である(図1)<sup>2)</sup>。脳内に留置した カテーテルの先端に持続的に陽圧を維持すること で、脳組織間質に存在する対流を強化して薬剤を 広く拡散させる技術である。脳内任意の部位へ、 BBB を介さずに直接、高濃度の薬剤を投与でき ることから,欧米を中心に脳腫瘍,パーキンソン 病、てんかんなどに対する臨床研究が進められて いる。通常の注入では、脳内への分布は単純拡散 に依存するのに対して、CED では陽圧注入によ る拡散に加えて注入終了後の単純拡散も期待でき るので、脳内広範囲への薬剤送達が可能となる。 筆者は、米国カルフォルニア大学サンフランシス コ校留学時にこの投薬技術の基礎研究に携わり, 薬剤による脳内分布の違いを示し、さらには薬剤 送達の可視化によるリアルタイムモニタリング法 の開発を行った<sup>3,4)</sup>。

#### Ⅳ. 治療開発

米国留学から帰国後, 脳腫瘍に対して抗がん剤を CED で投与する新規治療開発を進めてきた。 ラット脳腫瘍モデルで治療効果を証明し, サルでの安全性試験と薬剤送達を MRI を用いてリアルタイムモニタリングする技術開発を行い, 2008年より臨床応用を開始した。東北大学での単施設臨床試験であったが, 当初は大脳の悪性神経膠腫を対象として開発を進めた。大脳悪性神経膠腫は浸潤性の腫瘍であり, 実際の手術では脳という部位的問題から拡大切除は不可能であるため, 術後



#### 図1 脳への薬剤送達

脳への薬剤送達は、全身投与の場合、血液脳関門により障害される。局所投与では単純注入では、薬剤分布が限られる。CED は広範な薬剤分布が期待できる局所投薬法である。

(筆者作成)

の局所再発率が7~8割になる。そのため、摘出 周囲に残存してしまう浸潤性の腫瘍を標的として 臨床研究を開始した。その中で有効性が確認され る症例が多数あり、さらに先へと開発を進める計 画であった。しかし、治療開発を目指して PMDA 相談を進めると 300 例程度を動員する無 作為ランダム化比較試験(片群 150 症例の 2 群比 較)を実施せよとの指示を受けた。カテーテル留 置という手術を伴う本治療において、300例を動 員する医師主導治験は、資金面から不可能であり、 一時開発断念に追い込まれた。しかし、地道に単 施設臨床研究を進める中で、脳幹部に再発した悪 性神経膠腫に対する有効例も経験され 5). 同疾患 を対象とした第 I 相試験を終了することができた ことから<sup>6)</sup>, 小児脳幹グリオーマを主対象とした 治験へとつながった。小児脳幹部神経膠腫は、予 後が極めて厳しく、予後のばらつきも少ないため、 治療対象例が少ないということから治験が可能と 判断された。

治験にも越えねばならない課題が山積した。ま ず、本邦には脳内に薬剤を注入する医療機器が存 在しないこと、また使用する化学療法剤(塩酸ニ ムスチン)も脳内直接投与の薬事承認は得られて おらず、薬剤承認に向けては両者の承認を目指し た形式にせざるを得ないことであった。前者に関 しては、米国には FDA 承認を受けたカテーテル が存在するため、それを使用することを検討した が、研究資金を AMED から獲得するため、国産 の機器にこだわる必要が生じた。幸いにも脳血管 内治療用カテーテルを製造する国内メーカーから の協力を得ることができ、この点はクリアされた。 続いて、治験に向けてのハードルは PMDA との 交渉であった。PMDA からは対照群を設置した 2 群間比較試験を実施するようにとの指導を受け た。この試験において、対照群は標準治療とされ る放射線治療単独群になる。ただし、上述したよ うに標準治療では、ほぼ全例が予後不良な転帰を たどる。治験において放射線治療単独群に割り付

けになると、自由にその他の治療を受けることができなくなり、これは「放射線治療しかしてはいけない群」と同義になる。希少疾患のため、遠隔地から本治験を求めて治験施設へ患者が来ることが予想されるが、治験で対照群に振り分けられた場合、地元でも実施可能な放射線治療しか受けることができないのに治験施設まで通院することが要求されてしまう。対照群に割付けられた場合、患者のメリットはなく、離脱してしまうことが自明であり、治験が成立しなくなる可能性は明白であった。しかし、度重なる説明も理解は得られず、見切り発車のような形で治療群単独での治験を開始した。

医師主導治験は、小児脳幹グリオーマ初発例を対象として東北大学を含む5施設による多施設共同第Ⅱ相試験として、2018年4月より開始した。2年間の症例集積を予定したが、順調に2020年3月に予定症例集積を達し、経過観察期間を経て、間もなくデータ固定を迎える予定である。

#### おわりに

中枢神経系疾患には、脳腫瘍と同様にアンメットメディカルニーズの高い疾患が多く存在する。 BBBにより、薬剤送達に問題のあることが大きな要因であるが、本稿で述べた広範囲薬剤局所送 達技術は、この問題を克服する可能性を持つ。脳腫瘍を皮切りに多くの疾患の治療への応用を目指し、研究開発を進めたい。

#### 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) Stupp R, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987-996.
- 2) Bobo RH, et al: Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 2076-2080.
- 3) Saito R, et al: Distribution of liposomes into brain and rat brain tumor models by convection-enhanced delivery monitored with magnetic resonance imaging. Cancer Res 2004; 64: 2572-2579.
- 4) Saito R, et al: Gadolinium-loaded liposomes allow for real-time magnetic resonance imaging of convection-enhanced delivery in the primate brain. Exp Neurol. 2005; 196: 381-389.
- 5) Saito R, et al: Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. J Neurosurg Pediatr 2011; 7:522-526.
- 6) Saito R, et al: Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. Neurooncol Adv 2020: 2: vdaa033.

#### 臨床トピックス

### 卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状と展望

梶山広明\*

#### 内容紹介

近年、卵巣がんの発症件数は増加傾向にあり、50~60歳代の女性に好発することが知られている。卵巣がんは診断時に多くの症例で腹膜播種を伴っており、進行がんの状態で発見されることが多い。

進行卵巣がんの初回治療の原則は、①切除可能なものはできるだけ切除し、その後に化学療法を追加する、②初回手術で摘出不能な場合は化学療法を先行させ、縮小後に摘出する、③初回手術で摘出不能な場合は化学療法を先行させ、手術に適さない場合は引き続き化学療法を継続する、などである。

進行卵巣がんであっても一連の集学的治療で完全寛解を達成できる場合が少なくないが、大多数はその後1~2年の間に再発する。卵巣がんは様々な治療薬の登場によって、以前よりなおいっそう「慢性病」のような位置づけになってきた。

本稿では主に血管新生阻害薬およびPARP (Poly [ADP-ribose] polymerase) 阻害薬に注目し、卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状と展望について概説する。

-Key words

卵巣がん,血管新生阻害薬,PARP 阻害薬

#### はじめに

卵巣がんに対する治療戦略は、手術と化学療法 を組み合わせることによって完治を目指す。それ が難しければ慢性病として病勢をコントロールす ることを目標とする。

近年の卵巣がん領域では、薬物療法の一環として分子標的治療薬が登場して久しい。分子標的治療薬とは、特定の分子の発現・変異や特徴的なゲノム異常をターゲットとする薬剤の総称である。同時にその効果を可能な限り予測し得るバイオマーカーの開発も並行して行われており、「コンパニオン診断」という用語も我々の臨床の現場に浸透してきた。卵巣がんでは2013年に分子標的治療薬として初めて、血管内皮細胞成長因子(vascular endothelial growth factor:VEGF)を標的とする抗体薬ベバシズマブ(アバスチン®)が承認された。以来、卵巣がん婦人科がんの中で最も分子標的治療薬が浸透した領域となっている。

以下、卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状として、主に血管新生阻害薬および PARP 阻害薬にフォーカスを当てつつ、今後の展望を俯瞰する。

#### I. 血管新生阻害薬

#### 1. ベバシズマブの有効性

腫瘍が発育・進展するためには十分な酸素と栄養分を確保しなければならず、それらの供給経路として血管新生が必要となる。血管新生の誘導には多様な因子が関与しており、特に VEGF が中

<sup>\*</sup> Hiroaki Kajiyama:名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学

心的役割を果たすことが広く知られている。 VEGF は腫瘍からだけでなく、その影響を受けた 周辺環境を構成する様々な細胞からも生成される<sup>1)</sup>。特に進行卵巣がんでは広範な腹膜播種を伴うがん性腹膜炎を伴う頻度が高く、この場合腹膜全体が VEGF の供給源となることが指摘されている<sup>2)</sup>。ベバシズマブは VEGF に対するモノクローナル抗体であり、多くのがん種に対する有効性が示されてきた。現在、ベバシズマブは進行・再発卵巣がんに保険適用を有し、実臨床の場で抗がん剤との併用あるいは単独で広く使用されている。

進行卵巣がんの初回治療において、3週間毎の パクリタキセル+カルボプラチン(TC療法)との 併用、あるいはそれに引き続く維持療法として病 勢増悪または最大 21 サイクルを目処に使用され る。GOG218 試験は、初発進行卵巣がんにおける ベバシズマブの TC 療法への上乗せ効果を示した 代表的なランダム化第Ⅲ相臨床試験である。本試 験では初回腫瘍減量手術後の Stage ⅢおよびⅣの 卵巣がん患者 1,873 例を対象に TC 療法と共にべ バシズマブ(15mg/kg)が21サイクル投与され、 TC + プラセボ群と比較された。治療群では対照 群と比較して無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)の中央値で約4カ月の有意な延長 を認めた(TC + プラセボ群: 10.3 カ月 vs. TC + ベバシズマブ群:14.1 カ月;HR=0.717)<sup>3)</sup>。しか しながら、ベバシズマブの上乗せにより PFS は 延長するものの、全生存期間(overall survival: OS)の延長は認められなかった。これは薬剤のク ロスオーバーが行われたため, OSをパラメーター にすると長期の治療の間にその効果が薄まってし まうことが一因であると考えられた。別な海外ト ライアルである ICON7 試験でも、有意差をもっ て同様な結果が示された(TC + プラセボ群:17.3 カ月 vs. TC +ベバシズマブ群:19.0 カ月;HR=  $0.81)^{4}$ 

さらにベバシズマブは初発のみならず、再発卵 巣がん患者の治療に有用であることが2種類の洗 練された海外第Ⅲ相臨床試験(OCEANS 試験と AURELIA 試験)で確認された。OCEANS 試験お よび AURELIA 試験は、それぞれプラチナ感受性再発卵巣がん、そしてプラチナ抵抗性再発卵巣がんを対象としてベバシズマブの併用効果を検討した試験である。両ランダム化比較試験において、化学療法単独に比べベバシズマブ併用群において有意な PFS の延長が確認された <sup>5,6)</sup>。すなわち進行卵巣がんの場合は初発だけでなく再発後も病勢コントロールに寄与することが示された。

#### 2. ベバシズマブの有害反応

一方で、ベバシズマブによる主な薬物有害反応には消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿、創傷治癒遅延などが指摘されている。前述のようにベバシズマブの作用機序はその標的であるVEGFを抑制することによって、がんの血管新生を阻むものである。しかしながらVEGFは全身に分布する血管内皮の恒常性維持に働き、正常血管の円滑な機能にも重要な役割を担っている。すなわち継続的なVEGF阻害が血管内皮の修復や機能維持に負の影響を及ぼすことから上記有害反応の原因となり得るで、特に高齢者では臓器予備能が少なく、そのような血管内皮障害に関連する合併症の頻度が高くなることが指摘されているため、十分な注意を払わなければならない8。

卵巣がんでは長期的にベバシズマブを上手に使用することは治療戦略上重要であり、アクセル(投薬)とブレーキ(必要に応じた休薬)をうまく調整しながら全体のバランスを図る必要がある。

#### II. PARP 阻害薬

#### 1. PARP 阻害薬の作用

現在の卵巣がんにおけるトピックスの1つとしてPARP 阻害薬があげられる。PARP は、DNAの一本鎖切断における主な修復機構である塩基除去修復に関与する酵素群の総称であり、それら酵素的にブロックする薬剤がPARP 阻害薬である。一般にDNAは一本鎖切断を修復するPARPと二本鎖切断を修復する相同組換え修復の2種類の修復機能で守られている。しかしながら、腫瘍ではBRCA1/2をはじめとする相同組換え修復機構がうまく機能していないことが多い。PARPの阻害によってそれら2種類の修復

機能が働かなければ結果的に細胞死が誘導される。特に進行卵巣がんで最も頻度が多く見られる高異型度漿液性がんの約半数で、相同組換え修復欠損(homologous recombination deficiency: HRD)が認められており<sup>9</sup>、本腫瘍で PARP 阻害薬の効果が期待される理由である。

#### 2. オラパリブ

現在、本邦で保険承認を受けたPARP 阻害薬はオラパリブとニラパリブである。2018年1月にPARP 阻害薬オラパリブ(リムパーザ®)が「プラチナ製剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法」に対して承認された。その後2019年6月「BRCA遺伝子変異陽性卵巣がんの初回化学療法後の維持療法」にも追加承認され、さらに2020年12月「相同組換え修復機能欠損を有する卵巣がんにおけるベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法」へも適応が拡大された。オラパリブの適応のもとになった臨床研究は、国際共同第Ⅲ相試験SOLO-1 試験やSOLO-2 試験等である。

SOLO-1 試験はBRCA 遺伝子変異を有する総計 391 例の新規進行卵巣がん患者を対象として、プ ラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法のオラパ リブの有効性および安全性を評価したランダム化 多施設共同第Ⅲ相試験である。本試験の結果. オ ラパリブ投与群ではプラセボ投与群との比較で. 病勢進行あるいは死亡のリスクを70%低減し(ハ ザード比 0.30, p<0.001), 有意に PFS の延長を示 した(PFS中央値:オラパリブ投与群, 未到達, プラセボ投与群:13.8カ月)100。この結果を受けて、 一次維持療法におけるオラパリブ使用に際しては、 適応前にゲノム BRCA1/2 の遺伝子変異の有無を コンパニオン診断プログラム (BRACAnalysis® 診 断システム)を実施し、変異陽性の場合にのみ投 与可能となる。この検査は生殖細胞系列の変異に 関わるため、検査に際しては患者に対する十分な 説明が必須であり、必要に応じて遺伝カウンセリ ングを実施できる体制の構築が望まれる。

#### 3. ニラパリブ

さらに同じ PARP 阻害薬であるニラパリブ(ゼ ジューラ®)も、2020年11月から卵巣がんに対し て使用可能となった。本承認の契機となった PRIMA 試験において腫瘍の HRD の有無にかかわらず、PFS を有意に改善することが示された。したがって初発症例の維持療法として適応する場合、事前のコンパニオン診断を必ずしも必要としない。

#### 4. PARP 阻害薬を取り巻く状況

現在、PARP 阻害薬とさまざまな薬剤との組み合わせの有効性と安全性を検証する臨床試験が全世界的に行われている。本邦でも2020年12月、HRDを有しベバシズマブを含む初回治療後を行った進行卵巣がんの維持療法として、オラパリブとベバシズマブとの併用治療が可能となった。詳細は紙数の関係で割愛するが、本適応拡大は国際共同第Ⅲ相試験のPAOLA-1試験の結果に基づいている。このように適切なバイオマーカーを選択しつつ、作用機序の異なる分子標的薬を組み合わせることによって、卵巣がんのさらなる予後向上が期待されている。

#### おわりに

卵巣がんはそのように治療薬の登場によって, 以前よりなおいっそう「慢性病」として位置づけら れるようになった。分子標的薬がそれに寄与して いることに誰も異論はない。現在、卵巣がんでは 新しい免疫療法である免疫チェックポイント阻害 薬の導入を目指した臨床試験も進んでおり、抗 PD-1 抗体ニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗 PD-L1 抗体アベルマブなどが検討されている。過 去の臨床試験の結果から卵巣がんに対する免疫 チェックポイント阻害薬の奏効率は比較的低いこ とが示され11),他剤との併用治療に関する臨床 試験が進行しており、同様に今後の結果が待たれ る。しかしながら、分子標的治療薬を用いた患者 には特有の有害事象が観察される場合がある。さ らに高騰する医療費も我々の抱える大きな問題で ある。今後とも有益なバイオマーカーの開発や適 切な有害事象管理とともに、確実な生存率の向上 が認められる分子標的薬治療の確立が望まれる。

いずれにせよ慢性病として卵巣がんを考える場合,あたかも患者はマラソン走者で主治医はその 横を伴走するコーチのような存在である。スター トダッシュの勢いが良すぎると、そのうち疲れてしまってコースから脱落してしまう。長く走るからこそ、ランナーの身体的能力を判断してペース配分がポイントとなる。基本的に彼女たちは走り続けるが、時には歩いたり横になって休んだりすることを許容するくらいの方が長続きする。すなわちいくら拡大手術や薬物治療を技術的に遂行できたとしても、身体的に過剰な負担とならないか、今は治療すべきか休止すべきなのかを十分考えながら、側に寄り添いお互いコミュニケーションを取っていくことが重要である。卵巣がんにかかわらず、婦人科がんでは分子標的治療薬がこれまで以上に浸透していくものと思われるが、この基本姿勢は変わらない。

#### 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) Li J, et al: Small extracellular vesicle-bound vascular endothelial growth factor secreted by carcinoma-associated fibroblasts promotes angiogenesis in a bevacizumab-resistant manner. Cancer Lett 2020; 492: 71-83.
- 2) Fujikake K, et al: A novel mechanism of neovascularization in peritoneal dissemination via cancer-associated mesothelial cells affected by TGF-beta derived from ovarian cancer. Oncol Rep 2018; 39: 193-200.

- 3) Burger RA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
- 4) Perren TJ, et al : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2484-2496.
- 5) Aghajanian C, et al : OCEANS : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 2039-2045.
- 6) Pujade-Lauraine E, et al: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014: 32: 1302-1308.
- 7) Van Leeuwen MT, et al: Cardiovascular toxicity of targeted therapies for cancer: An overview of systematic reviews. JNCI Cancer Spectr 2020; 4: pkaa076.
- 8) Eremina V, et al: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008; 358: 1129-1136.
- 9) Enomoto T, et al: The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer 2019; 29: 1043-1049.
- 10) Moore K, et al: Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2018; 379: 2495-2505.
- 11) Liu YL, et al: Combination immune checkpoint blockade strategies to maximize immune response in gynecological cancers. Curr Oncol Rep 2018; 20: 94.

#### 臨床トピックス

### 網膜変性に対する遺伝子治療・再生医療の最前線

西口康二\*

#### 内容紹介

眼科領域は、意外にも遺伝子治療や再生医療など先端医療技術の開発に非常に有利な専門分野であり、実際現在も斬新な治療モダリティの臨床試験が盛んに行われている。

具体的には、①検眼鏡を用いて治療部位を直接 観察できる眼光学系、②治療効果や副作用の判定 において、組織学的評価よりもはるかに鋭敏に検 出できる視機能、③比較対照やスペア臓器として の役割を担うことができる両眼性、④治療に必要 な投薬量が少ないため全身の合併症も起こりにく い安全性などが、未知な要素の多い先進的な治療 の開発にとって有利な点である。

一方で、新しい治療技術の眼科疾患への応用は、 長らく有効な治療法がなかった網膜変性疾患の特 効療法として期待を集めている。筆者はこれまで 一貫して難治性の網膜変性の診断・治療の開発に 幅広く取り組んできた。

本稿では、自身の経験をベースに国内外で網膜 変性に対して行われている再生医療・遺伝子治療 の最前線を紹介する。

#### はじめに

網膜変性では、主に視細胞という網膜の一次

—Key words -

遺伝子治療,再生医療,網膜変性,眼科

ニューロンの進行性の細胞死が病気の本質である。 その視細胞が十分に残っている場合は遺伝子治療, 残っていない場合は再生医療・人工網膜がそれぞ れ適応になる(図1)。つまり,病気が軽い段階で は前者,重い場合が後者ということになる。ただ, 当たり前だが,病気が軽い段階で加療した方が治 療効果が出やすく,世界的には再生医療に比べて 遺伝子治療の開発の方がはるかに先行しているの が現状である。

#### I. 網膜遺伝子治療

米国初のアデノ随伴ウィルス (adeno-associated virus: AAV) 遺伝子治療薬として. 2017 年 12 月 に米国食品衛生局(FDA)の認可を得た Voretigene Neparvovec (Luxturnar®) は、RPE65 遺伝子異常 により発症するレーバー先天盲という生まれつき 高度な視覚障害を呈する遺伝性網膜変性を対象と する医薬品である<sup>1)</sup>。日本での導入は、2019年に FDA により承認された脊髄性筋萎縮症に対する AAV 遺 伝 子 治 療 薬 <sup>2)</sup> で あ る Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)に先を越されたが、最 近はLuxturna®の臨床試験(NCT04516369)が始 まった。レーバー先天盲の病因遺伝子のひとつで ある RPE65 は、網膜視細胞の光受容に必要なビ タミン A 代謝産物である 11- シスレチナールの合 成に必要な酵素をコードする。つまり、この酵素 が遺伝的に欠損すると、眼内で11シスレチナー ルの生成ができなくなり、 視細胞の光感度の大幅 な低下が生じる。

一方で、この疾患では視機能の低下の程度の割

<sup>\*</sup> Koji Nishiguchi:名古屋大学大学院医学系研究科眼科学 分野

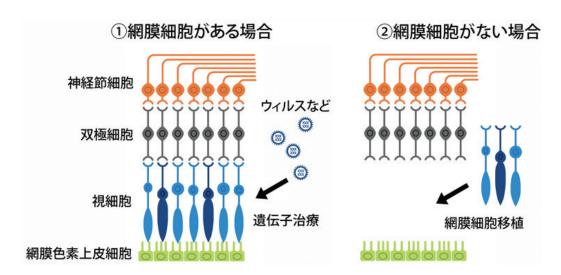


図1 網膜遺伝子治療と網膜細胞移植の適応

①網膜視細胞がある場合はウイルスなどを用いて遺伝子治療が有効である。一方,病気が進行し,網膜視細胞がすでに失われてしまった場合は,網膜視細胞移植が有効である。

(筆者作成)

に網膜組織形態が保たれており、多くの病的細胞 自体は機能が低下したまま生存していると考えら れる。このような病態に対して、AAVベクター を用いて正常コピーのRPE65遺伝子を網膜下に 投与することで、眼内の11シスレチナールの合 成が改善し、視機能が向上するのである。この治 療薬に関しては、つい先日第Ⅲ相試験の長期成績 が論文掲載された<sup>3)</sup>。その報告では、治療後4年 間にわたり安全性が確保されたことと複数の主要 評価項目(運動性試験, 全視野光感度, 視野)にお ける治療効果が維持されたことが発表され、改め てその臨床的有用性が証明された。しかし、もっ とも関心が高い視力改善効果に関しては、これま でも施設によって結果がバラバラで、一致した見 解が得られていなかった。しかし、今回の報告で も主要評価項目のうち唯一視力に対する効果だけ は検出されなかったという結論に至り、一応この 問題に決着がついた。

では、視野や光感度が改善したのになぜ視力は 改善しなったのだろうか。本臨床試験では、もっ とも若い治療対象として4~6歳の小児も複数名 含まれていたが、ほとんどは小学生以上が治療対 象になった。治療対象となった年齢において、複 雑な視覚情報処理を要する視力に関しては、視覚中枢の可塑性がすでに失われていた可能性がある。つまり、生まれつき視力低下のある患児ではそもそも視覚中枢が十分発達しないため、遺伝子治療で網膜機能だけが遅れて回復しても質の高い視覚回復は難しいことを示していると予測される。これは先天性白内障の手術介入に関する知見と矛盾しない。すなわち、同じく生まれつき重度の視覚障害を呈する両眼性の先天性白内障患者に対しては、手術治療が有効である。しかし、手術介入が遅れれば遅れるほど回復視力が低下し、生後1年を過ぎると大きな後遺症を残すことが分かっている。

現在, 眼科遺伝子治療は治療対象が視細胞へとシフトし, 数多くの臨床試験が進行中である(図2)。同治療は革新的なプラットフォームであり,今後も眼科領域に限らず適応はますます拡大すると予測される。一方で, 先天性視力低下を伴う網膜ジストロフィーに対しては, 残存する中枢性視覚障害のリスクを考慮し, 治療対象患者に過度の期待を持たせないように注意しながら, より早期の治療介入による質の高い視覚再建を目指すことが重要である。

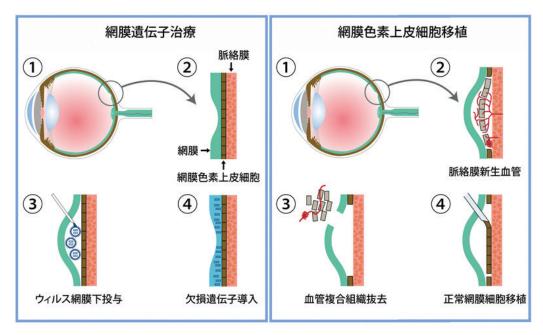


図2 国内で行われた網膜遺伝子治療と網膜色素上皮細胞移植の方法

網膜遺伝子治療では、ウイルス薬の網膜下注射が行われた。網膜色素上皮移植では、網膜を切開し、摂 氏で脈絡膜新生血管を抜去したあとに網膜色素上皮細胞シートが挿入された。

(筆者作成)

#### Ⅱ. 網膜再生医療

2014年9月に、治療抵抗性の加齢黄斑変性に対して、世界初のiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞シートの自家移植治療が行われた<sup>5)</sup>。加齢黄斑変性では、加齢とともに網膜下に発生した異所性の脈絡膜新生血管を伴った線維血管膜が出血と漏出をくり返し、最終的には網膜やそれをサポートする網膜色素上皮が障害されることで視機能が亜急性に低下する(**図2**)。

同疾患に対しては、抗 VEGF 薬の眼内投与(硝子体注射)がゴールドスタンダードであるが、治療効果が不十分なため漫然と治療を継続せざるを得ないケースもめずらしくない。その場合は徐々に網膜変性が進み、視機能が低下していくことが多い。治療対象となった 68 歳の男性は、これまで合計 16 回の抗 VEGF 治療を受けていたにも関わらず網膜下線維血管膜の活動性があり、矯正視力も 0.1 以下に低下していた。そこで、臨床試験では、手術的に切開した網膜からセッシで新生血管膜を抜去し、その場所に網膜色素上皮細胞シー

トを挿入した(図2)。ここで細胞を移植する必要 がある理由として、新生血管膜を抜去する際に新 生血管膜と癒着している網膜色素上皮も一塊に なって除去されてしまうことと. 同細胞が抗血管 新生作用を有することがあげられる。術後1年経 過した時点で1例報告として発表された論文では, 視機能に変化はなかったが、安全性と網膜形態の 改善が報告された<sup>5)</sup>。一方で、治療後5年以上経 過するが、現時点で長期経過の報告はないため、 長期安全性に関しては明らかになっていない。さ らに、この自家移植治療の最大の問題点として、 iPS 細胞由来の網膜色素上皮細胞シートの樹立に 要する費用と時間を勘案すると、同治療の薬価は 桁外れな額になる可能性があり、その場合は幅広 く応用することは難しい点があげられる。さらに. 網膜色素上皮細胞シートを移植するためには,黄 斑近傍に大き目の網膜裂孔を形成する必要があり. 同部位の視野欠損が生じるなどの問題点もある (図2)。

それらの問題点を克服するために、次に iPS 細胞バンクを利用して、加齢黄斑変性患者と HLA

が適合した細胞株を用いて網膜色素上皮細胞を 分化し、今度は細胞をバラバラにした懸濁液を最 小限の侵襲で網膜下に投与する他家移植が行わ れた<sup>6)</sup>。2017年3月に治療開始し、今度は合計5 名に治療が施された。安全性がもっとも重要な評 価項目であったが、全例様々な程度の合併症が起 こり、そのうち2例においては重篤な合併症(黄 斑浮腫を伴った網膜前膜形成と眼内炎)が発生し た。さらに、HLAが適合していたにも関わらず 拒絶反応を示した症例もあった。そして、またし ても治療後で視力の改善は見られなかった。

この臨床試験では、グラフト細胞の硝子体腔内 迷入による網膜前膜の形成が多くの症例で見られ た。網膜色素上皮細胞は硝子体腔内に迷入すると 脱分化し、線維性の膜(つまり網膜前膜)を形成す る性質がある。一般に、網膜前膜は全例治療を要 するものではないが、無視できない確率で黄斑部 の肥厚や視力低下・歪視の原因となり、手術加療 を要する場合も珍しくない。実際、本臨床試験で も重篤な合併症と判断された網膜前膜では同疾患 に対して再手術を要した。網膜前膜は数年かけて 悪化することが一般的であるため、他の患者も経 過によっては今後手術が必要になる可能性がある。 したがって、長期経過をフォローすることによっ て初めてこの治療の安全性が正しく評価されるで あろう。

また、網膜再生医療では、視細胞移植がより大きな目標である。最近国内で世界初のiPS細胞由来の視細胞移植が行われたが、まだ安全性・有効性についての報告はない。

#### おわりに

日本のiPS細胞を使った網膜再生医療は世界最 先端を走る。その点ばかりをクローズアップしマ スコミが大きく報道したこともあり、目の難病を抱える患者の多くは、iPS 細胞による再生医療に過剰な期待を持っている。そのような患者に開発の進捗を外来で聞かれて、返答に苦慮することが度々ある。一方で、治療としてはるかに先行している網膜遺伝子治療に関しては、残念ながら患者の注目度が低い。その遺伝子治療でも、COVID-19ワクチン開発同様、日本は欧米に大きく遅れを取っている。これはアカデミアと企業の連携不足が一因である。その点を認識し、産学連携を通して医学研究の成果を社会に還元することが今後のアカデミアの責務であると考える。

#### 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) Russel S, et al: Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2017; 390: 849-860.
- 2) Mendell JR, et al: Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017; 377: 1713-1722.
- 3) Maguire AM, et al: Durability of voretigene neparvovec for biallelic RPE65-mediated inherited retinal disease: phase 3 results at 3 years and 4 years. Ophthalmology: in press
- 4) Chak M, et al: Long-term visual acuity and its predictors after surgery for congenital cataract: findings of the British congenital cataract study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 10: 4262-4269.
- 5) Mandai M, et al : Autologous induced stem-cell-derived retinal cells for macular degeneration. N Engl J Med 2017; 376: 1038-1046.
- 6) Sugita S, et al: HLA-matched allogeneic iPS cellsderived RPE transplantation for macular degeneration. J Clin Med 2020; 9: 2217.

#### 臨床トピックス

## 脊椎悪性腫瘍に対する根治的手術 (腫瘍脊椎骨全摘術:TES)

村上英樹\*

#### はじめに

脊椎は、原発性悪性腫瘍の発生頻度は少ないが、肺と肝臓に次ぐがん転移の好発部位である。しかし、これまで脊椎転移が学会など公の場で議論されることはほとんどなかった。それは、各がんの専門医にとって、いったん脊椎転移が生じれば、それはがんの末期、すなわち負け戦となり興味の対象から外れてしまい、治療に対する意欲が薄れて行くという現実からであろう。しかし実際には、種々のがんの治療成績は向上している。そして生存期間が延長するに従って、がん専門医が脊椎転移患者を診療する機会は確実に増えてきている。

がんの脊椎転移を含む脊椎悪性腫瘍に対する手術は、大きく姑息的手術と根治的手術の2つに分けられる。その根治的手術が腫瘍脊椎骨全摘術(total en bloc spondylectomy: TES)(図1)で、筆者が以前に在籍していた金沢大学整形外科で開発された術式である。

本稿では、TESの誕生からその発展の歴史と、 これまで筆者が指導してきた研究について紹介し たい。

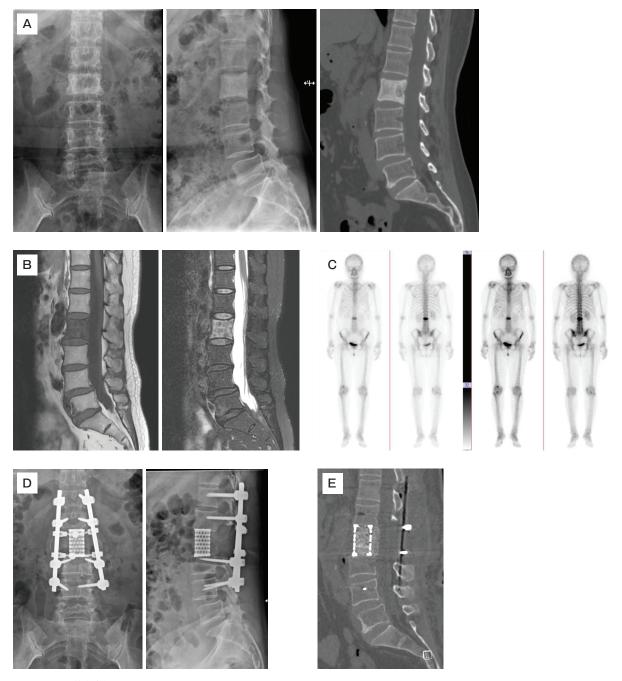
— Key words — 脊椎悪性腫瘍,脊椎転移,根治的手術,腫瘍脊椎骨全摘術, 腫瘍凍結免疫

#### I. TES の誕生

1980年代中頃までは、脊椎にがんが見つかっ た場合、特にがんの転移であれば、すなわちそれ はがんの末期状態を意味し、もっぱら疼痛コント ロールが中心のターミナルケアが行われてきた。 仮に手術をするとしても、その手術は麻痺症状や 疼痛の改善を目的とした姑息的な椎弓切除術(+ 脊椎病巣の部分掻爬)であった。その後、脊椎イ ンプラントの登場により、腫瘍による脊椎不安定 性に対する脊椎固定術が可能となり、手術成績は 多少向上したが、手術はあくまでも姑息的なもの であった。しかし、このような腫瘍の部分掻爬と いう姑息的手術では、術中に大量出血をきたし、 腫瘍は早晩、局所再発し、再麻痺をきたすのが常 であった。そのため当時は、脊椎悪性腫瘍に対し て手術を施行すること自体にも疑問の声が多かっ た。

その後,がんの診断と集学的治療の進歩に伴い,がん患者の生命予後が延長してくると,姑息的手術後も患者が脊椎腫瘍の再発に苦しむことが多くなってきた。そこで1980年代後半には,脊椎がんに対しても徹底的な病巣切除を行い,再発させないような根治的な手術方法があってしかるべきと考えられるようになってきた。しかし,脊椎の中心を走っている脊髄や馬尾をともに切除することができない以上,脊椎骨を一塊として全摘出することは解剖学的に不可能と考えられていた。そのため,前方,後方の合併アプローチや一部

<sup>\*</sup> Hideki Murakami:名古屋市立大学大学院医学研究科 整形外科学



**図1 TES 施行例** A:術前 Xp, CT, B:術前 MRI, C:術前骨シンチグラフィー, D:術後2週の Xp, E:術後1週の CT 59 歳女性。肺がんの L2 単発転移に対して TES を施行した。

(筆者提供)

piece by piece 切除で、なんとか脊椎骨をできる限り根治に近い方法で切除しようという試みが、Stener<sup>1)</sup> や Sundaresan ら  $^{2}$ 、Camille ら  $^{3}$  によって報告されてきた。

そのような中、金沢大学整形外科の富田勝郎先

生は、Stener、Sundaresan、Camille の術式を画期的に改良して、腫瘍脊椎骨を両側の椎弓根部でT-saw<sup>4</sup>という糸鋸を用いて切離し、2つの塊に分けて後方部分の棘突起・椎弓と前方部分の椎体をそれぞれ一塊として後方から摘出する根治的手

術を完成させ、1994年に発表した<sup>5,6)</sup>。これが腫瘍脊椎骨全摘術(TES)の誕生である。

この TES によって脊椎においても根治的手術が可能となったが、1990 年代後半になっても、TES はまだ侵襲の大きな手術であり、とても全国の大学病院ですぐに施行できるような手術ではなかった。そこで富田先生と川原範夫先生らは数々の基礎研究をもとに手術手技の改良に努めた<sup>7.8</sup>。そして TES は 2000 年から 2010 年にかけてその手技が年々改良され、当初に比べ飛躍的に手術時間が短縮し、出血量も少なくなり侵襲が小さくなった。そして 2010 年頃になると、全国的にもいくつかの大学病院で行われる術式となり、2012 年 4 月には保険収載となった。

#### Ⅱ. TES のさらなる発展

2010年に金沢大学整形外科の土屋弘行先生は、四肢、骨盤の悪性骨腫瘍に対して、がんに侵された骨を切除して体外に取り出し液体窒素処理を施し、ふたたび生体に戻す自家液体窒素処理骨移植を開発した<sup>9)</sup>。そしてその際に、がんに対する細胞性免疫活性(腫瘍凍結免疫)が上昇することを証明した<sup>9)~13)</sup>。Cryosurgery (凍結外科)の分野では以前から、乳がんや前立腺がん、肝がん、腎がんなどのがんの経皮的凍結手術後に遠隔転移巣が縮小あるいは消失するなど、全身のがん免疫が増強する現象が知られていた<sup>14)~16)</sup>。

筆者は、TESの骨移植にこの自家液体窒素処理 骨移植を応用することで腫瘍凍結免疫が働き、脊 椎悪性腫瘍の局所根治のみならず、全身的ながん 免疫の増強をも可能にするのではないかと考え、 生存率の向上を目指した新しい TES を 2010 年 5 月に開発した <sup>17)~20)</sup>。筆者はこれまでに、金沢大 学で 172 例、名古屋市立大学で 24 例にこの新しい TES を施行し、米澤則隆先生が中心となって、 実際に術後にがん免疫が増強していることを臨床 例と動物実験から証明している <sup>21)~24)</sup>。

#### Ⅲ. 臨床現場での疑問を基礎研究で解決

筆者は2010年に金沢大学整形外科学教室脊椎 グループのチーフとなった。未だ手術合併症の多 い TES をより安全に行い臨床成績を向上させる ため、臨床現場での疑問を基礎研究で解決するよ うに後輩を指導してきたので以下に紹介する。

# 疑問1. 液体窒素処理骨で本当に骨癒合が得られるのか?

新村和也先生がイヌで実験を行った結果, 椎体 切除後に設置したケージ内の移植骨には, 核を有する骨細胞, 類骨の形成, 層板構造を認め, 液体窒素処理骨であっても骨癒合が得られることを証明した<sup>25)</sup>。しかし, 液体窒素処理骨では処理していない普通の骨に比べて明らかに骨癒合が遅れることが分かり, 現在, 実際の手術ではできる限り自家骨を混ぜるようにしている。自家骨は腫瘍から離れた肋骨や隣接の棘突起, 椎弓を使用している。さらにケージの周囲にも十分に骨移植を追加している。

#### 疑問2. なぜ放射線照射後の手術では硬膜損傷が 多いのか?

横川文彬先生がこれまでのTESの周術期合併症を解析した結果,放射線照射歴のある群で,硬膜損傷,創離開,術後髄液漏,胸水の発生率が有意に高かった<sup>26)</sup>。その原因を明らかにするために横川先生がマウスで実験を行った結果,放射線照射後の硬膜外にfibrosisが誘発されることが確認され,照射後晩期には全例にfibrosisが認められた<sup>27)</sup>。このfibrosisによる硬膜外の癒着から術中硬膜損傷のリスクが高まると考えている。実際の手術では硬膜周囲の丁寧な剝離を心がけることは言うまでもないが,我々は最近,fibrosisの軽減効果があるとされる血流改善薬とビタミンEを術前から投与している。

# 疑問3. なぜ放射線照射後の手術では髄液漏が多いのか?

横川先生がマウスで実験を行い、髄膜の微細構造を電子顕微鏡で評価した結果、硬膜の内側でくも膜の最外層である arachnoid barrier cell 層が照射後に菲薄化することがわかった<sup>27)</sup>。Arachnoid barrier cell 層は、細胞間に tight junction を有し、強固なバリアとして髄膜透過性に強く関与する。Arachnoid barrier cell 層の菲薄化に伴い髄膜透過性が亢進し、術後髄液漏のリスクが高まると考え

ている。確かに臨床的にも、照射後手術において 明らかな硬膜損傷がないにも関わらず術後髄液漏 に難渋することがあり、最近我々は、照射後の硬 膜に対し閉創前に吸収性組織補強材とフィブリン 糊で補強するようにしている。

# 疑問4. なぜ腫瘍の局所再発は放射線照射例に多いのか?

五十嵐峻先生が TES の局所再発の危険因子を 検討したところ、多変量解析の結果、放射線治療 歴が局所再発の唯一の危険因子であった 28)。また. 実際の臨床例で、放射線治療後に腫瘍の硬膜内浸 潤を認める症例に遭遇することがある。硬膜は腫 瘍浸潤に対する強力なバリアのはずではないの か?この疑問に答えるため、清水貴樹先生がマウ スで実験を行った。腫瘍脊髄圧迫モデルマウスを 作成し、電子顕微鏡で髄膜バリア機構を観察した 結果、照射群で腫瘍の硬膜内浸潤は有意に増加し ており、 照射群の硬膜にはコラーゲンの変性と配 列不整, そして欠損孔を認めた<sup>29)</sup>。このように 照射により硬膜の物理的バリアの破綻が生じるた め、腫瘍が硬膜内に浸潤したり髄液漏が生じると 考えている。よって、脊椎悪性腫瘍の中でも放射 線感受性が低く. 比較的予後の期待できる症例に 対しては、根治的手術を放射線治療よりも先に行 うことが望ましいと考えている。

# 疑問5. TES での術後感染を減らすことはできないのか?

出村諭先生が行った検討では、転移性脊椎腫瘍の術後感染の危険因子は放射線治療歴と糖尿病の2つであった<sup>30)</sup>。放射線照射や糖尿病による局所の循環不全が術後感染の原因のひとつと考え、術後感染を予防するため我々は、術後に末梢循環障害を改善するPGE1製剤を積極的に投与するようにしている。そして今後最も期待される感染対策は、土屋先生が中心となって金沢大学整形外科で開発したヨードコーティングインプラントの使用である。これは、チタン合金の表面に特殊技術を用いてヨード(イソジン®)をコーティングした抗菌金属である。林寛之先生がTESにおけるその有用性を検証した結果、ヨードコーティングインプラントを使用する前に比べて、使用し始めてか

らは、術後感染が有意に減少していた<sup>31)</sup>。さらに、太田敬先生がイヌの椎体にヨードコーティングインプラントを挿入し検証したところ、ヨードコーティングインプラントは高い骨伝導能を有しており、感染予防だけでなく、インプラントの緩みをも予防できる可能性のあることがわかった<sup>32)</sup>。

#### 疑問6. インプラント折損を防止できないのか?

吉岡克人先生がインプラント折損例を解析した 結果、脊柱の前方切離を椎間板レベルではなく椎 体レベルで施行した症例に折損が有意に多く. さ らに、胸腰椎より尾側の症例で折損が多いことが わかった33)。よって最近では、前方の切離はな るべく椎間板レベルで行うようにしており、さら に胸腰椎より尾側の TES では太いロッドを使っ て3本か4本のロッドで補強するようにしている。 また, 五十嵐先生がマウスで放射線照射後の椎体 の力学的強度を検証したところ、照射によって骨 密度は落ちないが、骨質が劣化して骨強度が低下 することがわかった<sup>34)</sup>。そこで最近では、中高 齢者や照射歴のある症例に TES を施行する場合、 手術決定後すぐにビタミンD製剤やビスホスホ ネート製剤などの骨粗鬆症治療薬の投与を開始し、 術後も継続している。

#### IV. TES の適応

多くのがん専門医の先生方は脊椎転移の治療選択に頭を痛めているのではないであろうか。そこで最後に、筆者らの考える TES の適応について述べる。

TESの適応となり得る疾患は、脊椎の悪性腫瘍(原発性および転移性)、aggressive な良性腫瘍(骨巨細胞腫や症候性血管腫など)であるが、転移性脊椎腫瘍では特に腎細胞がん、甲状腺がん、乳がん、肺がんが TES の適応となることが多い。なかでも腎細胞がんの脊椎転移は、化学療法や放射線療法、サイトカイン療法、そして分子標的治療にも抵抗性であるため、手術が最も有効な局所治療である。近年、腎細胞がんの転移巣は、切除することで患者の生命予後が延長することが証明されており、ガイドラインでも転移巣の積極的な切除が高いエビデンスで推奨されている。加藤仁

志先生が腎細胞がんの脊椎転移に対し TES を施行した症例を解析した結果, 術後生存率は過去の報告をはるかに凌駕していた 35,36)。腎細胞がん以外のがんにおいても, 脊椎の転移巣を切除することで生命予後の延長が期待できる場合には, 積極的に TES を施行するべきである。

#### おわりに

脊椎悪性腫瘍のほとんどを占めるがんの脊椎転 移、その脊椎転移の出現は、一般的に、がんの病 期において進行した末期の状態と考えられており, 以前は脊椎転移に対する外科的治療、特に根治的 手術の適応は極めて限られていた。しかし、近年 の化学療法や放射線療法などのがん治療の進歩は 目覚ましく、次々に開発され登場する分子標的治 療によって、がん患者の予後は著しく改善してき た。さらに今後も、免疫チェックポイント阻害薬 などの免疫療法により、一層の予後の改善が期待 できる。このようにがん患者が長生きするように なれば、脊椎転移を発症するがん患者は増え、脊 椎転移を生じた後も比較的長期の予後が見込める ようになる。これからも脊椎転移患者はますます 増えていくであろう。がん専門医は、たとえがん が脊椎に転移したとしても根治的手術の選択肢が あることを是非、頭の片隅に残しておいていただ 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) Stener B: Complete removal of vertebrae for extirpation of tumors. A 20-year experience. Clin Orthop Relat Res 1989: 245: 72-82.
- 2) Sundaresan N, et al : Spondylectomy for malignant tumors of the spine. J Clin Oncol 1989; 7: 1485-1491.
- 3) Camille RR, et al: Treatment of malignant tumors of the spine with posterior instrumentation. ed Sundaresan N, et al, In Tumors of the spine, WB Saunders, Philadelphia 1990; 473-487.
- 4) Tomita K, et al: The threadwire saw: a new device for cutting bone. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 1915-1917.
- 5) Tomita K, et al: Total en bloc spondylectomy for

- solitary spinal metastasis. Int Orthop 1994; 18:291-298
- 6) Tomita K, et al: Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. Paraplegia 1994; 32: 36-46.
- 7) Tomita K, et al: Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: improvement of the technique and its associated basic background. J Orthop Sci 2006; 11: 3-12.
- 8) Kawahara N, et al: Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: surgical techniques and related basic background. Orthop Clin North Am 2009: 40: 47-63.
- 9) Tsuchiya H, et al: Reconstruction using an autograft containing tumor treated by liquid nitrogen. J Bone Joint Surg Br 2005; 87: 218-225.
- 10) Kawano M, et al: Cryoimmunologic antitumor effects enhanced by dendritic cells in osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 1373-1383.
- 11) Nishida H, et al: Re-implantation of tumour tissue treated by cryotreatment with liquid nitrogen induces anti-tumour activity against murine osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 2008; 90: 1249-1255.
- 12) Nishida H, et al : Cryoimmunology for malignant bone and soft-tissue tumors. Int J Clin Oncol 2011 ; 16 : 109-117.
- 13) Tsuchiya H, et al: Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors. J Orthop Sci 2010; 15: 340-349.
- 14) Ablin RJ, et al: Prospects for cryo-immunotherapy in case of metastasizing carcinoma of the prostate. Cryobiology 1971; 8: 271-279.
- 15) Osada S, et al: Serum cytokine levels in response to hepatic cryoablation, J Surg Oncol 2007; 95: 491-498.
- 16) Sabel MS, et al: Immunologic response to cryoablation of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005; 90: 97-104
- 17) Murakami H, et al: Increase of IL-12 following reconstruction for total en bloc spondylectomy using frozen autografts treated with liquid nitrogen. PLoS One 2013; 8: e64818.
- 18) Murakami H, et al: Novel reconstruction technique using a frozen tumor-bearing vertebra from a total en bloc sponydylectomy for spinal tumors. Orthopedics 2013; 36:605-607.
- 19) Murakami H, et al: Reconstruction using a frozen tumor-bearing vertebra in total en bloc spondylectomy can enhance antitumor immunity. Eur Spine J 2014; 23: 222-227.
- 20) Murakami H, et al: Systemic antitumor immune response following reconstruction using frozen autografts for total en bloc spondylectomy. Spine J 2014: 14: 1567-1571.
- 21) Sugita S, et al: Disappearance of lung adenocarcinoma after total en bloc spondylectomy using frozen tumor-

- bearing vertebra for reconstruction. Eur Spine J 2016 ; 25:53-57.
- 22) Sangsin A, et al: Four-year survival of a patient with spinal metastatic acinic cell carcinoma after a total en bloc spondylectomy and reconstruction with a frozen tumor-bearing bone graft. Orthopedics 2018; 41: e727-e730.
- 23) Yonezawa N, et al: Lung metastases regression with increased CD8+T lymphocyte infiltration following preoperative spinal embolization and total en bloc spondylectomy using tumor-bearing frozen autograft in a patient with spinal metastatic leiomyosarcoma. Eur Spine J 2019: 28: 41-50.
- 24) Yonezawa N, et al: Abscopal effect of frozen autograft reconstruction combined with an immune checkpoint inhibitor analyzed using a metastatic bone tumor model. Int J Mol Sci 2021; 22: 1973.
- 25) Shinmura K, et al : A histological examination of spinal reconstruction using a frozen bone autograft. PLoS One 2018; 13: e0191679.
- 26) Yokogawa N, et al: Perioperative complications of total en bloc spondylectomy: adverse effects of preoperative irradiation. PLoS One 2014; 9: e98797.
- 27) Yokogawa N, et al: Effects of radiation on spinal dura mater and surrounding tissue in mice. PLoS One 2015; 10: e0133806.
- 28) Igarashi T, et al: Risk factors for local recurrence after total en bloc spondylectomy for metastatic spinal tumors: A retrospective study. J Orthop Sci 2018;

- 23:459-463.
- 29) Shimizu T, et al: Radiation disrupts the protective function of the spinal meninges in a mouse model of tumor-induced spinal cord compression. Clin Orthop Relat Res 2021; 479: 163-176.
- 30) Demura S, et al : Surgical site infection in spinal metastasis : risk factors and countermeasures. Spine (Phila Pa 1976) 2009 ; 34 : 635-639.
- 31) Hayashi H, et al: Surgical site infection after total en bloc spondylectomy: risk factors and the preventive new technology. Spine J 2015; 15: 132-137.
- 32) Ota T, et al: A comparison of bone conductivity on titanium screws inserted into the vertebra using different surface processing. J Exp Orthop 2020; 7: 29
- 33) Yoshioka K, et al: Risk factors of instrumentation failure after multilevel total en bloc spondylectomy. Spine Surg Relat Res 2017; 1: 31-39.
- 34) Igarashi T, et al: Effects of radiation on the bone strength of spinal vertebrae in rats. Spine (Phila Pa 1976), 2021 Nov 19. Online ahead of print.
- 35) Kato S, et al: Spinal metastasectomy of renal cell carcinoma: A 16-year single center experience with a minimum 3-year follow-up. J Surg Oncol 2016; 113: 587-592.
- 36) Kato S, et al: Clinical outcomes and prognostic factors following the surgical resection of renal cell carcinoma spinal metastases. Cancer Sci 2021; 112: 2416-2425.

#### 臨床トピックス

### SGLT2 阻害薬の逆襲

濱野高行\*

#### はじめに

SGLT2 阻害薬は当初、糖尿病治療薬として開発された。近位尿細管に発現する、尿糖の90%を再吸収する Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2)を阻害することで尿糖を増やし、それによって血糖値を下げるというコンセプトで開発された薬剤であった。しかし、この薬剤は2014年に発売されてから、Na 利尿や浸透圧利尿にばかり目が向けられてしまい、日本糖尿病協会から2014年6月13日に発行された「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」において、脱水や脳梗塞、さらには急性腎障害(acute kidney injury: AKI)のリスクばかりが強調され、日本では同時期に上市されたDPP4 阻害薬が好まれた。

しかし、本薬が脳梗塞や AKI を増加させるというエビデンスは全くないどころか、最近のmeta-analysis では、AKI を抑制することも明らかになっている<sup>1)</sup>。2017年9月以降には、SGLT2 阻害薬と DPP4 (Dipeptidyl peptidase4)阻害薬の配合薬が2型糖尿病治療薬として発売され、臨床使用されている。今日では、心不全、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)で適応を取得しており、糖尿病がなくても使用できる薬剤となった。これは数々の無作為化介入研究(randomized

controlled trial: RCT) によって、心不全抑制、心血管イベント抑制、心血管死抑制、アルブミン尿の進展抑制、CKD の進行抑制、さらには透析導入抑制までが証明されたからである。

当初本邦では、SGLT2 阻害薬は糖尿病内科医 によって冷たく迎えられたが、肥満解消、脂肪肝 の改善や痛風発症抑制 2) などの代謝面における副 次的恩恵もあり、徐々に使われるようになってき た。国際的には、米国糖尿病学会の2021年版の 治療アルゴリズム3において、心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD)の既往および高リ スク者, CKD, 心不全のある人は, 血糖コントロー ルに応じてステップ式に「糖尿病治療薬 |を上乗せ していくのではなく、「メトホルミン使用と無関 係に」初期から SGLT2 阻害薬または GLP-1 アナ ログを投与する、となった。つまり、より安価で 歴史的に長く利用されてきたメトホルミンよりも 先に使った方が良いとまで言われる時代に入った のである。循環器内科医や腎臓内科医は、この薬 剤に多分に期待をしている。

#### I. SGLT2 阻害薬の心不全に対する恩恵

#### 1. SGLT 阻害薬の心不全への効果

一般に SGLT2 阻害薬の開始直後は、尿中 Na 排泄が増えるがこれは永続しない。それは代償的 にレニンアンギオテンシン系が亢進することにな り、尿中 Na 排泄はベースラインに戻るためであ る<sup>4)</sup>。その後は、尿糖排泄に伴う浸透圧利尿、つ まり水利尿作用が前面に出てくる。これによって、 細胞外液量をそれほど減らさずに細胞内液量を減

-Key words

心不全, 慢性腎臟病

<sup>\*</sup> Takayuki Hamano:名古屋市立大学大学院医学研究科 腎臓内科

らすことで浮腫を軽減する効果がある。SGLT2 阻害薬は、ループ利尿薬の利尿効果を36%強め る<sup>5)</sup>ことがわかっている。それは近位尿細管にお ける Na 再吸収を抑制することで、下流のヘンレ ループにおける管腔内のNa濃度が高くなり、管 腔膜の NaK2Cl 共輸送体(NKCC2) が亢進してい る状態のところをループ利尿薬がブロックするか らである。糖尿病では近位尿細管で SGLT2 の発 現が上昇していることが報告されていたが、実は 最近、心不全モデル動物においても「Na/H交換 輸送体(NHE3)」を「Na/H 交換輸送体(NHE) 3」を 介して、SGLT2が上昇していることが報告され た。。また、血圧に及ぼす影響も徐々に明らかに なってきた。RCTでは収縮期血圧は2 mmHg程 度しか低下させないが、一方で夜間高血圧のある non-dipper type の高血圧を dipper type に変える ことが24時間血圧を評価したRCTで証明され た<sup>7)</sup>。つまり前負荷,後負荷の減弱により. SGLT2 阻害薬を心不全患者に使うと BNP が低下 する。

#### 2. 各種臨床試験の報告

EMPA-REG Outcome 試験の結果、糖尿病を有 する患者において、心不全発症が有意に抑制され、 カプランマイヤー曲線の開きを見ると6カ月の時 点でその効果は発現されている。これに続く CANVAS Program や DECLARE-TIMI58, CREDENCE 試験でも同様な結果が報告された。 さらに、非糖尿病患者も登録された DAPA-HF 試験は,左室駆出率が低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)患 者にダパグリフロジンを投与した結果、心不全の 悪化による入院のみならず全死亡までも抑制され、 糖尿病の合併の有無に関係なく有効性を示した<sup>8)</sup>。 同様なことが、EFが低下した心不全患者におけ るエンパグリフロジンの RCT でも確認され、さ らに同薬を処方された患者では eGFR の低下が緩 徐であった<sup>9)</sup>。その後も、SGLT2 阻害薬の心房 細動発症抑制効果 100 など興味深い報告が続いて いる。さらには、EFが正常な心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) においてもエンパグリフロジンが心不全入院と心

血管イベントによる死亡の複合アウトカムを改善させることが報告された<sup>11)</sup>。今まで HFpEF で有効性が示された薬剤はまったくなかったので、これは画期的なことである。今後心不全であれば、EF に関係なくこの種の薬剤が使われるようになるであろう。

#### II. SGLT2 阻害薬の CKD に対する恩恵

#### 1. SGLT 阻害薬の CKD への効果

eGFRの低下したCKDにSGLT2阻害薬を使っても、血糖値は改善しない。それは、尿糖排泄がそれほど増えないからである。しかし、体重減少効果はeGFRに影響されず、腎機能が悪くても浮腫は改善し、体重はすぐに減少する。この機序は謎であるが、Na利尿に及ぼす影響で説明されるかもしれない。

当初は、糖尿病性腎症に対する効果がエンパグ リフロジンで報告された。その後に、より腎機能 が悪い患者を対象としたカナグリフロジンの RCT である CREDENCE 試験 12) において、一番 の腎臓のハードアウトカムである透析導入遅延が 証明された。 また,DAPA-CKD 試験 <sup>13)</sup>においては, 糖尿病の有無にかかわらず腎臓のアウトカムに関 してリスク改善効果が証明された。この結果に基 づいて、2021年8月末に日本においてもダパグリ フロジンは CKD に適応を取得した。DAPA-CKD 試験では eGFR>25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> のデータしか ないので、「eGFR が 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患 者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可 能性があること、本剤投与中に eGFR が低下する ことがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある ことから、投与の必要性を慎重に判断すること」 と添付文書に付記された。これらの SGLT2 阻害 薬は、どの薬剤も使用開始時に eGFR が一時的に 低下すること(initial dip)が多い。これは ACE 阻 害薬と同様であることから、糸球体内圧低下でそ の腎保護作用を説明できるのではと推論されたが、 これには多くの反証があり否定的である。つまり 一時的に eGFR が低下しない患者においても、低 下した患者と同様な程度の心腎保護効果が発揮さ れた<sup>13)</sup>。

#### 2. 腎機能保護効果

では、この薬剤の腎機能保護効果は、どのような surrogate marker (代替マーカー)で評価すればよいのか。結論から言うと貧血の改善である。貧血の改善が、SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制効果<sup>14)</sup>や腎保護効果<sup>15)</sup>の約半分を説明することが媒介解析によって証明された。我々は、名古屋市立大学病院の糖尿病患者において、SGLT2 阻害薬を使っている患者と使っていない患者で貧血の有病率が全く異なっていること、さらに Hbが SGLT2 阻害薬使用患者で高いのは、eGFR>15 mL/min/1.73 m²の広い eGFR の範囲で確認されたことを報告した(村島ら、日本腎臓学会 2021 年総会)。

#### Ⅲ. 本当に尿路感染症は増えるのか?

結論から言うと、メタ解析の結果、プラセボ薬 に比べて尿路感染症の相対リスクは1.02 (95%信 頼区間:0.95~1.09)であり,有意には増えない 🐚。 SGLT2 阻害薬は尿中に糖を出す薬であるのに、 どうしてかと思われるかもしれない。それは、も ともと糖尿病患者というのは尿糖が出ているか らである。プラセボ薬を投与しても尿糖は出て いるままであり、結果的にプラセボ薬と比較す ると尿路感染症は増えない。一方で SGLT2 阻害 薬を DPP4 阻害薬と比較すると、尿路感染症は 増える <sup>16)</sup>。 それは DPP-4 阻害薬によって血糖値 が改善すると、尿糖が減るからである。しかし、 この差は相対リスク 1.12 (95%信頼区間:1.00~ 1.26)程度と小さいことに注意されたい。むしろ 臨床的に問題となるのは性器感染症であり、特 に女性における膣カンジダ症に注意を要する。

# IV. ケトアシドーシスの発生は副作用として、そんなに問題なのか?

インスリンが必須な1型糖尿病においては,正常血糖ケトアシドーシス (euglycemic k etoacidosis) が生じることが症例報告レベルではある。これに基づき,FDA は1型糖尿病におけるこの薬剤を承認しなかった。

しかしその一方で、2型糖尿病においては、絶

食の状態にならない限りそのリスクはそれほど大きなものではない。実際メタ解析の結果においても、有意な上昇は観察されていない<sup>16</sup>。ケトアシドーシスの発生自体が非常に稀であり、このリスクが SGLT2 阻害薬の投与を阻むほどのものではない。

#### V. 腎臓内科医としての思いと今後の SGLT2 阻害薬

#### 1. SGLT2 阻害薬の使用について

未だに、「尿路感染症が増える」、「サルコペニア やケトアシドーシスになる」と言って、SGLT2阻 害薬の使用に対し快く思わない糖尿病内科医がい ることに、腎臓内科医としては不満を覚えること も多い。尿を一番見ているのは腎臓内科医であり. 尿路感染症には慣れている。また、糖尿病におい ても腎機能が悪化した CKD で使った場合には尿 糖排泄はわずかであり、1日に尿に喪失されるカ ロリーは非常に少なく、これによってサルコペニ アやケトアシドーシスになるリスクが高いとは全 く思えない。百歩譲ってケトアシドーシスになっ たとして、そもそもアシドーシスには気を配って Na - Cl 値を常に計算して、重曹などを管理して いる腎臓内科医が見逃すとも思えない。危惧があ るとすれば、SGLT2阻害薬がeGFR<25 mL/ min/1.73 m<sup>2</sup> で使われた場合に, eGFR の initial dip の結果、透析が必要となるまで腎機能が悪化する リスクである。

#### 2. 腎性貧血改善効果

我々は SGLT2 阻害薬の腎性貧血改善効果に期待している。今まで論文で報告されてきたのは、腎機能がほぼ正常な糖尿病患者における貧血改善効果であったが、ある程度腎機能が低下している腎性貧血患者においても、この薬剤が腎性貧血を改善し、いわゆるエリスロポエチン製剤や HIF-PH 阻害薬の使用量を減らすのではないかと仮説を立て、現在は名古屋市立大学病院腎臓内科で無作為化研究を行っている。もしこの効果が証明されれば、エリスロポエチン製剤も HIF-PH 阻害薬も高価であるゆえに、その医療経済に及ぼす影響は看過できない。また SGLT2 阻害薬が尿酸値を

低下させ痛風発作を減少させることも報告されており $^2$ , SGLT2 阻害薬も高価であるものの、高尿酸血症治療薬を減量させるなどして、総計として薬剤費が増えない可能性もある。

さて担癌患者においては、エリスロポエチン製剤使用によって、生存時間が短縮し<sup>17)</sup>血栓症が増える<sup>18)</sup>ことが報告されており、同様のリスクが HIF-PH 阻害薬にもある可能性が指摘されている。一方で、CKD 患者においてダパグリフロジンでは癌死が抑制された(ハザード比 0.42 [95%信頼区間:0.19~0.97]) ことも報告された<sup>19)</sup>。この機序は PET の原理を考えればわかるであろう。つまり癌細胞は、SGLT を介してグルコースを取り込んでおり、これを抑制すれば、癌細胞はグルコースを取り込めなくなり、いわば兵糧攻めの状態になるからである。よって、今後は担癌患者の貧血治療薬としても朗報となるであろう。

#### 利益相反

筆者は本論文について, アストラゼネカ株式会社, 小野薬品工業株式会社において, 利益相反を有している。

#### 文 献

- 1) Menne J, et al : Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors : A systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2019 ; 16: e1002983
- 2) Fralick M, et al: Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort Study. Ann Intern Med 2020; 172: 186-194.
- 3) American Diabetes Association: Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical Care in diabetes-2021 diabetes care. 2021; 44: S111-S124.
- 4) Tanaka H, et al: Factors affecting canagliflozininduced transient urine volume increase in patients with type 2 diabetes mellitus. adv ther 2017; 34: 436-451
- 5) Thomson SC, et al: Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012; 302: R75–R83.
- 6) Borges-Júnior FA, et al : Empagliflozin inhibits proximal tubule NHE3 activity, Preserves GFR, and restores euvolemia in nondiabetic rats with induced

- heart failure. J Am Soc Nephrol, In press
- 7) Kario K, et al: 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: Results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. Circulation 2018: 139: 2089-2097.
- 8) McMurray JJV, et al: DAPA-HF trial committees and investigators dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.
- 9) Packer M, et al: EMPEROR-reduced trial investigators. cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020; 383: 1413-1424.
- 10) Zelniker TA, et al: Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. Circulation 2020; 141: 1227-1234.
- 11) Anker SD, et al: EMPEROR-Preserved trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2021 In press.
- 12) Perkovic V, et al : CREDENCE trial investigators. canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380: 2295-2306.
- 13) Kraus BJ, et al: Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. Kidney Int 2021; 99: 750-762.
- 14) Inzucchi SE, et al: How does empagliflozin Reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. Diabetes Care 2018; 41: 356-363.
- 15) Li J, et al : Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2020; 98: 769-777.
- 16) Donnan JR, et al: Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019: 9: e022577.
- 17) Henke M, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2003: 362: 1255-1260.
- 18) Gao S, et al: Venous thromboembolism risk and erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of cancer-associated anemia: a meta-analysis. Tumour Biol 2014; 35: 603-613.
- 19) Heerspink HJL, et al; DAPA-CKD trial committees and investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. Eur Heart J 2021: 42: 1216-1227.

#### 臨床トピックス

# 咽頭癌の早期診断と鏡視下・ロボット支援下 咽頭悪性腫瘍手術 -消化器内科との協力体制の確立-

楯谷一郎\*

#### はじめに

咽頭は、嚥下や発声など人が生活する上で重要な機能を担っている。咽頭癌の治療に際しては、癌の制御のみならず、これらの嚥下・発声機能をいかに温存するかが肝要である<sup>1)</sup>。従来、下咽頭癌は進行癌で発見されることが多く、頭頸部癌の中で最も予後の悪い癌の一つとされてきた。喉頭摘出により発声機能を失う、また手術をしても救命できないケースも多々あり、生命予後・機能温存の両面から、早期診断の方法並びに低侵襲治療法の確立が求められていた。

近年、Narrow Band Imaging (NBI)を中心とした画像強調技術の進歩により、従来では検出し得なかった微小な表在癌の検出が可能となり、咽頭領域でも多くの下咽頭表在癌が診断されるようになってきている。一方、生活環境等の変化に伴い、ヒトパピローマウイルス(HPV)関連の中咽頭癌も急速に増えており、本邦における咽頭癌患者数は急激に増加している。咽頭癌の標準治療は手術あるいは(化学)放射線治療であるが、このような早期咽頭癌を内視鏡下あるいはロボット支援下に切除する術式が開発され、皮膚を切ることなく口

から手術操作を行う新しい低侵襲治療として普及 してきている。

2021年4月,藤田医科大学病院(以下, 当院と略す)では、咽頭癌や甲状腺癌をはじめとした頭頸部癌の早期診断並びに内視鏡下あるいはロボット支援下の低侵襲手術の推進を目的として, 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 消化器内科, 内分泌外科, 内分泌内科とともに頭頸部・甲状腺内視鏡手術センター<sup>2)</sup>を設立した。

本稿では、咽頭癌の早期診断に向けた当院での 消化器内科との取り組みとともに、早期咽頭癌に 対する鏡視下・ロボット支援下咽頭悪性腫瘍手術 について紹介したい。

#### I. 咽頭癌の早期診断と消化器内科との 協力体制

アルコールは体内に入ると、アルコール脱水素酵素により分解されアセトアルデヒドになり、アセトアルデヒドはアルデヒド脱水素酵素(ALDH)に分解され酢酸になる。WHOによると、アセトアルデヒドは人への発癌性への証拠が十分なGroup 1の発癌物質に部類され、その発癌臓器は食道と頭頸部とされている<sup>3.4</sup>。ALDH 2 はアルデヒドを分解する主な酵素であり、日本人の30~40%はアルデヒド分解能が弱いため酒に弱いALDH2へテロ欠損型、また5~10%は酒をまったく飲めないALDH2ホモ欠損型とされている<sup>4.5</sup>。日本人を対象とした研究では、中等度飲酒者の中

—Key words -

咽頭癌, 鏡視下手術, ロボット支援下手術, 消化器内科, 麦在癌

<sup>\*</sup> Ichiro Tateva:藤田医科大学耳鼻咽喉科·頭頸部外科

【所見】 <咽喉頭> [部位]喉頭 喉頭蓋 [質的診断]喉頭癌

[部位]下咽頭 右梨状陥凹(PS) [質的診断]咽頭癌

<食道>

[質的診断]食道静脈瘤 Li、 FO、 RC(-)

<胃>

[質的診断]門脈圧亢進性胃症 [PHG]

[質的診断]過形成性ポリープ III 型(亜有茎性)

<十二指腸> [質的診断]異常所見なし

図1 藤田医科大学病院における上部消化管内視鏡検査報告書 2020年11月より「咽喉頭」の項目を追加し、咽喉頭領域もルーチンで観察している。

(筆者提供)

でヘテロ欠損型の人は、通常型の人に比べ下咽頭癌の発癌リスクが10.8 倍高いことが報告されており<sup>6)</sup>、食道癌においても、ヘテロ欠損者が1日2合程度飲酒した場合のリスクはほとんど飲まない人に比べて55.8 倍になると報告されている<sup>7)</sup>。このように食道癌と下咽頭癌の発症リスクは共通しており、食道癌患者に対して消化管内視鏡検査による頭頸部のスクリーニングを行うと、8.1~13.4%に咽喉頭表在癌が検出される<sup>8)</sup>。また、ALDH2ヘテロ欠損者は飲酒をすると顔が赤くなる、いわゆるフラッシャーという特徴を持つが、フラッシャー、あるいは元々フラッシャーであり、かつ毎日飲酒をしている患者は、食道癌と下咽頭癌のハイリスク群として注意が必要である。

咽頭表在癌の早期診断には NBI 等の画像強調技術が不可欠であるが、耳鼻咽喉科領域で使用されている内視鏡は径が細いため、上部消化管内視鏡に比べて表在癌の診断能が大きく劣っている。前述の通り食道癌患者は咽喉頭表在癌のリスク因子は共通しており、食道癌の既往歴を持つ患者、あるいは飲酒習慣のあるフラッシャーへの上部消

化管内視鏡検査が最も効率的に咽頭表在癌を検出する方法と言える。咽頭表在癌の早期診断において、消化器内科との協力体制は必要不可欠である。

当院では2020年11月より咽頭癌拾い上げのため消化器内科との協力体制を構築し、上部消化管内視鏡検査を実施する際のレポート用紙に「咽喉頭」の項目を追加して、検査実施時には咽喉頭領域もルーチンで観察している(図1)。拾い上げ体制の構築以降、咽喉頭表在癌の手術件数は右肩上がりに増えている。

#### Ⅱ. 経口的鏡視下手術

NBI の発達により診断されるようになった早期の咽頭表在癌に対し、当初は内視鏡的粘膜下層剝離術が用いられていたが、咽喉頭病変の治療に特化した術式として Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery (ELPS) や Transoral Videolaryngoscopic Surgery (TOVS)などの経口的鏡視下手術が開発された <sup>9,10)</sup>。我々が主に用いている ELPS は消化器内科医との共同手術であり、消化器内科医が上部消化管内視鏡によって術野をモニター上に映し

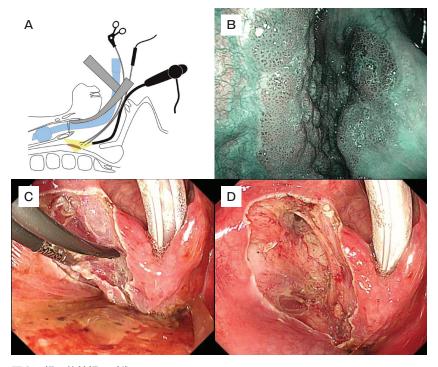


図2 経口的鏡視下手術

- A:経口的鏡視下手術(ELPS)のセットアップ。
- B: 下咽頭表在癌(左梨状陥凹)の NBI 所見。
- C:下咽頭表在癌(左梨状陥凹)に対する ELPS 実施時の術中所見。
- D:下咽頭表在癌(左梨状陷凹)摘出後。

(A: 文献 9 より改変、B~D: 自験例)

出すとともに、病変の進展範囲の評価と手術補助 を行い、耳鼻咽喉科医が経口的に手術器具を挿入 して病変を摘出する。病変の詳細な評価が可能な 上部消化管内視鏡の利点と、両手を使って手術操 作を行う頭頸部外科手術の利点を生かした術式で ある(図2)。我々は本手術を先駆的に開始してお り、下咽頭表在癌を中心として3年全生存率90%。 3年疾患特異的生存率100%などの良好な成績を 得ている 11,12)。これらの経口的鏡視下手術はいず れも本邦で開発された術式であり、ともに低コス トで行える手術としてアジアを中心に海外でも注 目されている。また、2020年には「鏡視下咽頭悪 性腫瘍手術」、「鏡視下喉頭悪性腫瘍手術」として 保険収載されている。

#### Ⅲ. 経口的ロボット支援手術

経口的ロボット支援手術(Trans oral robotic

surgery: TORS) は手術支援ロボット・ダヴィン チサージカルシステム(以下、ダヴィンチ)の登場 とともに2006年に開発された術式であり、海外 で普及している。開口器により咽頭・喉頭の術野 を展開し、1本の3D内視鏡と2本の操作用鉗子 を保持した計3本のロボットアームを経口的に挿 入して、病変を切除する(図3)。術野に近接した 鮮明な3D画像が得られ、さらに自在に先端が曲 がる鉗子により、従来では切除が困難であった咽 喉頭癌病変をより安全かつ確実に摘出し、制御す ることが可能である<sup>13)</sup>。米国 National Cancer Database によるロボット 2.694 例と非ロボット 7.051 例の比較研究では、5年全生存率(84.8% vs 80.3%) (**図 4**), 病理学的断端陽性率(12.5% vs 20.3%). 化学放射線治療併用割合(28.6% vs 35.7%)でロボットが有意に優れていることが示さ れている140。

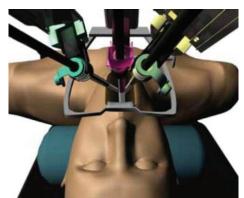




図3 中咽頭癌(左側壁型) T1NO 病変に対する経口的ロボット支援手術

(自験例)

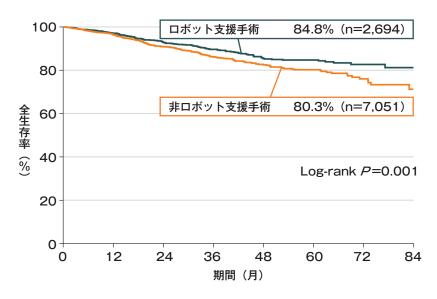


図4 T1/2 中咽頭癌に対するロボット支援手術, 非ロボット支援手術の全生存率 (文献14より改変)

国内では2015年から先進医療Bが実施され、2018年に頭頸部外科領域(経口的に行う手術に限る)が薬機法上の適応として承認された。適応拡大とともに、日本頭頸部外科学会より耳鼻咽喉科・頭頸部外科におけるロボット支援手術に関わる「施設基準並びに医師の資格基準」、「適正使用指針」、「教育プログラム」が公表され、2019年3月よりトレーニングが開始されている。トレーニングではカダバーによる実習が必須とされ、国内で唯一のトレーニング施設として、藤田医科大学カダバートレーニングセンターで毎月実施されて

いる。国内でのTORS実施例は140例を超えている。国内101例の成績を既存治療の海外ヒストリカルデータと比較したところ(佐野ら, unpublished data),国内TORSの病理学的断端陽性率の95%片側信頼区間上限は23.6%と非ロボット支援手術のヒストリカルデータ上限(28%)よりも低い結果であった。更に国内TORSの胃管・胃瘻利用割合の4.6%(95%片側信頼区間上限)と放射線治療のヒストリカルデータ下限(7.5%)よりも低かった。後ろ向き研究ではあるものの非ロボット支援手術に劣らない病理学的断端陽性率.

放射線治療よりも優れた胃管・胃瘻利用割合が示されている。

このように国内外において既存治療に対する TORSの有用性が確認されており<sup>15)</sup>,2022年中 の保険収載が期待されている。

#### 利益相反

本論文に特筆すべき利益相反は無い。

- 1) 楯谷一郎: 頭頸部がんの最新診療 進化する頭頸部が ん内視鏡手術とロボット支援手術. 日医雑誌 2019; 148: 1095-1098.
- 2) 藤田医科大学病院頭頸部・甲状腺内視鏡センター.https://hospital.fujita-hu.ac.jp/department/thyroid\_endoscopy\_center.html
- 3) IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010: 96: Alcohol beverage consumption and ethyl carbamate (urethane), IARC, Lyon.
- 4) 朝影孝宏: 専門医通信 アルコール分解酵素の遺伝子 多型と頭頸部癌. 日耳鼻 2016; 119: 222-223.
- 5) Higuchi S, et al: Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. Lancet 1994; 343: 741-742.
- 6) Asakage T, et al: Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases, and drinking, smoking and diet in Japanese men with oral and pharyngeal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 2007; 28: 865-874.

- 7) Yokoyama A, et al: Genetic polymor-phisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glu-tathione S-transferase M I and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 2002; 23: 1851-1859.
- 8) 石原 立ほか:中下咽頭·食道癌のハイリスクグループ. 消化器内視鏡 2010;22:907-914.
- 9) Tateya I, et al: Transoral surgery for laryngopharyngeal cancer - The paradigm shift of the head and neck cancer treatment. Auris Nasus Larynx 2016; 43: 21-32.
- 10) Tateya I, et al: Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. Laryngoscope 2015; 125: 1124-1129.
- 11) Tateya I, et al: Endoscopic laryngo-pharyngeal surgery for superficial laryngo-pharyngeal cancer. Surg Endosc 2016: 30: 323-329.
- 12) Kishimoto Y, et al: Endoscopic laryngopharyngeal surgery for hypopharyngeal lesions. Oral Oncol 2020: 106: 104655.
- 13) 楯谷一郎:特集 ロボット支援手術の現状と未来 耳鼻 咽喉科・頭頸部外科領域. 日医雑誌 2021: 149:1778-1781.
- 14) Anthony T, et al: Comparison of Survival After Transoral Robotic Surgery vs Nonrobotic Surgery in Patients With Early-Stage Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. JAMA Oncol 2020: 6: 1555-1562.
- 15) Sano D, et al. Treatment outcomes of transoral robotic and non-robotic surgeries to treat oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic squamous cell carcinoma: A multi-center retrospective observational study in Japan. Auris Nasus Larynx 2021; 48: 502-510.

#### 臨床トピックス

### 変わる心不全の薬物治療

#### 井澤英夫\*

#### 内容紹介

超高齢社会を迎えた本邦では、心不全患者数が 激増している。30年前まで心不全は予後不良の 疾患であったが、レニン・アンジオテンシン・アル ドステロン系阻害薬とβ遮断薬の使用により生命 予後は劇的に改善した。しかし、これらの薬物治 療によっても改善しない難治性心不全も数多く存 在するにもかかわらず、その後20年間は新薬の 登場はなかった。しかし、最近、いくつもの新し い心不全治療薬が登場し、ガイドラインも大きく 書き換えられている。本稿では、新しい治療薬の 時代における心不全治療戦略について概説する。

#### はじめに

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害,すなわち,心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果,呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し,それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される¹゚。高齢化や生活習慣病の増加,急性冠症候群に代表される循環器疾患の急性期治療成績の向上等により,心不全患者数は増加の一途をたどっており,「心不全パンデミック」とも言われる状況となっている。2000年代,心不全に対する薬物治療は最

も成功した分野のひとつとしてあげられるほど、 アンジオテンシン変換酵素(Angiotensin Coverting Enzyme Inhibitor: ACE) 阻害薬や  $\beta$  遮断薬による 治療は劇的に心不全患者の生命予後を改善するこ とに成功した。ジギタリスや利尿薬を中心とした 1980年代までの3年生存率は約50%程度で、心 不全は予後不良の疾患と考えられていた。だが, ACE 阻害薬やβ遮断薬を基本薬として投与した 2000年以降の3年生存率は約90%,5年生存率 は80%と大幅に予後が改善した20。しかしながら、 その後 20 年間は ACE 阻害薬や β 遮断薬に追加 してさらに予後を改善する治療薬は登場せず、薬 物治療の進歩は止まっていた。しかし、最近、予 後をさらに改善する治療薬が複数登場し、心不全 の薬物治療戦略は再び大きな節目を迎えようとし ている。

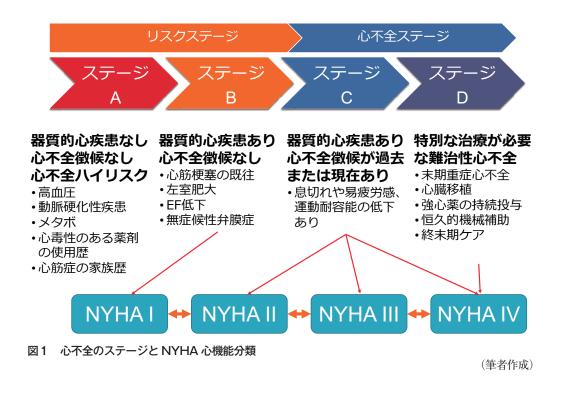
#### I. 心不全のステージ分類

心不全の分類方法として従来から広く用いられてきた New York Heart Association (NYHA) 心機能分類に加えて、最近は心不全ステージ分類が用いられる。NYHA 心機能分類は運動耐容能に基づく分類で、同一患者であっても治療等により可逆的に変化する。だがステージ分類は、心不全が悪化する時間軸の中での現在位置を示す。適切な治療介入を行うことを目的に作成されていて、一方向性である(図1)。ステージ A とステージ B はリスクステージで、ステージ A は危険因子をコントロールする段階、ステージ B は左室肥大や心筋梗塞患者の心不全発症を予防する段階と

-Key words -

心不全,薬物療法,ガイドライン

<sup>\*</sup> Hideo Izawa:藤田医科大学医学部循環器内科学



言える。ステージCとステージDは心不全ステージで、ステージCは心不全急性増悪時の血行動態安定化と急性増悪をくり返さないようにする段階、ステージDは末期治療抵抗性心不全の段階で、心臓移植や補助循環器などの高度先進医療を受ける症例と終末期医療を受ける症例とに大きく分かれる。

#### Ⅱ. HFrEF に対する治療薬

従来は、左室駆出率が保たれている心不全(heart failure with reduced ejection fraction:HFrEF)には、ステージ A あるいは B の段階から ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker:ARB) と  $\beta$  遮断薬を忍容性がある限り最大用量を投与して、心不全徴候が出現するステージ C の段階に入ったらミネラルコルチコイド拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist:MRA) を追加投与することが基本戦略としてガイドラインで推奨されてきた。そして、うっ血に基づく呼吸困難や浮腫等の症状を改善するためにループ利尿薬を投与する。ループ利尿薬

の長期投与は生命予後悪化につながることが後ろ 向き解析により複数報告されている 3,40。その原 因としてループ利尿薬を長期投与することで交感 神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン 系を刺激して心筋障害が進行する可能性、低カリ ウム血症を惹起して致死性不整脈を誘発する可能 性、腎機能障害を引き起こすことで予後に影響す る可能性などが指摘されている。一方、バソプレ シン V<sub>2</sub>- 受容体拮抗薬は上記のループ利尿薬で懸 念される点は有さず、強力な利尿作用を有するこ とから入院早期より使用され、退院後も継続され る症例が増えている。しかし、長期予後改善につ いては未解明な点が多い。うっ血解除のためには ループ利尿薬を基本としながらも高用量とならな いように、バソプレシン V<sub>2</sub>- 受容体拮抗薬やサイ アザイド系利尿薬を組み合わせていくことが必要 である。

ACE 阻害薬または ARB、 $\beta$  遮断薬、MRA の 投与下で心不全症状を認める場合は、投与してい る ACE 阻害薬または ARB をアンジオテンシ ン受容体ネプリライシン阻害薬 (angiotensin

カテコラミン持続点滴など

#### イバブラジン (HR≥75 洞調律)

#### ベルイシグアト

利尿薬

**MRA** 

#### β遮断薬

ACE阻害薬/ARB

**ARNI** 

SGLT2阻害薬(糖尿病あり)

SGLT2阻害薬(糖尿病なし)

危険因子の是正(禁煙・運動・減塩食)

包括的心臓リハビリテーション

#### ステージA

#### ステージD

•器質的心疾患なし •心不全症状なし

•心不全ハイリスク

- •器質的心疾患あり
- •心不全症状なし
- •器質的心疾患あり
- •心不全症状が現在 または過去にあり
- •特別な治療が必要な 難治性心不全

#### 図2 心不全ステージごとの薬物治療

心不全のステージが進行するとともに段階的に治療薬を投与する。

MRA: mineralocorticoid receptor antagonist, ARB: angiotensin II receptor blocker, ARNI: angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

(筆者作成)

receptor-neprilysin inhibitor: ARNI)へ変更する ことが最新のガイドラインではクラスIで推奨さ れている<sup>1)</sup>。現在臨床で投与可能な ARNI はサク ビトリルバルサルタンのみであり、1分子中にナ トリウム利尿ペプチドの分解酵素であるネプリラ イシンを阻害するサクビトリルと ARB のバルサ ルタンを1:1で含有した化合物である。HFrEF の患者を対象とした大規模臨床試験ではβ遮断薬 や MRA, ループ利尿薬に ACE 阻害薬のエナラ プリルを投与した群と比較して、エナラプリルの 代わりにサクビトリルバルサルタンを投与した群 が生命予後改善効果に優れていることが明らかと なった<sup>5)</sup>。ただ、ACE 阻害薬や ARB と比較する と低血圧に注意が必要で、少量から状態に応じて 増量する。

SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2) 阻害薬 の糖尿病患者に対する大規模臨床試験において, 心血管疾患の既往がある糖尿病患者の心不全増悪

または心血管死を抑制することが報告され. エン パグリフロジンとカナグリフロジンはガイドライ ンで心血管既往のある2型糖尿病に対する心不全 予防目的の使用が推奨されている。したがって. 糖尿病を有する心不全ステージ A の患者に対して エンパグリフロジンとカナグリフロジンを投与る ことが推奨される。また、最近、糖尿病の有無に 関係なくダパグロフロジンとエンパグリフロジン が心不全ステージ Cの HFrEF 患者の予後を改善 することを証明した大規模臨床試験<sup>6,7)</sup>が報告され た。この結果を受けて、本邦の最新のガイドライ  $2^{-1}$ では、ステージ C の HFrEF に対してダパグ ロフロジンとエンパグリフロジンの投与がクラス Iで推奨されている。今後の臨床試験の結果を待 つ必要があるが、心不全に対する効果は SGLT2 阻害薬全般のクラス効果である可能性が高いと思 われる。

イバブラジンは洞房結節の If チャンネルを特

異的に遮断する薬剤で、 $\beta$ 遮断薬に見られるような陰性変力作用を有さず心拍数のみを減少させることができる。心拍数 70/ 分以上でステージ C の HFrEF タイプの心不全を対象とした大規模臨床試験ではプラセボ群と比較して有意に心血管死亡および心不全増悪による入院のリスクを抑制した  $^8$ 。この結果を受けて本邦では、心拍数 75/ 分以上のステージ C の HFrEF タイプの心不全を対象に臨床試験が行われ、心血管死および心不全増悪による入院の発生がイバブラジン群で抑制された。この結果を受けて、本邦の最新のガイドライン  $^{11}$  では、ステージ C の HFrEF で洞調律かつ安静時心拍数 75/ 分以上の場合にクラス II a で推奨されている。

ベルイシグアトは可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylyl cyclase:sGC)を直接刺激して cGMP の産生を促進する。環状グアノシンーリン 酸(cyclic guanosine monophosphate:cGMP)はプ ロテインキナーゼ G (protein kinase G: PKG) を 活性化して血管拡張作用や抗炎症作用等、臓器保 護的に作用する。生理的状態では NO が sGC を 刺激するが、ベルイシグアトはNO非依存性に sGC を刺激することで効果を発揮する。大規模臨 床試験では、ステージ Cの HFrEF タイプの心不 全を対象にプラセボ群と比較してベルイシグアト が心血管死または心不全による入院を有意に抑制 した<sup>9)</sup>。本邦でも保険承認されたばかりであり、 ガイドラインには載っていないが、大規模臨床試 験の結果からはステージ C の HFrEF タイプの心 不全の治療薬として基本治療薬への上乗せ効果が 期待できる。

現在,生命予後改善を改善する初めての強心薬 として心筋ミオシン活性化薬のオメカメチブメカ ルビルの臨床試験が行われていて,その結果が待 たれている。

以上をまとめると、**図2**に示すように心不全を発症する前のリスクステージの段階であるステージ A または B では、心不全を予防するために ACE 阻害薬または ARB と  $\beta$  遮断薬、糖尿病の治療薬として SGLT2 阻害薬を投与し、ステージ C 以降では、ARNI と  $\beta$  遮断薬、MRA、SGLT2

阻害薬の4剤を基本薬として投与し、症状の改善が見られない時はベルイシグアトを、洞調律で心拍数75拍/分以上であればイバブラジンを追加しながら、症状に応じて利尿薬を投与することが基本戦略となる。

#### Ⅲ. HFpEF に対する治療薬

EF が保たれている心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) に対して、大規模臨床試験で予後改善を示した薬物は従来一つもなく、したがってガイドラインでもステージ Cの HFpEF に対しては、うっ血を解除するための利尿薬使用と高血圧等の合併症に対する治療が推奨されているのみである。しかし、最近、SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジンが初めて HFpEF タイプの心不全の予後を改善したとのプレスリリースがあった。詳細は2021 年のヨーロッパ心臓病学会で発表予定とのことで、その発表が待たれる。

#### おわりに

20 年以上,ACE 阻害薬または ARB, $\beta$  遮断薬,MRA を使用することが心不全治療の基本であった。だが,新規の作用機序を有する薬剤が複数開発され臨床効果が証明されるようになり,基本戦略が大きく変わろうとしている。さらに,高齢患者が増加する中で,薬剤数も考慮した基本戦略の構築がなされていくものと期待される。

#### 利益相反

筆者は、大塚製薬、第一三共、ノバルティスファーマより講演料を、武田薬品工業、帝人ファーマ、大塚製薬、小野薬品、日本ライフライン日本光電、日本メドトロニック、富士フイルム富山化学、興和、バイエル、第一三共、ボストンサイエンティフィックジャパン、大日本住友製薬、バイオトロニックジャパンより奨学寄付金を受けている。

#### 文 献

1) 日本循環器学会, 日本心不全学会: 2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心 不全診療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/

- uploads/2021/03/JCS2021\_Tsutsui.pdf. 2021 年 7 月 10 日閲覧
- 2) Kim IS, et al: Prognostic value of mechanical efficiency in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1264-1268.
- 3) Eshaghian S, et al: Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. Am J Cardiol 2006; 97: 1759-1764.
- 4) Ahmed A, et al: Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. Eur Heart J 2006: 27: 1431-1439.
- 5) McMurray JJV, et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993-1004.

- 6) McMurray JJV, et al: DAPA-HF Trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; 381: 1995-2008.
- 7) Packer M, et al: EMPEROR-Reduced Trial investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020; 383: 1413-1424.
- 8) Swedberg K, et al: SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875-885.
- 9) Armstrong PW, et al: VICTORIA Study Group: Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020; 382: 1883-1893.

#### 臨床トピックス

# 根治性と整容性を備えた乳癌手術『乳房再建と乳房温存オンコプラスティックサージャリー』

喜島祐子\* 戸田洋子\* 肥後直倫\* 平田宗嗣\*

#### 内容紹介

根治性と整容性の両立が可能な乳癌手術として、 乳房切除後の乳房再建、整容性を考慮した乳房温 存術の重要性が高まっている。乳房切除後の乳房 再建は、自家組織による再建と人工物による再建、 乳房切除と同時に行う一次再建、乳房切除後に期間をおいて行う二次再建、再建術の回数により一期および二期再建があり、これらの組み合わせにより、それぞれの特徴を理解した上で、適応を決定することが必要である。

乳房温存術時のオンコプラスティックサージャリーは、欠損部を充塡する際に、乳房外組織を使う volume replacement と乳房内組織を使う volume displacement に分類され、適応や術式の長所・短所を理解することが必要である。手技の習得や本邦での保険未収載の術式がある等の問題が残っているが、整容性を考慮した乳癌術式として今後需要が高まることが予測される。日本乳癌学会および日本乳房オンコプラスティックサージャリー学会が中心となり、本邦女性に適した乳房切除術・乳房温存術を確立していくことが期待される。

—Key words -

乳癌,整容性,オンコプラスティックサージャリー, 乳房温存術,乳房再建術

#### はじめに

本邦では、1987年に非定型的乳房切除術(現在の乳房全切除術)が定型的乳房切除術(胸筋合併乳房切除術)を上回り、その後乳房部分切除術と並んで標準術式として実施されてきた。2021年現在、乳腺を全摘する場合、乳房全切除術のほか皮膚温存乳房切除術と乳頭温存乳房切除術などが保険適用の下、実施されている<sup>1)</sup>。

乳癌術後の整容性の定義に関してあげられた事項を**表1**に示す。個人によって考え方やこだわり方が異なること、全項目を完璧に満たすことは困難であり、優先順位をつける必要のあることが報

#### 表1 整容性において考慮すべき事項

- ・陥凹がない
- ・乳房下部の丸みが保たれる
- ・左右対称である
- ・乳頭・乳輪が偏位していない
- ・皮膚、乳頭、乳輪の色がかわらない
- ・創が目立たない
- ・下垂が保たれる
- ・乳房が硬くない
- 痛みがない
- ・皮膚感覚が保たれる

全項目を完璧に満たすことは困難であり、優先順位をつける必要がある。

(文献4より引用)

<sup>\*</sup> Yuko Kijima,Yoko Toda,Naotomo Higo, Munetsugu Hirata:藤田医科大学乳腺外科学講座

告された<sup>2)</sup>。

一方、切除量が残存乳腺に比べて大きくなる場合や腫瘍占居部位によっては、乳房の変形や乳頭乳輪の偏位により整容性が損なわれることが明らかとなってきた。とくに欧米人に比べ小柄な体格で、乳房のサイズもそれほど大きくない日本人女性の場合、乳房温存術後に乳房の左右差・変形をきたすことをしばしば経験してきた<sup>3)</sup>。

乳癌の初期治療にかかわる乳腺外科医には、根 治性を損なうことなく、かつ、患者が望む場合に は乳房切除・乳房部分切除にかかわらず整容性に 優れた治療を提供することが求められている。本 稿では乳房切除後の乳房再建と、整容性を考慮し た乳房温存手術について解説する。

#### I. 乳房再建術

#### 1. 自家組織による再建

自家組織による再建では欠損範囲や患者の体型, 手術既往,妊娠希望の有無などに応じて組織が選択され,広背筋,腹直筋,深下腹壁動静脈穿通枝皮弁、その他の穿通枝皮弁などが再建材料として使用されている。柔らかく,対側と同様に下垂していく自然な乳房が再建できるのが利点であるが,皮弁採取部位に新たな傷を作ることや手術時間が長くなることが問題になる<sup>4)</sup>。

#### 2. 人工物による再建

ティッシュー・エキスパンダー (TE)とシリコンインプラントや生食バッグを利用した人工物による再建は、新たな傷を作ることなく乳房再建ができること、手術時間が短いことなどが大きな利点である。一方、複数回の手術が必要な場合がある点、下垂乳房の再建は困難なこと、体重増加による健側乳房との左右差が生じる可能性、バッグの破損・露出・被膜拘縮による変形、位置のずれ、感染など異物としての合併症のほか、放射線照射例には使用しにくいことなどが欠点となる。

本邦では2013年以降, TE, インプラントの薬 事承認後, 日本オンコプラスティックサージャ リー学会の定める条件を満たした施設での使用 (保険診療)が可能となった。乳癌罹患率の上昇, 早期乳癌割合の増加等を考慮すると, 今後 TE・ インプラントを用いた一次二期再建は増加することが考えられるが、乳房インプラント関連未分化型大細胞性リンパ腫が合併症として報告され、乳腺外科医・形成外科医に、慎重かつ定期的な経過観察が求められている50。

#### 3. 一次再建と二次再建

#### (1)一次再建

乳房切除と同時に行うため、切除組織を確認しての再建が可能である、手術回数が少なく、乳房皮膚が柔らかく組織を充塡するだけで良好な形態が再現できる、乳房下溝線が維持される、対側乳房との対称性の調整手術を減らせるなどが長所としてあげられる。乳房喪失による苦痛を経験しないため、一次再建後のQOLは良好に維持され、本人が希望する場合には一次再建は積極的に勧められる。乳房オンコプラスティックサージャリーに該当する。短所として、患者意思決定の時間が限られる、手術時間が延長となる、乳腺外科医と形成外科医が同一手術を担当できる施設が限られている、術後補助療法後の愁訴発生の可能性がある、などがあげられる。

#### (2)二次再建

乳房切除後に期間をおいて実施される。長所としては、乳腺外科の手術時間を延長しない、形成外科医と乳腺外科医が同じ施設にいなくても施行可能である、患者意思決定の時間が十分にある、乳癌の補助療法に影響を与えない、などがあげられる。短所としては、乳癌術後の瘢痕拘縮によって皮膚が不足していることが多い、手術回数が増える、などがある<sup>7)</sup>。

#### Ⅱ. 乳房温存オンコプラスティックサー ジャリー(OPBCS)

乳癌の外科治療時に、腫瘍制御と整容性保持という対極に存在する事象を同時に解決する手技の一つが Oncoplastic breast surgery (OBS) である。OBS という用語・概念は 1990 年代に Audretsh らによって提唱され、ヨーロッパを中心に急速に広まってきた<sup>8</sup>。OBS を分類した Hoffmann らの分類を図1に示す。乳房温存術(乳房部分切除術)では、全乳腺組織の 25% 以上の乳腺組織が切除された場

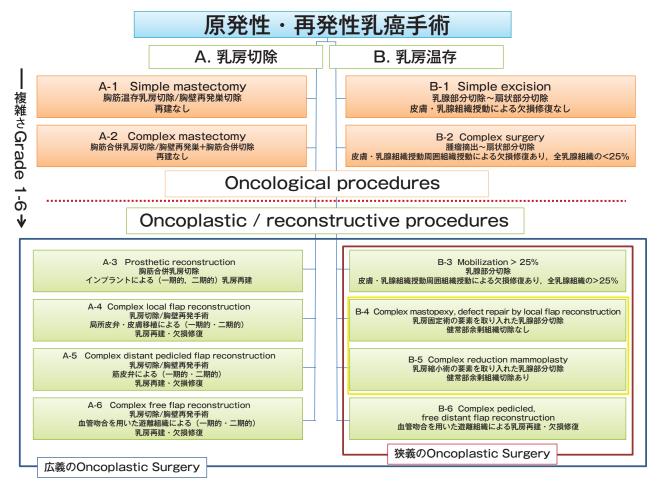


図1 乳癌手術の分類(Oncoplastic Breast Surgery の観点から)

(文献10より一部改変、文献11より引用)

合の周囲組織授動による欠損修復を実施するvolume replacement, 乳房固定術・乳房縮小術の要素を取り入れるvolume displacement, 血管吻合を用いた遊離組織による乳房再建・欠損修復が, 乳房温存術時の OBS (乳房温存オンコプラスティックサージャリー: Oncoplastic Breast Conserving Surgery: OPBCS) に相当する 9,100。

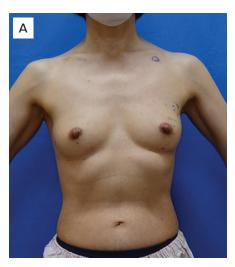
乳癌手術時に乳房形成を実施する乳房温存オンコプラスティックサージャリーのメリットとして、①乳癌手術時に即時に修正手術を行った方が二次的に変形を修正するより良好な整容性が得られる $^{11}$ 。② volume replacement やvolume displacement を組み合わせた乳房部分切除術ではより大きな margin の確保が可能と

なるため病変の断端陽性のリスクを軽減できる, などがあげられる <sup>12)</sup>。

OPOBS に関する手技や報告は欧米から多数報告されているが、とくに乳房縮小手技を導入したvolume displacement による OBS は、大きな乳房を対象としたものが多い  $^{13}$ 。欧米女性と比較すると体格やバストサイズに違いがあり、社会的背景も同一ではないことから、本邦での導入は一部の施設に限られている  $^{14\sim17}$ 。

#### 1. Volume replacement

残存乳房に対する乳房部分切除量が大きくなると、術後に変形をきたし整容性を維持することが困難となるため、部分欠損部を筋皮弁や脂肪弁、脂肪筋膜弁で補塡する volume replacement が有





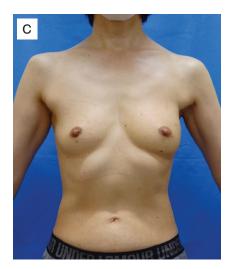


図2 volume replacement (左C区域乳癌, 47 歳女性)

A:術前肉眼像, B:手術時デザイン, C:術後2年

病変部(赤) 周囲乳腺を切除し(黒点線),真皮(青ドット)を付着させた脂肪筋膜弁(青点線)を欠損部に補塡する volume replacement を実施した。

(自験例)

用である(**図2**)。腫瘍占居部位別に補塡材料を選択することで良好な結果が得られる<sup>18)</sup>。

#### 2. Volume displacement

乳房温存術時に整容性を目的として、余剰な皮膚や乳腺組織を切除する volume displacement では、腫瘍占居部位別に導入する乳房縮小・固定術を選別し、乳頭乳輪の移動を行うことで良好な結果が得られる <sup>19)</sup>。 さらに対側乳房の形成手術を加えることにより、左右対称性整容性に優れた治療となる、患者満足度が高い、組織学的検索により対側乳房の occult cancer が発見される等の長所が報告されている。

本邦では欧米と比べ、volume displacement は volume replacement ほど普及しておらず、学会 や論文での報告が散見されるにとどまっている。欧米人女性に比較して日本人女性の乳房は小さく、乳房部分切除後の変形は周囲組織の充塡法による volume replacement で良好に補塡されること、乳頭位置の左右差が乳房部分切除後に容易に生じる下垂乳房は加齢性変化によって起こりやすく、該当年齢の日本人女性は欧米人ほどボディ・イメージの変化に執着しないこと、また、保険診療内で実施する乳癌治療時により形成的な手技を導入しても対側乳房に対する手技料を申請できない

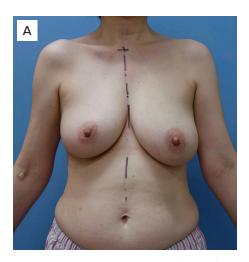
こと、などの理由により、本手技は限られた施設で実施されているのが現状である。我々は乳頭が乳房下溝線より下に位置する下垂乳房症例を対象に、乳癌周囲組織とともに余剰な皮膚・乳腺脂肪組織を合併切除し、乳頭位置を修正する乳房縮小固定術を応用した volume displacement を実施し良好な結果が得られることを報告した(図3)<sup>20)</sup>。さらに、部分切除後に乳房変形、乳頭乳輪変位をきたしやすい乳房内側領域病変に対しては、volume replacement と volume displacement を組み合わせた手技が有効である(図4)<sup>21)</sup>。

#### 3. 問題点

乳房温存オンコプラスティックサージャリーには、いくつかの課題も残されている。①手術時間が延長すること、②手技取得にある程度の修練を要すること、③症例によっては手術時の整容性が術後も維持されるとは限らないこと、④健側乳房に対する手術手技の加算ができないこと、などがあげられる。

#### おわりに

根治性と整容性を両立した乳癌手術を実施する ための乳房再建術、乳房温存オンコプラスティッ クサージャリーについて解説した。特に後者では、



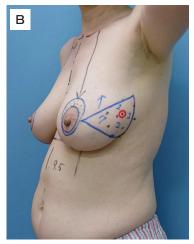


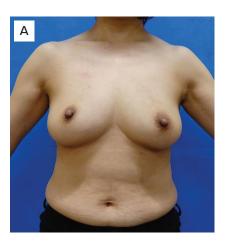


図3 volume displacement (左 CD 領域乳癌, 55 歳女性)

A: 術前肉眼像, B: 手術時デザイン, C: 術後3年

病変(赤丸) とともに余剰皮膚・組織を切除し(扇型青実線) 乳頭乳輪位置を整える(青ドット) L mammoplasty による volume displacement を実施した。

(文献 20 より引用)



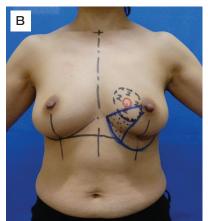




図4 volume replacement と volume displacement の組み合わせ(左 A 領域乳癌, 38 歳女性)

A: 術前肉眼像, B: 手術時デザイン, C: 術後1年

病変部(赤)周囲乳腺を切除し(黒点線),真皮(青ドット)を付着させた V-rotation flap (青実線)を欠損部に補塡した。

(文献 21 より引用)

形成外科的な要素を多数含む技術的な問題のほか、 手術時間の延長や、保険適用外の手技が必要なことなど、現在の日本では解決するべき多くの問題 点がある。日本人女性の乳癌罹患率の上昇に加え、 食生活・ファッションの欧米化、それに伴う女性 の体形の変化、女性の自己のボディ・イメージに 対する意識の変化などの理由から、今後は根治性 と整容性を両立した乳癌手術を実施するための乳 房再建術、乳房温存オンコプラスティックサー ジャリーが増加していくと予測される。

#### 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。

- 喜島祐子:乳癌診療の現状と課題3:乳房切除術の現 状と課題:日本外科学会雑誌2021;122:303-306.
- 2) 矢形 寛, 芳賀駿介, 中村清吾編: 乳房温存治療における整容性: 乳腺外科医が目指す整容性: 整容性からみた乳房温存治療ハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル 2010: 3-9.

- 3) Kijima Y, et al: Immediate breast reconstruction using autologous free dermal fat grafts provides better cosmetic results for patients with upper inner cancerous lesions. Surg Today 2011; 41: 477-489.
- 4) 日本乳癌学会編:乳癌初期治療における乳房再建:乳 癌診療ガイドライン治療編2018年版.金原出版,東京. 2018. 262-265.
- 5) 森 弘樹: 乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫(Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma; BIA-ALCL) の要点: 乳癌の臨床 2020: 35:179-185.
- 6) 澤泉雅之ほか: インプラントを用いた乳房一次再建 術.外科,2014;76:993-999.
- 7) 菊池 守ほか:乳房再建術の基本戦略.PEPARS 2011;52:1-8.
- 8) Audretsch WP, et al: Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. Perspect Plast Surg 1998; 11: 71-106.
- 9) Hoffmann J, et al: Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures and proof or principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. BMC Cancer 2009; 9:108.
- 10) 喜島祐子: Oncoplastic Surgery とは: 矢形寛, 芳賀駿介, 中村清吾編, 整容性からみた乳房温存治療ハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京 2010.14-16.
- 11) Kronowitz SJ, et al: Determining the optimal approach to breast reconstruction after partial mastectomy. Plast Reconstr Surg.2006; 117:1-11.
- 12) Grubnik A, et al: Therapeutic mammaplasty for breast cancer: oncological and aesthetic outcomes. World J

- Surg 2013; 37: 72-83.
- 13) Clough KB, et al: Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinoma. Ann Surg. 2003; 237: 26-34.
- 14) 座波久光ほか: Reduction mammoplasty を応用した乳 房温存術. 乳癌の臨床 2008; 23: 211-15.
- 15) Kijima Y, et al: Oncoplastic surgery for Japanese patients with ptotic breasts. Breast Cancer 2011; 18: 273-281.
- 16) Kijima Y, et al: Oncoplastic surgery for Japanese patients with breast cancer of the lower pole. Surg Today 2011; 41: 1461-1465.
- 17) Kijima Y, et al: Immediate breast reconstruction using inframammary adipofascial flap of the anterior rectus sheath after partial mastectomy. Am J Surg 2007; 193: 789-791.
- 18) 佐竹利彦: Oncoplastic Surgery 形成外科医の立場から: 矢形寛, 芳賀駿介, 中村清吾編: 乳房温存治療における整容性: 整容性からみた乳房温存治療ハンドブック.メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2010. 17-19.
- 19) Petit JY, et al: Contralateral mastoplasty for breast reconstruction: a good opportunity for glandular exploration and occult carcinomas diagnosis. Ann Surg Oncol 1997; 4:511-515.
- 20) 喜島祐子ほか: 乳房部分切除術と形成外科的手技の併 用による手術手技の実際. 手術 2019;73:1667-1677.
- 21) Kijima Y, et al: Oncoplastic breast surgery combining partial mastectomy with V-rotation mammoplasty for breast cancer on the upper inner area of the breast. Surg Today 2021; 51: 48.

#### 病理の現場から

## 病理解剖にて膵癌術後早期の壊死性筋膜炎と 診断された1例

下山芳江\*森奈津美\*\*白井量久\*\*\*

#### 内容紹介

2021年度11月時点で名古屋大学の病理解剖数は18件であり、2019年度33件、2020年度23件と近年減少傾向が続いている。病理解剖の依頼内容も、医療安全に関与した症例が多く、病態の解明よりむしろ医療に伴う変化について検討される症例が多い。医学が進歩した現在は生前に診断可能な症例も多く、病理解剖によって新しい知見を得ることは少ないかもしれない。だが、病理解剖はその症例についての検討を行う最後の機会であり、その重要性は変わりない。

愛知県においては、病理解剖が行えない施設のために、愛知県医師会を通じた剖検システムがある。名古屋大学、名古屋市立大学、藤田医科大学、愛知医科大学の4大学が月替わりで、外部からの解剖を受託している。

今回, この愛知県医師会剖検システムを通じて 行った解剖で, 興味深い症例を経験したので, 報 告する。

-Key words

壊死性筋膜炎、愛知県医師会剖検システム、エロモナス

#### I. 症 例

#### 【患者】

身長 152cm, 体重 40kg の女性 70 歳。

#### 【臨床経過】

20xx 年 4 月頃近医より CA19-9 高値にて精査依頼受診。精査にて膵体部癌 stage II と診断。

同年6月12日入院

膵体尾部脾切除施行。

翌日、術後1日にしては白血球低値。

翌日,脈拍上昇,血圧低下,頻呼吸,白血球低値,両側胸水あり。敗血症と診断し,広域抗生剤等で治療開始。しかし,頻呼吸,呼吸困難あり,挿管となる。昇圧剤,人工呼吸でいったん落ち着くも

術後3日後には血圧保てなくなり、アシドーシスと末梢循環不全進行、治療不応。DICのためか、下血とNGチューブからの出血あり。心肺蘇生に反応なく、同日、死亡確認。

#### 【既往歴】

入院14年前, 胃癌術後。

入院1カ月前,左前腕骨折プレート挿入。

#### 【病理解剖所見】

外表所見上,腹部正中に18cmの手術痕,右腹部にドレーン痕,左側胸部に胸腔穿刺痕,左手首に5cmの手術痕,右頸部にCV痕を認めた。

左上腕~前腕~手背にかけて,水疱・びらん形成と浮腫が著しく,暗赤色に変色していた(**図1**)。腹部はやや緑色調で,暗赤色に変色する部分もみ

<sup>\*</sup> Yoshie Shimoyama: 名古屋大学医学部附属病院病理部

<sup>\*\*</sup> Natsumi Mori:名古屋大学医学部·医学系研究科 腫瘍病理学·分子病理学分野

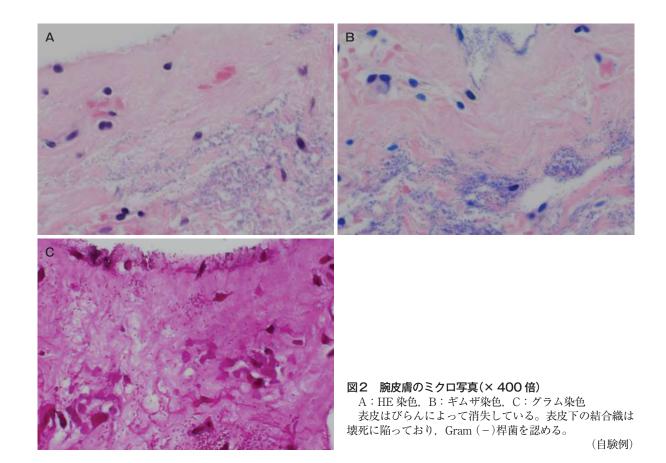
<sup>\*\*\*</sup> Kazuhisa Shirai:医療法人 山下病院



図1 解剖時の腕のマクロ写真

前腕に手術痕を認め、その周囲及び前腕にかけてびらん、水疱形成、 色調変化が著しい。

(自験例)



られた。上口唇にびらんを認めた。

胸腔を開けると、左 400mL、右 500mL の胸水を認めた。心嚢水は少量であった。

腹腔を開けると、やや混濁した腹水 300mL を 認め、消化管の漿膜面にはフィブリン析出を伴っ ていた。 感染源として左腕が疑われたため、表皮から骨格筋まで標本化したが、表皮から骨格筋にかけてすっかり壊死に陥っており、多数の菌体が観察された。菌体はGrocott(-)、Giemsa(+)、Gram(-)であり、Gram 陰性桿菌と判断され、Gram 陰性桿菌による壊死性筋膜炎の像であった(図2)。腹

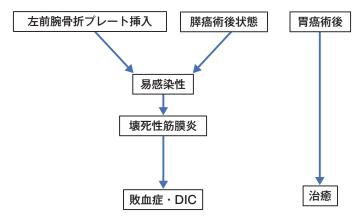


図3 本症例における病理診断のフローチャート図

壁の変色部からも皮膚の検体を標本化した。こちらにも壊死と細菌塊を認めたが、細菌塊の付着はより少なかった。

その他全身諸臓器の所見として、肺には上葉のブラ形成、気腫性変化、胸膜肥厚およびうっ血を認めた。膵体尾部切除部は、Roux-Y 吻合されており、吻合不全はなく、腫瘍の残存は指摘できなかった。胃は全摘後で、再発を認めなかった。

胆嚢と脾臓も摘出後であった。肝臓は左葉が萎縮し、右葉が腫大していた。以前の手術等に伴う変化の可能性がある。左葉の一部に壊死を認めたが、膵癌手術操作に伴うものと思われる。

腸管は全体に浮腫・びらん状で、組織学的に壊死に陥っていた。一部の粘膜に細菌の付着を認めるが、病原性の有無は不明である。脾弯曲部に血腫の形成を認めた。

子宮には平滑筋腫を,左卵巣には漿液性の嚢胞を認めた。大動脈には軽度の石灰化を認め,動脈硬化の所見であった。甲状腺に慢性甲状腺炎を認めた。腎臓と心臓に特記事項を認めなかった。

#### 【病理診断】

〈主病変〉

#1: 壞死性筋膜炎(左上腕, 前腕, 手背, 腹壁)

#2: 膵体部癌術後(残存なし, 転移なし)

#3:胃癌術後(再発なし、転移なし)

〈副病変〉

#4: 肝萎縮(左葉)

#5: 肺気腫

#6:子宮平滑筋腫 #7:卵巣漿液性嚢胞 #8:軽度動脈硬化 #9:慢性甲状腺炎

#### Ⅱ. 考 察

本症例は膵体尾部癌術後、早期に左腕を主座とし、腹壁にも認められた Gram 陰性桿菌による壊死性筋膜炎によって、敗血症・DIC をきたし死亡したと考える。壊死性筋膜炎に至った原因のひとつとして、前腕骨折によるプレートが異物として易感染状態をきたした可能性がある(図3)。壊死性筋膜炎は、浅層筋膜を細菌感染の主座として皮膚の深部に急速に壊死が拡大する軟部組織感染症である。切創、虫刺症、注射や軽微な外傷、熱傷などを契機に発症するとされるが、今回のように手術創から発症するとされるが、今回のように手術創から発症するとされるが、今回のように手術創から発症するとあると言われる。進行すると DIC、敗血症を発症し、予後不良となる。起炎菌はいくつかの種類があり、嫌気性菌との混合感染が原因となる場合もある1)。

病理学的には、起炎菌の同定は困難であるが、 本症例では、臨床医との CPC 時に、吻合部ドレーン排液と膵断端ドレーン排液より、aeromonas hydrophilia/caviae (3+)が検出されたことが確認 され、エロモナスが起炎菌と考えられた。エロモナスは河川や湖沼などの様々な水環境に常在する 細菌で、ヒトに対しては主に腸管感染し、下痢症を引き起こす。また腸管感染症の他に、創傷感染症、腸管外感染症を引き起こすとされている。腸管外感染症は、慢性肝炎や糖尿病などの基礎疾患を有する人や免疫力が低下している人で報告されている。重篤な腸管外感染症としては、蜂巣炎、壊死性筋膜炎や敗血症が知られており、その主な原因菌はaeromonas hydrophilia/caviae である。壊死性筋膜炎を生じる細菌は「ヒト喰いバクテリア」として総称されるがaeromonas hydrophilia/caviae はその一つとして知られている<sup>2)</sup>。

#### おわりに

壊死性筋膜炎は、早期診断と早期治療が病巣の拡大を阻止する唯一の方法であり、致死率は30%とも言われる<sup>3)</sup>。今回の症例は術後急速に起こった壊死性筋膜炎であり、原因不明のまま致死的となった。だが、病理解剖を行うことによって、その病態が解明でき、臨床に feedback することが

できた。

病理解剖症例数が減少しているとはいえ,病理解剖の重要性が変わることはない。病理解剖ができない施設においても,愛知県医師会の剖検システム等を活用し,積極的に病理解剖を行うことで,よりよい医学の進歩に貢献できると考える。

#### 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。

- 1) 日本救急医学会:医学用語解説集 . https://www.jaam. jp/dictionary/dictionary/word/0727.html 2021 年 7 月 5 日閲覧
- 2) 日本細菌学会:ようこそ不思議な細菌の世界へ:グラム陰性通性嫌気性菌:その他のグラム陰性通性嫌気性菌:エロモナス(Aeromonas). http://jsbac.org/youkoso/aeromonas.html 2021 年7月12日閲覧
- 3) MSD マニュアル家庭版:皮膚の壊死性感染症 皮膚の 病気. https://www.msdmanuals.com/ja-jp 2021 年 7 月 5 日閲覧

### グラフ

### 皮疹(皮膚病変)と外用薬の選び方

臼田俊和\*

#### はじめに

皮疹に適した外用薬の上手な使い分けができれば、やっと「一人前の皮膚科医」とも言われるように、外用療法は皮膚科の代表的治療法のひとつである。過去には膏薬療法や軟膏療法などとも称されていたこともあるが、近年では外用療法と総称されることが多くなってきている。本稿では、どのような皮疹(皮膚病変)にはどのような外用薬(外用療法)を適用すべきかについて、皮膚科医の視点から述べてみたい。

#### I. 外用薬は基剤と配合薬から成立つ ~外用薬には2つの顔がある~

外用薬は基剤と配合薬(主薬)から構成される。 したがって、ワセリンやクリームといった基剤の 特性と、その中に含まれている薬剤(薬効)とを分 けて理解することが不可欠である。日常臨床では、 ややもすると製品名(主薬)にばかり気を奪われが ちであるが、基剤の特性を抜きにしては、適切な 外用療法は成立しない。故に、外用薬の分類は「基 剤による分類」と「配合薬による分類」の2種類を 分けて考えねばならない<sup>1)</sup>。配合薬による分類(ス テロイド外用薬、抗真菌外用薬など)は馴染みや すく理解もしやすいが、皮疹との相互関係を考え

—Key words —

皮疹、皮膚病変、外用療法、軟膏、クリーム

る際にはあまり有用ではないため、ここでは基剤による分類について概説する(表1)。

#### Ⅱ.外用薬の基剤による分類

皮疹(皮膚の状態)と基剤のあいだには、適切で相性のよい組み合わせがある。皮疹は原発疹と続発疹とに分けられ、表1のように基剤との組み合わせ表として示されることが多い。一口に湿疹と言っても、カサカサに乾燥していたり、湿潤やびらんを伴っている場合もあるため(図1)、皮膚病変の状態によって、基剤を使い分けることの重要性を表している。

#### Ⅲ.軟膏とクリームは何が違うのか?

ワセリンや亜鉛華軟膏,単軟膏,流動パラフィンなどに代表される油脂性軟膏(いわゆる軟膏)は、べたつき感はあるものの皮膚病変の保護作用に優れており、クリームよりも一般的に安全性が高い(表 2)。軟膏基剤は乾燥性の皮膚病変をはじめとして、すべての皮疹に対して適応性を有する(表 1)。

クリーム基剤は、通常では混じり合うことのない水と油を、界面活性作用を有する化学物質を用いて作製したものである(図2)。さらにクリームは、水の中に油を含む O/W (oil in water)型と、油の中に水を含む W/O (water in oil)型の2つのタイプに分けられる。市販のクリーム型外用薬の多くは O/W 型であるが、一部には W/O 型(2011年の第十六改正日本薬局方では油性クリームに分類)もあり、両者の特性には異なる部分があるた

<sup>\*</sup> Toshikazu Usuda:中部ろうさい病院皮膚科 / JCHO 中京病院皮膚科

表 1 皮疹・皮膚病変と外用薬基剤の適切な組み合わせ

皮疹·皮膚病変	原発疹			続発疹				
代表的な基剤	紅斑	丘疹	水疱	びらん 潰瘍	痂疲	落屑	角化	<sup>くんれつ</sup> <b>戦裂</b> (亀裂)
粉末剤	0	0	×	$\times (\triangle)$	×	×	×	×
液剤・ローション	0	0	×	×	×	×	×	×
油脂性軟膏(ワセリンなど)	0	0	0	0	0	0	0	0
クリーム基剤	0	0	×	×	×	$\triangle$	$\triangle$	×
水溶性軟膏(マクロゴール)	$\triangle$	$\triangle$	0	0	$\triangle$	×	×	×
スプレー	0	0	$\triangle$	$\triangle$	×	$\bigcirc(\triangle)$	×	×

◎:最適○:よい適応△:場合によっては可×:不適

(筆者作成)

表2 軟膏とクリームの一般的な特徴

●軟膏 Ointment	外用部にべたつきがある 病変部の保護作用に優れる 外用部への保持力がよい(とれにくい) 経皮吸収性はクリームより劣る 安全性はクリームに勝る 冬期に向いている
●クリーム Cream O/W 型 W/O 型	外用部は目立ちにくい,使用感がよい びらん・潰瘍面には原則として禁忌 乾燥,かさつきが増強することあり 軟膏よりも経皮吸収性がよい 軟膏よりも副作用が多い 夏期に向いている

(筆者作成)

湿潤した湿疹



図1 湿疹には様々なタイプがある 外用薬の使い分けが必要である。

乾燥した湿疹



(筆者提供)

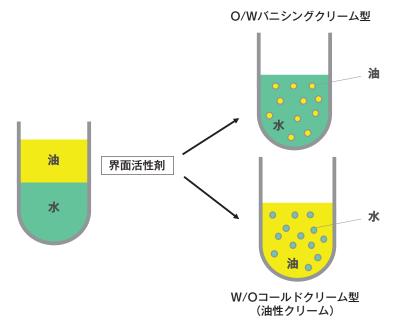


図2 クリームの二つのタイプ(模式図)

(筆者作成)

め注意が必要である。また、クリーム剤は水を含むため、防腐剤の添加が義務づけられており、クリーム基剤による皮膚炎の一因ともなっている。

#### Ⅳ. 急性病変と慢性病変

紅斑や小丘疹を主徴とする急性の皮膚病変では、軟膏でもクリームでも適用に大きな差はない(表1)。図3に示すような苔癬化を伴う慢性病変においては、強力なステロイド外用薬といえども、クリーム基剤では効果を得ることがしばしば困難であり、軟膏基剤を用いることが必須になる。いずれにせよ、皮膚病変は時間経過とともに状態は常に変化していくため、皮疹の変化に応じてクリームか軟膏かの選択を再検討することが大切である。

#### Ⅴ. 外用薬のピットフォール

#### 1. スルファジアジン銀クリーム

日常診療では、様々な原因による皮膚潰瘍を経験する。スルファジアジン銀クリーム(ゲーベンクリーム®)の効能・効果を、熱傷や皮膚潰瘍の治療薬であるかのように誤解しての使用が時々見受

けられる。本クリームは burn wound sepsis (熱傷創重症感染)対策として緑膿菌感染などを念頭に開発された外用薬である。したがって、潰瘍創面を保護する効果はなく、肉芽の増生や上皮化を促進する作用もない。また、銀(Ag)を含む薬剤であるため、漫然と長期間使用することは副作用の観点からも非常に危険である。

#### 2. 新鮮熱傷とステロイド外用薬

急性期に炎症反応を抑制する効果はある程度期 待できるが、長期にわたり漫然と使用することは、 かえって創治癒を妨げ感染を誘発する可能性もあ るため、短期間の使用に留めるべきであろう。深 達性Ⅱ度熱傷やⅢ度熱傷には不適当である。

#### 3. 外用薬の混合

ときに別々の外用薬を混合して使用することが 行われている。この際に、基剤のタイプが異なる 製品を混合すると、分離や変色を生じやすく、悪 臭・腐敗などのトラブルも発生しかねない。また、 pH の違いにより主薬が分解され、薬効を失って しまう場合もある。やむを得ず混合するときには、



図3 慢性湿疹 苔癬化、落屑、肥厚が著しい。クリームではなく軟膏が適している。 (筆者提供)



図4 抗真菌外用薬による接触皮膚炎 患者は水虫が悪化・拡大したと思っ ている場合が多い。 (筆者提供)

必ず事前に長期間の安定性や薬剤力価変動の有無 を確認しておかなければならない。

#### 4. 外用薬による接触皮膚炎(かぶれ)

外用薬によって接触皮膚炎を生じることもある。 抗菌外用薬や非ステロイド系外用薬によるものが 多く報告されているが、ときにステロイド外用薬 でさえも接触皮膚炎を生じることがあるため、留 意が必要である(図 4)。

#### おわりに

皮疹を確認することから、皮膚疾患の診断と治療は始まる。皮膚症状に適した外用療法を行うためには、外用薬剤、特に基剤の特性に関する理解が大切である。誌面の都合により、今回は皮疹と外用療法についての概略を述べた。さらに興味の

ある方は、下記の書籍がわかりやすいので参考に していただきたい。

- ・常深祐一郎編:みんなの皮膚外用薬. 2019. 南江堂.
- ・佐伯秀久責任編:特集 外用療法の理論と実際. Visual Derm. 2019; 18.

#### 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) 臼田俊和ほか:皮膚科セミナリウム 第58回, 物理・化学的皮膚障害 1. 熱傷. 日皮会誌 2010; 120:173-192.

### グラフ

# ECG の読み方(2) 脚ブロックと Brugada 症候群

渡邉英一\*

#### 内容紹介

脚ブロックおよび Brugada 症候群は健診で異常心電図と判定され、精査のため紹介となる場合が多い。右脚ブロックのほとんどは正常範囲で精査不要であるが、稀に東枝ブロックや肺高血圧症などが隠れている。左脚ブロックは健常者で認められることは少ないが、高齢者に認められた左脚ブロックは基礎心疾患を有することが多く、なかには低心機能による心不全のために心臓再同期療法を要する症例もある。Brugada 症候群は若年者における心臓突然死の原因疾患とされ、精力的に研究が進められてきた。しかし、その原因はいまだ不明であり、したがって有効な治療法はない。予後改善のために心臓突然死リスクの高い症例の特徴を把握しておく必要がある。

#### はじめに

脚ブロックと Brugada 症候群は健診や日常臨床でしばしば遭遇する異常所見であり、精査のために紹介される場合が多い。今回は、ハイリスク症例にみられる心電図所見と心臓再同期療法(両室ペースメーカー)について述べる。

—Key words

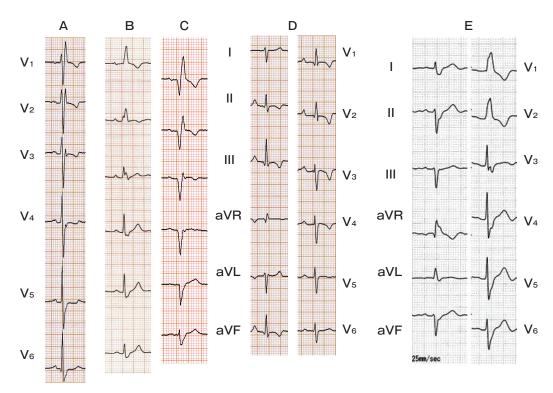
QRS 幅, 心臓突然死, 心臓再同期療法

#### I. 右脚ブロックおよび類縁心電図

本邦において、完全右脚ブロックは人口の2~3%に認められ<sup>1)</sup>、そのほとんどが精査不要である(図1A, B)。しかし、左脚前枝ブロック(QRS電気軸が-30°以上の左軸偏位を示す)、もしくは左脚後枝ブロック(QRS電気軸が+120°以上の右軸偏位を示す)を合併した場合は2枝ブロックと呼ばれ、精査を要する。その際、ホルター心電図などにより、第Ⅱ度または第Ⅲ度房室ブロックの有無を確認する必要がある。さらに、左脚ブロックと右脚ブロックが交代で認められる場合は3枝ブロックと呼ばれ、ペースメーカ植込みを要する。

**図1C** は右脚ブロックに類似しているが、 $V_1$ ~V<sub>5</sub>誘導でQ波が認められ陳旧性前壁梗塞の症 例である。**図1D**は**図1B**と同様にR波高は高 いが、QRS 幅 < 120 ms であり、V<sub>1</sub>~V<sub>4</sub>誘導で ストレイン型の陰性T波が認められる。これは右 室に圧負荷がかかっていることを反映しており, 肺高血圧症や慢性肺塞栓症などの重篤な疾患が隠 れていることがあるため、精査を要する。**図1E** も右脚ブロックであるが、心停止から蘇生された 症例であり QRS 幅の増大(173 ms) が認められる ことに注意する。Aizawa ら<sup>2)</sup>は当初 Brugada 型 心電図を呈していたものの、徐々に右脚ブロック が進行して Brugada 型心電図がマスクされた蘇 生例を報告した。本症例も Aizawa らの報告した 症例と同様に、当初 Brugada 型心電図を呈して いたものの、徐々に右脚ブロックが進行して

<sup>\*</sup> Eiichi Watanabe:藤田医科大学ばんたね病院循環器内科



#### 図1 完全右脚ブロックおよび類縁心電図(1)

A:完全右脚ブロック

80 歳男性。QRS 幅 >120 ms,  $V_1$  誘導の RSR' パターンおよび  $V_5$  誘導の幅広い S 波が完全右脚ブロックの特徴である。

- B: R'が目立たない完全右脚ブロック
- C: 陳旧性前壁梗塞
- 64 歳男性。 $V_1 \sim V_5$  誘導において Q 波を認める。
- D:肺高血圧症

原発性肺高血圧症の 38 歳女性。電気軸は  $120^\circ$ で、  $II \cdot III \cdot aVF \cdot V_1 \sim V_4$  誘導において深い陰性 T 波を認める。 P 波は尖鋭化し、I 度房室ブロックも認められる。

E:蘇生された完全右脚ブロック

54 歳男性。深夜自宅で倒れた。救急隊到着時に心室細動を認め,除細動がなされて洞調律へ復し,搬送された。QRS 幅の広い右脚ブロックである。右脚ブロックが進行すると,Brugada 症候群の特徴である右側胸部誘導の ST 上昇がマスクされてしまう。失神や心停止例で完全右脚ブロックを認める場合は, $V_1 \cdot V_5$  誘導における QRS 幅を評価することが重要である。QRS 173ms,QT 399ms,QTc 447ms。

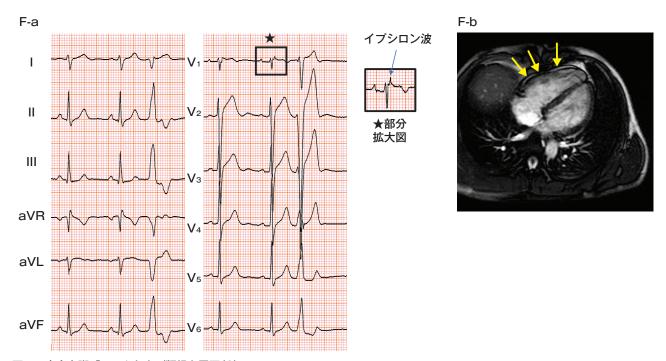
(自験例)

Brugada 型心電図がマスクされたと推測される。 図1Fは、健診で心室期外収縮および不完全右脚 ブロックが疑われ、当科紹介となった症例である。 V<sub>1</sub> 誘導でイプシロン波を認めたため、不整脈原 性心筋症と考え、心臓核磁気共鳴検査を行った。 不整脈原性心筋症は突然死を起こすことのある疾 患で、リスク因子として、年齢、男性、心室期外 収縮総数、非持続性心室頻拍、陰性 T 波を示す 誘導数、右室駆出率低下などがある<sup>3</sup>。

#### Ⅱ. 左脚ブロックおよび類縁心電図

本邦において、完全左脚ブロックは人口の 0.1 ~0.6%に認められる(**図2A**) <sup>1.4</sup>。 高齢者によくみられ、右脚ブロックと比べて基礎心疾患を有する例が多い。 <sup>5.6</sup> 虚血性心疾患、心筋症(特に拡張型心筋症)、弁膜症(特に大動脈弁狭窄症)、高血圧、心サルコイドーシスなどを有する頻度が高く、まずは侵襲度の低い心エコー検査や冠動脈 CT による精査を行う。

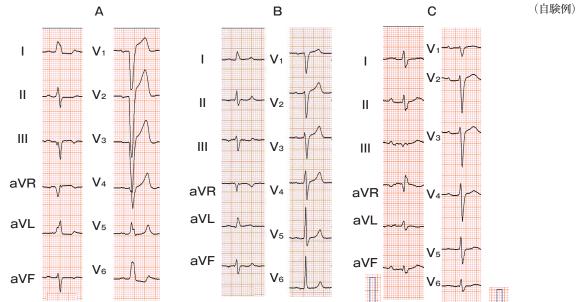
完全左脚ブロックの予後は、基礎心疾患のない



#### 図1 完全右脚ブロックおよび類縁心電図(2)

#### F:不整脈原性心筋症

22歳男性。(a) 12誘導心電図。V₁誘導を拡大(★)。右室内伝導障害によるイプシロン波を認める。(b)心臓核磁気共鳴検査では、右室は拡大し、遅延造影にて右室壁はびまん性に増強されている(矢印)。細胞間の接着構造物質(デスモソーム)の遺伝子異常により発症する例が多い。従来、不整脈原性右室心筋症と呼ばれていたが、病変が左室にまで及ぶ場合もあるため、現在では不整脈原性心筋症と呼ばれている。



#### 図2 完全左脚ブロックおよび類縁心電図

#### A:完全左脚ブロック

QRS 幅  $\ge$  0.12 秒,  $I \cdot aVL \cdot V_5 \cdot V_6$  誘導に Q 波は認められず, R 波頂点にはノッチを認める。右側胸部誘導では Q S パターンで二次性の ST- T 変化を認める。

#### B: 不完全左脚ブロック

左脚ブロックに類似した波形で、QRS幅<0.12秒、 $V_6$ 誘導にQ波は認められない。

#### C: 非特異的心室内伝導障害

80歳男性。高血圧と気管支喘息の既往がある。非特異的心室内伝導障害は、Purkinje 線維より末梢側で伝導遅延が生じている場合がある。

(自験例)

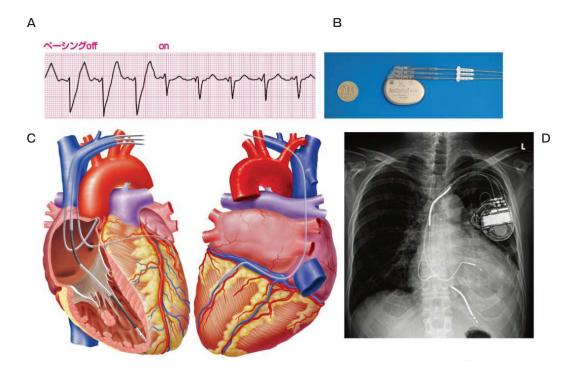


図3 心臓再同期療法(両室ペースメーカ)

A:心電図。ペーシングを on にすると心室同期不全が改善され QRS 幅が狭くなる。B:両室ペースメーカ (CRT-P) 概観。 C:両室ペースメーカ電極留置部位。右房と右室に加えて,冠静脈洞に逆行性に電極リードを 挿入し,左室心外膜よりペーシングを行う。D:CRT-D 患者の胸部 X 線写真。

電極リードを右心室に留置するとともに、冠静脈洞から挿入し左室側壁(心外膜面)からペーシングを行う。心臓再同期療法には、除細動機能付き両室ペースメーカ(CRT-D)と、除細動機能のない両室ペースメーカ(CRT-P)がある。CRT-D は致死性不整脈を合併した心不全患者に適応となる。

(トーアエイヨーより許可を得て転載)

若年者では健常者と変わらないものの、基礎心疾患のある高齢者では予後不良であり $^{4.7}$ 、コントロールに比し、心血管死、突然死、心筋梗塞、房室ブロック、心不全入院が多く見られる $^{4.8}$ ~ $^{10}$ 0。最近の話題として、左脚ブロックでは心筋イオンチャネル(HCN4)や、ギャップジャンクション(CX43)、あるいはデスモソームなどに遺伝子変異が認められるとの報告がある $^{11)$ ~ $^{13}$ 0。

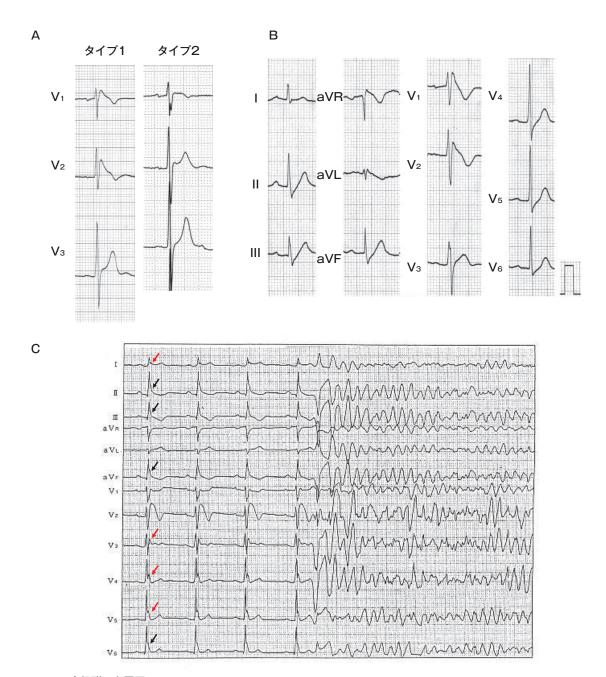
左脚ブロック波形に類似しているものの, QRS 幅が 0.12 秒未満である場合を不完全左脚ブロックと呼ぶ。不完全左脚ブロックは, 加齢とともに完全左脚ブロックに移行する 4)。また, QRS 幅は 0.12 秒以上であるものの, 右脚ブロックや左脚ブロックの形態を示さない場合を非特異的心室内ブロックと呼ぶ(WPW 症候群を除く)。完全左脚ブロックと同様に高齢者に多くみられ, 基礎心疾患

を有する者が多いため注意を要する。

#### ●心臓再同期療法(両室ペースメーカ)

完全左脚ブロックでは、心室中隔に遅れて左室 自由壁や後側壁に興奮伝導が伝わるため、収縮の タイミングが心室中隔より遅れることから、同期 不全となる。加えて、僧帽弁閉鎖不全が発生する と、心機能低下が助長され、低心機能の心不全と なる恐れがある。このような場合、心臓再同期療 法(両室ペースメーカ)で同期不全を是正すると、 予後の改善が期待できる(図3)<sup>5)</sup>。

本邦のガイドラインで両室ペースメーカ植込みが 推奨されるのは、New York Heart Association (NYHA) 分類のクラス II ~IV の心不全、洞調律、 完全左脚ブロック (QRS>120 ms)、左室駆出率 35%未満の症例である <sup>14</sup>。また、欧州心臓病学会 (ESC) ガイドラインでは、左室駆出率 30%未満や、



#### 図4 Brugada 症候群の心電図

#### A:無症候性 Brugada 症候群

52 歳男性。 $V_1 \sim V_3$  誘導で saddle back 型  $(タイプ\,2)$ の ST 上昇を認め,第 3 肋間で記録すると,coved 型  $(タイプ\,1)$ の ST 上昇を認める。20 年の観察期間中に心事故はない。本邦におけるタイプ 1 の頻度は人口の  $0.05 \sim 0.2\%$  である。

#### B: 有症候性 Brugada 症候群

30歳男性。心停止で搬送され、蘇生できなかった。生前心電図ではタイプ 1 の ST 上昇が認められる。また、QRS 幅増大 (156ms) や S 波 (  $II \cdot III$  誘導) など、ハイリスク症例の特徴が認められる (表 2 参照)。

#### C:有症候性 Brugada 症候群

失神を主訴に受診した。入院後、12 誘導心電図を記録している際に心室細動が発生した。II、III、aVF,  $V_6$ でスラー型のI 波を(黒矢印)、II、 $V_3$ - $V_5$ でノッチ型のI 波(赤矢印)を認める早期再分極パターンを認める。

(松田直樹先生より許可を得て掲載)

#### 表 1 Brugada 症候群の診断基準(上海スコア)

病歴	点数
<ol> <li>心電図         <ul> <li>A. 自然発生のType 1 (肋間不問)</li> <li>B. 発熱時にType 1 (肋間不問)</li> <li>C. 薬剤負荷にてType 1 に移行したType 2 または3</li> <li>※上記から最も高いスコアとし、上記の1項目は満たさなければならない</li> </ul> </li> </ol>	3.5 3 2
2. 病歴 A. 心停止, 心室細動・多形性心室頻拍からの蘇生例 B. 夜間苦悶様呼吸 C. 不整脈原性が疑われる失神 D. 原因不明の失神 E. 30歳未満での心房粗細動 ※上記から最も高いスコアとする	3 2 2 1 0.5
3. 家族歴 (いずれも2親等以内) A. Brugada症候群と診断された人がいる B. Brugada症候群によると思われる突然死(発熱, 夜間, Brugada心電図 を悪化させる薬物使用中など)の家族歴がある	2
C. 45歳未満で原因不明の突然死を来した人がいる 4. 遺伝子検査 A. 関与が疑わしい遺伝子異常がある	0.5
Type 1 心電図を呈することを前提として、上記点数を合計して診断する 3.5点以上:確実、または可能性が高い、2~3点:疑い 2点未満:診断不可	

(文献19より引用改変)

#### 表2 Brugada 症候群のハイリスク心電図所見

心電図所見	
脱分極所見	QRS 幅増大 QRS dispersion 増大 QRS 遅延電位陽性 QRS 遅延電位陽性 QRS fragmentation (イプシロン波様所見) 右脚ブロック I 度房室ブロック 右室流出路伝導遅延サイン (aV <sub>R</sub> 誘導での陽性 R 波, I 誘導で S 波, II 誘導 S 波 > II 誘導 S 波)
再分極所見	QT および QTc 間隔延長 QT および QTc dispersion 増大 T 波頂点 -T 波終末の増大 早期再分極パターン(下壁誘導または側壁誘導において隣接 2 誘導で認める場合) T 波オルタナンス
心臟電気生理学的検査	心室不応期 <200 ms 心室細動が誘発される
その他	自然発生タイプ 1 Brugada 心電図 運動負荷試験回復期の前胸部誘導心電図における ST 上昇 心房細動・心房粗動 洞不全症候群

(文献 20, 21 より引用)

QRS>150ms を推奨基準としている <sup>15)</sup>。いずれのガイドラインにおいても、心房細動への推奨レベルは低い。これは房室間の同期性を回復させられないこと、房室伝導が亢進して頻拍になると両室ペーシング率が低下することなどより、洞調律例

に比べて効果が期待できないためである。

#### Ⅲ. Brugada 症候群

1992 年にスペインの Brugada 兄弟によって報告された、心臓突然死を起こす恐れのある疾患で

ある  $^{16)}$ 。その後の研究でアジア系の成人男性に多く認められ、特に就寝中の突然死が多いとされている  $^{17,18)}$ 。12 誘 導 心 電 図 の  $V_1 \sim V_3$  誘 導 で coved 型 (タイプ 1),もしくは saddle back 型 (タイプ 2)の ST 上昇を呈するのが特徴である (**図4**)。タイプ 2 の ST 上昇を認めた場合は、第 3 肋間でタイプ 1 の ST 上昇がないか確認すると良い。

Brugada 症候群の診断基準(表 1, 上海スコア)を示す <sup>19)</sup>。心停止からの蘇生や心室細動,失神の既往のあるものを有症候性 Brugada 症候群、これらのないものを無症候性 Brugada 症候群と呼ぶ。無症候性 Brugada 症候群では心臓突然死の発生率が約 1%/年であるのに対し,有症候性 Brugada 症候群では心臓突然死の発生率が約 1%/年であるのに対し,有症候性 Brugada 症候群では心臓突然死予防のため植込み型除細動器(ICD)治療を要するが,無症候性 Brugada 症候群では心臓突然死予防のため植込み型除細動器(ICD)治療を要するが,無症候性 Brugada 症候群, 健診心電図で初めて発見される場合が多い。また,Brugada 症候群で突然死ハイリスクを疑わせる臨床所見は,男性,若年発症,突然死の家族歴,*SCN5A* 遺伝子変異陽性などである <sup>20)</sup>。表 2 にはハイリスク症例に見られる心電図所見をまとめた <sup>21)</sup>。

#### おわりに

脚ブロックおよび Brugada 症候群は、健診や日常臨床でしばしば遭遇する異常所見である。脚ブロックでは QRS 電気軸や QRS 幅に留意する必要があり、Brugada 症候群では家族歴と既往歴を確認し、リスクスコアを参照して治療を行うことが求められる。

#### 利益相反

本論文について、筆者が開示すべき利益相反はない。

- 1) 堀部 博ほか:わが国における心電図所見頻度の地域 差についての検討. 日本循環器管理研究協議会会誌 1995; 29:190-197.
- 2) Aizawa Y, et al : Brugada syndrome behind complete right bundle-branch block. Circulation 2013 ; 128 : 1048-1054.
- 3) Cadrin-Tourigny J, et al : A new prediction model for

- ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J 2019; 40: 1850-1858.
- 4) Imanishi R, et al: Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40-year period. Am J Cardiol 2006; 98:644-648.
- 5) Kusumoto FM, et al: 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. Circulation 2019; 140: e333-e381.
- 6) Tan NY, et al: Left bundle branch block: current and future perspectives. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020; 13: e008239.
- 7) Fahy GJ, et al: Natural history of isolated bundle branch block. Am J Cardiol 1996; 77: 1185-1190.
- 8) Schneider JF, et al: Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. Ann Intern Med 1979; 90: 303-310.
- 9) Rabkin SW, et al: Natural history of left bundle-branch block. Br Heart J 1980; 43: 164-169.
- 10) Eriksson P, et al: Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. Eur Heart J 2005; 26: 2300-2306.
- 11) Yokoyama R, et al: A mutant HCN4 channel in a family with bradycardia, left bundle branch block, and left ventricular noncompaction. Heart Vessels 2018; 33:802-819.
- 12) Ladenvall P, et al: Genetic variation at the human connexin 43 locus but not at the connexin 40 locus is associated with left bundle branch block. Open Heart 2015: 2: e000187.
- 13) Asatryan B, et al: Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease. Europace 2019; 21:1145-1158.
- 14) 野上昭彦ほか: 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版). https://wwwj-circorjp/old/guideline/pdf/ JCS2018\_kurita\_nogamipdf. 2021年9月27日覧
- 15) Ponikowski P, et al: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-2200.
- 16) Brugada P, et al: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1391-1396.

- 17) 難病情報センター:循環器系疾患分野 I Brugada 症候群(ブルガダ症候群) (平成 23 年度). https:// www.nanbyouorjp/entry/2390. 2021 年 9 月 27 日閲覧
- 18) 青沼和隆:遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン 2017 年度版. http://wwwj-circorjp/guideline/pdf/JCS2017\_aonuma\_hpdf. 2021 年 9 月 27 日
- 19) Antzelevitch C, et al: J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. J Arrhythm 2016; 32: 315-339.
- 20) Honarbakhsh S, et al: A primary prevention clinical risk score model for patients with Brugada syndrome (BRUGADA-RISK). JACC Clin Electrophysiol 2021; 7:210-222.
- 21) Li KHC, et al: Brugada syndrome: A comprehensive review of pathophysiological mechanisms and risk stratification strategies. Int J Cardiol Heart Vasc 2020; 26: 100468.

#### オピニオン

### SARS-Cov-2 と皮膚疾患

#### 杉浦一充\*

SARS-Cov-2 は 2019 年に中国武漢市で発見され, 全世界に感染拡大した。

ウイルスの遺伝子配列から、祖先にコウモリのコロナウイルスをもつと考えられるが、一部の配列がセンザンコウのコロナウイルスと似ているという報告があり、過去に2種類の動物コロナウイルスが遺伝子組換えを起こした可能性が考えられる。

2021年10月現在、世界で感染が確認された人は2億3千万人、死亡者は480万人以上であり、SARSやMERSとは伝播性と病原性において明らかに異なるウイルスであるといえる。S1とS2のサブユニットからなるスパイクタンパク質を特徴としていて、スパイクタンパク質の受容体であるACE2に結合して、組織に侵入する。ACE2は血管、消化管、呼吸器、泌尿器系、生殖系に特に発現している。一方、SARS-Cov-2 mRNA またはSARS-Cov-2 ベクターワクチン(SARS-Cov-2 ワクチンとまとめる)は、免疫原性がスパイクタンパク質にあることから、スパイクタンパク質をコードする mRNA あるいはベクターを含んで作成されている。

SARS-Cov-2 は肺炎のみならず、消化器疾患、血栓症、腎炎、脳炎、副腎不全、糖尿病、生殖器障害、結膜充血などの様々な疾患を引き起こす。 SARS-Cov-2 が引き起こす皮膚疾患の報告も多数 なされてきており、SARS-Cov-2ワクチンによる 皮膚症状、皮膚疾患についても知見が集積されて きている。

頻度別にまとめられている報告によると、SARS-Cov-2による皮膚症状のうち、凍瘡様皮疹が16.5%と最も高く、麻疹様発疹(13.5%)、水疱(13.2%)、膨疹(9.8%)、紅斑(8.0%)、点状紫斑(6.1%)、斑状紫斑(2.5%)、末端落屑(2.5%)、口内炎(0.61%)と続く(表1)<sup>1</sup>。

下腿の網状皮斑、遅発性の頭髪のアンドロゲン 性脱毛も SARS-Cov-2 による有名な皮膚症状であ

表 1 SARS-Cov-2 と SARS-Cov-2 ワクチンに よる主な皮膚症状

c,	Λ	RS	C	9	
`	Н	$\Gamma$	-1 (	11/-/	

凍瘡様皮疹

水疱

膨疹

紅斑(麻疹様紅斑など)

紫斑

網状皮斑

アンドロゲン性脱毛

#### SARS-Cov-2 ワクチン

局所反応

膨疹

麻疹様紅斑

遅延型大型局所反応(Covid arm)

肢端紅痛症

<sup>\*</sup> Kazumitsu Sugiura:藤田医科大学医学部皮膚科学

る。発症部位は、体幹 37.4%、四肢末端 18.7%、下肢 16.0%、上肢 13.2%、頭頚部 10.5%、臀部外陰部 3.4%、全身 2.7%である  $^{1)}$ 。

SARS-Cov-2 が惹起したと報告されている皮膚疾患として,多型紅斑,じんましん,帯状疱疹(水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化),結節性紅斑,Sweet病,白血球破砕性血管炎,Covid toe,皮膚筋炎,川崎病,滴状乾癬,膿疱性乾癬,毛孔性紅色粃糠疹,ばら色粃糠疹などがある。

SARS-Cov-2 ワクチンによる皮膚症状は、1回目の接種でも、2回目の接種でも発症する。2回目のほうが1回目より発症が早い。頻度の高いものとして、接種部位の紅斑などの局所反応、膨疹、麻疹様皮疹、遅延型大型局所反応(通称としてCovid arm とも呼ばれる)、肢端紅痛症がある(表1)<sup>2)</sup>。

SARS-Cov-2 ワクチンが惹起させた皮膚疾患としては、じんましん、Stevens-Johnson 症候群、Sweet 病、帯状疱疹(水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化)、尋常性天疱瘡、白血球破砕性血管炎、Covid toe、尋常性乾癬の悪化、膿疱性乾癬、毛孔性紅色粃糠疹、ばら色粃糠疹などがある。

SARS-Cov-2 と SARS-Cov-2 ワクチンが引き起

こす皮膚症状,皮膚疾患に類似性があることに関する理由は明らかでないが,スパイクタンパク質等の共通のメカニズムが発症に介在することが推察される。

2021年10月の状況下において、日本では第5波が収束し、人口の6割以上がワクチンの2回接種を終えている段階ではあるが、今後もSARS-Cov-2 とSARS-Cov-2mRNAワクチンによる皮膚疾患は多数発症すると予測されている。臨床医には、ワクチンを含めたSARS-Cov-2の関連する皮膚疾患を理解することが求められる。

#### 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。

- 1) Schwartzberg LN, et al: A systematic review of dermatologic manifestations among adult patients with COVID-19 diagnosis. Skin health and disease 2021; 1: e20.
- 2) McMahon DE, et al: Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. Journal of the American Academy of Dermatology 2021; 85: 46-55.

#### オピニオン

### 研究費の増額を

稲福 繁\*

2021年10月現在、COVID-19(以下、コロナ)の第5波が本邦でやっと下火になってきた。しかし現在でもなお、このコロナは世界各地で蔓延している。人類がパンデミックの危機に瀕していると言っても過言ではない。現代医学をリードしてきた米国でさえ、コロナによる死者数が70万人を超えたと発表された。この数は米国の第一次大戦以後のすべての戦死者を超えていると言われている。欧州でも、都市のロックダウンを強行してなお、死者数で、イギリスで13万人、フランスでも11万人に達している。治療に当たった医師・医療関係者の犠牲者は数多い。翻って本邦では、死者数が17,000人超である。

この未曽有のパンデミックはいつになったら収まるのだろうか。収束する第一の要因はワクチンで、その接種率が各国で高率になることが重要である。第二に、治療薬・注射や内服薬が完成することに尽きる。ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)が不要になる薬ができれば、病院は助かる。このワクチンと治療薬の開発が早急に望まれている。

さて本邦は、戦後以降、長きにわたり科学技術 立国を標榜してきた。しかし、今回のワクチンの 研究では、世界の実情から遠く遅れたものと言わ ざるを得ない。ファイザー社やモデルナ社など欧 米の会社は短期間で実用化を実現し、我々もその 恩恵を受けた。ワクチンについては中国では2社 が、さらにロシア、キューバ、インドなどでも実用化されている。2021年8月、台湾でもワクチンが開発され、蔡総統が接種を受けたとの報道がなされた。いったい、本邦のワクチンの開発状況はどうなっているのであろうか。文献やネットで検索していると、4社が臨床試験を行っているとのことである。17,000人もの方が亡くなられて、さらに自宅待機の方の死者数が三桁に到達した現在、国内産のワクチンを早く作り普及させる、そう願っているのは筆者だけではないであろう。

ワクチンの国内製作が遅れた理由は、当初 HPV (human papilloma virus) ワクチンを接種した方に予想外の副反応が出現し、結果として国民がワクチンに対して拒絶反応を起こした。これが原因のひとつと言われていた。しかし筆者は、ワクチン開発が遅れた原因は、ひとえに大学等に配分する研究費の不足にあるのではないかと思っている。どの分野でも同じであろうが、実験研究はすべてが成功裏に終わるわけではない。研究の裾野が広がり、多くの失敗を重ねながら、議論沸騰、百花繚乱の中で成果が出てくるものと思われる。

近年の本邦の研究力の低下は否めようがない。トップ10の論文数は1999年を基準として、日本は0.87、米国1.21、ドイツ1.5、英国1.45となっている。またトップ10の論文数では、20年前の4位から10位に転落している。この原因は大学予算を大幅に減らし、一握りの重点大学に傾斜配分した政策が原因であると思うが、如何だろうか。大学の研究費の減少は、若手研究者や学位を取ったオーバードクターの雇用ができなくなったこと

<sup>\*</sup> Shigeru Inafuku: 愛知淑徳大学クリニック

を意味する。十数年前、筆者が学長をしていた医大で、物理学であったと思うが、その教員募集を行ったところ、有名大学の博士号取得者からの応募が数多くあった。医大の基礎科学では実験費も乏しく、応募してきた方はさらなる研究の発展を企図するのではなく、安定した職場を求めてきたものと思われた。今年、ノーベル物理学賞を取られた真鍋博士も本邦の研究費は国際的に低額だと評価している。また過去のノーベル賞受賞者が、自費も投げ打って若手研究者の育成に基金を作られたと聞いている。

国家が科学技術立国を標榜するからには、研究費を増額し、かつ研究者の自由な発想を保証しな

ければいけない。学術会議が自主的に評価して推 薦した方々を、当局が自分の考えに合わないから と言って任命拒否する姿勢は、理科系であれ文科 系であれ、あってはならない。歴史上の美濃部達 吉の天皇機関説事件や京大の滝川事件など学問の 自由が崩壊した事件、その萌芽を想起した学者は 少なくないはずである。ワクチンや薬剤の作成も、 研究者の自由な発想が保証され、資料が公開され、 忌憚ない討論が基にならなければいけない。もち ろん、研究費の上限に制約はあるであろうが。

#### 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

### 大規模災害発災時における地区医療班の参加

仁田正和\*

近い将来、愛知県においても広域で起こると予想されているM8クラスの東南海地震などの大災害に備えるマニュアル作成と、日頃からの防災訓練は重要である。私事であるが、居住する地区の自治会長を担当することになり、防災マニュアルと防災の準備状況について調べてみた。

愛知県ではすでに、「愛知県避難所運営マニュアル」<sup>1)</sup>が発行されている。しかし、地区避難所での医療活動については「避難所利用者で作る組内でけが人や病人がいる場合は、病院に搬送するか、市町村災害対策本部に医師の手配を要請する」とあり、トリアージおよび避難所利用者の在り方に医師の必要性が示唆されてはいるが、実際にどのようにするのかといった記載が不十分である。

また、毎年実施されている地区の防災活動を見ると、地区の避難所に病人、負傷者を想定して担架で搬入する訓練をしている。避難所に医療班はあるのか、もしないのであれば、病人、負傷者を避難所へ搬入することで良いのかという疑問が生じる。また、自治会防災倉庫にはツルハシ、シャベルが保管されており、家屋、がれきの下敷きになった人を救助することになっている。だが、挫滅症候群の予防および治療の必要が生じるため、専門的知識を有する医療班と一緒に救出行動をすることが望まれる。

本邦の災害医療体制は1995年の阪神・淡路大震

災、2011年の東日本大震災で得られた教訓から徐々に進歩してきたと言われる。DMAT (Disaster Medical Assistance Team)の創設、広域医療搬送が整備され、急性期から慢性期に及ぶ息の長い医療支援の重要性が認識された。DMATは発災後すぐに、自力で被災地内に駆けつけ、48時間程度、被災地内で自立して活動し、その後を日本医師会のJMAT (Japan Medical Association Team)が引き継ぎ、日赤救護班等とともに地元医療者中心の医療を復活させるという道筋が構築されつつある(「愛知県医師会災害救護活動マニュアル第5版」)<sup>2)</sup>。

大規模地震の教訓から、発災時から超急性期以 後の中長期的な医療支援体制が実行に移されてい る。被災地で被災した日本医師会員や医療従事者 はそのまま、現地で「被災地 JMAT」として被災 された立場も含め、現場の医療活動に力を発揮す るように位置づけている。被災地では初動からの 命令指揮系統が重要であり、都道府県の保健医療 調整本部から、地域の本部に情報連携と命令指示 が適切に行われなければならない。この機能を充 実させなければ、災害での犠牲者の数は抑えられ ないと言われる。「愛知県医師会災害救護活動マ ニュアル第5版」では、DMATが到着するまでの 活動についての記載が不十分のように思われる。

東日本大震災で得られた教訓を受けて、翌年の2012年に厚生労働省医政局通知が出され、「地域防災会議への医療関係者の参加の促進」について記載がある<sup>3)</sup>。急性期の医療を適切に行うためには災害対策本部に医療グループが必須であり、災

<sup>\*</sup> Masakazu Nitta:愛知医科大学

害が起こる前に多部署を含めた体制を構築し、災害時にリーダーシップが発揮できるようにすることが望まれる。行政・消防のみでなく自衛隊、地域の町内会(自治会)、消防団、あるいはリハビリ、ボランティア等の各団体と日頃からコミュニケーションを密にしておくことも重要であるとされている。

県医師会の先生方には日常の診療業務に多忙でお疲れのところ恐縮ではあるが、地区自治会等主催の防災訓練に是非参加していただき、住民の避難誘導、傷病人の搬送など発災直後の初期対応の在り方など、ご指導をお願いしたいと考える次第である。

#### 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。

- 1) 愛知県防災局災害対策課: 愛知県避難所運営マニュアル (本編) 平成 27 年 3 月 (平成 30 年 3 月改定). 2018. https://www.pref.aichi.jp/uploaded/attachment/263963. pdf 2021 年 9 月 24 日閲覧
- 2) 愛知県医師会:愛知県医師会災害救護活動マニュアル 第5版 2017.
- 3) 厚生労働省: 災害時における医療体制の充実強化について.医政発0321第2号(平成24年3月21日) 2012. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000089039.pdf 2021年9月24日 閲覧

#### オピニオン

### ICD-11 (国際疾病分類第 11 版)について

山内一信\*

ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems:疾病及び 関連保健問題の国際統計分類)とは、国際的な見 地から、疾病分類別統計や死因統計を体系的に記 録、分析、解釈及び比較を行うため WHO が定め た疾病分類表である。ICDの第1版(ICD-1)は 1900年(明治33)の第1回国際会議において採択 され、その後、およそ10年ごとに改訂され、現 在使われているのは 1990 年に採択された ICD-10 (国際疾病分類第10版)である。この後WHOは, 保健分類「ファミリー」の概念を提唱し、様々な健 康面や保健医療システムに関する情報を提供する ための中心分類として生活機能や健康状態等に関 する分類「国際生活機能分類(International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF)」(2001年WHO総会採択), およ び2007年から開発が進んでいる「医療行為の国際 分類 (International Classification of Health Intervention: ICHI)」を発表した。

ICD-10 は 30 年間にわたって主だった改訂はなかったが、2019 年になり、ようやく ICD-11 がWHO 世界保健総会において採択され、2022 年に ICD-11 が発効することになった  $^{1)}$ 。本稿では、ICD-10 と ICD-11 を比較しつつ、その特徴を紹介する。

ICD-11 は 2007 年より、疾病分類に関係する IT

の専門研究者や各国の関係者が議論を行い、その基本骨格を決め、ICD-10から以下のような変更を加えた。主な特徴は、①大分類(基本体系)項目の改変、②ICD-10、ICF、ICHIなど従来から使われてきた病名集や生活機能分類などへの配慮、③オントロジーの採用、④オンライン化、⑤生活機能評価、伝統医学を加えたことなどである<sup>2)</sup>。

①については ICD-10 の 22 章からなる分類を組み直し、第 4 章 免疫機構の障害、第 7 章 睡眠・覚醒障害、第 17 章 性保健健康関連の病態、第 26 章補助チャプター伝統医学の病態・モジュールを加えた(表 1)。新しい知見の導入によって、14,609 (2013 年)から 17,528 項目に分類項目数も増え、分類の詳細化がはかられた。②については新たな大分類を加えたが、ICD-10 の基本骨格で利用できる分類は踏襲した。③については、単に疾病分類のみならず、オントロジーの概念に従い、疾病名を多角的説明、つまり疾病概念の定義、症状、検査、治療、予後、さらに解剖学的、病理学的分類によって示した。因みにオントロジーとは存在論であり、対象世界をどのように捉えた(概念化した)かを記述するという意味で使われている 3。

例えば糖尿病という概念を症状、検査、治療、 予後で表わすことによって、その概念を正確に伝達することができ、知識の共有化につながる。④ については ICD-10 までは誌上で疾病分類検索を行っていたが、ICD-11 では IT 化の時代に対応して、オンライン環境で閲覧できると同時にコード化もできるようにした。⑤については介護関係の重要性が注目されている現在、第V章生活機能

<sup>\*</sup> Kazunobu Yamauchi: 東員病院・認知症疾患医療センター

炎 1 100-11 元亡 7天/内心口				
章	1桁目の コード	大分類項目		
第1章	1	感染症および寄生虫症		
第2章	2	新生物		
第3章	3	血液及び造血器の疾患		
第4章	4	免疫機構の障害		
第5章	5	内分泌栄養及び代謝疾患		
第6章	6	精神および行動の障害		
第7章	7	睡眠·覚醒障害		
第8章	8	神経系の疾患		
第9章	9	視覚系の疾患		
第10章	А	耳又は乳様突起の疾患		
第11章	В	循環器系の疾患		
第12章	С	呼吸器系の疾患		
第13章	D	消化器系の疾患		
第 14 章	Е	皮膚の疾患		

表 1 ICD-11 死亡·疾病統計用分類の構成

章	1 桁目の コード	大分類項目
第15章	F	筋骨格系又は結合疾患の疾患
第16章	G	腎尿路生殖系の疾患
第17章	Н	性保健健康関連の病態
第 18 章	J	妊娠分娩及び産褥
第19章	K	周産期に発生した病態
第 20 章	L	発達異常
第 21 章	М	症状兆候及び以上臨床所見異常検査所見でたに分 類されないもの
第 22 章	N	傷病、中毒又はその他の外因の影響
第23章	Р	傷病又は死亡の死因
第 24 章	Q	健康状態に影響を及ぼす要因及び保健サービスの 利用
第 25 章	R	特殊目的用コード
第26章	S	補助チャプター伝統医学の病態・モジュール
第V章	V	生活機能評価に関する補助セクション
第X章	X	エクステンションコード

ICD-10 は 22 章であったが、ICD-11 では 26 章に増え、生活機能評価 (第 V 章) とエクステンションコード (第 X 章) の章が追加された。新設された章は<mark>赤字</mark>で示した。章を示す 1 桁目のコードは ICD-10 ではアルファベットであったが、ICD-11 では数字とアルファベットの両者を使用することになった。

(文献2より引用)

評価に関する補助セクションを加え、第 26章に 伝統医学を加えたことなどである( $\mathbf{表1}$ ) $^{2}$ 。

ICD は疾病分類とともにコーディングツールでもある。コードするとは世界各国で異なった呼び名の疾病名を国際的に決められたコードに一意に集約することであり、このコードをもとに国際的な疾病統計が可能となる。また本邦では、診療録の管理や DPC-PDPS (Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System:診断群分類別包括支払い制度)にも使われており、コーディングは極めて重要である。

ICD-11のWEBサイトには固定版、日々更新版などの入口がある<sup>1)</sup>。固定版にはブラウザとコーディングツールが設置されており、インターネット上で疾病分類確認とコーディングが可能である。紙数の都合上、詳細には述べないが、一部、コーディングの基本的なところを述べる(表

**2**) <sup>4</sup>。実際のコーディングの方法は、stem コード(単独で使用できる独立した疾病概念)を precoordinated という形でコード化する。

例えば「2型糖尿病」は5A11というpre-coordinated コードがつく。これに網膜症が強く出現していれば9B71.0Z (糖尿病性網膜症)がpost-coordinatedとしてコード化される。従って、2型糖尿病/糖尿病性網膜症は5A11/9B71.0Zとコード化される。Stemコードをより詳細にコードする必要がある場合にはX章のエクステンションコードで付加的に情報を後づけする。糖尿病性網膜症の多様な疾患概念を、より詳細に示す場合はextensionコードをつけて表わすことができる。網膜症が両側 XK9Jで中等度 XSOT ならば糖尿病性網膜症、両側、中等度は9B71.0Z & XK9J & XSOT となる。最終的に、2型糖尿病、両側、中

疾病名	ICD-11 コード	ICD-10 コード	
2型糖尿病	5A11	E11	
2型糖尿病·糖尿病性網膜症	5A11/9B71.0Z	E11.3 † H36.0*	
2型糖尿病·糖尿病性腎症	5A11/GB61.1	E11.2 † N08.3*	
2 型糖尿病·多発神経炎	5A11/8C03.0	E11.4 † G63.2*	
疾病名	クラスターコーディング		
2型糖尿病・糖尿病性網膜症・両側・中等度	5A11/9B71.0Z & XK9J & XS0T 両側 中等度		
疾病名	ポストコーディング		
2型糖尿病,糖尿病性網膜症,腎症,多発神経炎	5A11/9B71.0Z/GB61.1/8C03.0		
糖尿病性網膜症・両側・中等度・2 型糖尿病	9B71.0Z & XK9J & XS0T/5A11		

表 2 2型糖尿病についての ICD-11 のコード例

ICD-11 では、2 型糖尿病(5A11) と糖尿病性網膜症(9B71.0Z) は / で結ばれ、5A11/9B71.0Z とひとつにまとめられている。ICD-10 では E11.3 †と H36.0\* のダブルコーディングとなる(†は基礎疾患に、発現する病態には\*が付く)。2 型糖尿病と糖尿病性網膜症(5A11/9B71.0Z) の状態をより詳細(両側(XK9J)、中等度(XSOT))に示す場合には 5A11/9B71.0Z & XK9J & XSOT と extension コードを後付けしてまとめられる。下から 2 行目には 4 つの stem コードがまとめられた状態の例を示す。

(文献4より引用)

等度の糖尿病性網膜症のコードは 5A11/9B71.0Z & XK9J & XS0T となる。この一連のコードをク ラスターコーディングと呼ぶ。

ICD-11 は 2022 年 1 月に 5 年間の猶予期間を経て正式に発効することになっている。この間の議論を経てさらに洗練化されるものと思われる。各病院で取り扱った患者の疾患は、正確にコーディングされれば、厚生労働省を通じて WHO に報告され、正確な国際的な疾病統計として反映される。ICD-11 の正式な日本語版は現段階としてはできていない。

当面は英語版でアクセスし、コードすることになる。最初はとっつきにくい ICD-11 であるが、使ってみるとよくできたシステムである。DPC に備える意味でも、今後、各医療機関は診療録の病名を正確に ICD-11 に即してコーディングすることが望まれる。

#### 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。

- 1) WHO: ICD-11. https://icd.who.int/en 2021 年 12 月 3 日 閲覧
- 2) 日本医学会: ICD-11 概要について. https://jams.med.or.jp/glossary\_committee/doc/2019material\_s2.pdf 2021 年 12 月 3 日閲覧
- 3) Realize-Web サイト 株式会社: 用語解説(オントロジ ー). https://www.realize-corp.jp/glossary/ontology 2021 年 12 月 1 日閲覧
- 4) 河村保孝: ICD-11 の概要. 第 47 回日本診療情報管理 学会学術大会抄録集 2021: 104-105

#### 「 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 杉 浦 充 関 戸 好 孝 中 村 郎

委員

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

担 当 副 会 長 杉 田 洋 一

担 当 理 事

小 寺 泰 弘 大 輪 芳 裕

令和3年12月21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