大腸ポリープの予防薬

埼玉医科大学消化管内科教授
今　枝　博　之
（聞き手　山内俊一）

大腸ポリープの切除後、ポリープの再発を防ぐための対策として予防薬の服用はあるのでしょうか。ご教示ください。

＜群馬県開業医＞

山内　今枝先生、大腸ポリープのがん化というのは非常によく知られた話ですが、がん化するポリープに特徴はあるのでしょうか。

今枝　ポリープは、小さいものから徐々に大きくなっていきますが、１㎝を超すと、がんを伴ってくる率が28％ぐらいといわれていますので、大きいものほど、がん化しやすいという報告になっています。

山内　そうしますと、一定の大きさになったら積極的に切除していくという方針でよいのでしょうか。

今枝　日本の場合には、５㎜以上の場合には取ったほうがよいといわれてますが、小さいものでも取ったほうがよい（クリーンコロン）という考えもあります。

山内　さて、質問に移りますが、ポリープの再発とがん化の抑制は、厳密には多少違うかもしれませんが、今のところはまだ区別されていないとみてよいでしょうか。

今枝　いろいろなデータを見ますと、がんの発生率を見ているデータと、がんまでいかない腺腫の発生率を比較しているデータがあり、それぞれで有効だというデータは出ています。

山内　一応一緒に考えていこうというところですね。

今枝　はい。

山内　予防薬として期待されるものには、どのようなものがあるのでしょうか。

今枝　実際のところ、海外でも日本でも、まだ大腸がんの予防の薬自体が保険で認可されていません。有効な薬はありますが、実際には保険診療では

使用できないというところです。

ただ、海外や日本からの報告で、一般的によくいわれているのは非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の中で、当初はスリンダクに、家族性大腸腺腫症に関して発がんの予防や、ポリープを縮小するという報告がありましたが、胃潰瘍や吻合部潰瘍、小腸潰瘍を起こすということで、実用化はされませんでした。

山内　両面の作用を持っているものはなかなか難しいというところですね。

今枝　その後に消化管の障害が少ないといわれているCOX２選択的阻害薬が出てきています。ただ、最近では重篤な心血管への障害が起きるということで、この薬自体も実用化はされませんでした。

山内　そうしますと、そちらのほうが行き詰まったというところで、別のものも出てきているのでしょうか。

今枝　古い薬ですけれども、アスピリン、特に低用量アスピリン自体がそもそも心血管のイベントの予防に関しても使われていましたが、大腸がんや腺腫への予防の有用性が海外でも多数報告されています。

山内　最初はもちろん経験的なところで出てきた話でしょうけれども、その後、当然臨床試験のようなもので、厳密な比較試験が行われているのでしょうね。

今枝　1988年に最初に症例対象研究が報告されて、かなり発がんを抑えるという報告がありました。その後、メタ解析のデータが出てきていますし、あとはコホート研究で大規模なスタディの研究も出てきていて、かなり発がんの抑制力もあります。

また、腺腫のデータも出てきています。内視鏡でフォローし、その後にアスピリンを投与する群とプラセボを投与する群で比較して、内視鏡でフォローしたところ、腺腫の発生率がかなり抑制されたという報告があります。アスピリンの有用性が報告されています。

山内　代表的なスタディを少し紹介願えますか。

今枝　1988年に出たものはKuneの報告で、症例対象研究ですが、その後のコホート研究のレビューで、Flossmannという先生が幾つかのスタディをレビューされています。

これらは海外のデータですけれども、その後、日本でちょうどJ-CAPP studyという報告がありまして、これもかなり大規模でした。大腸の腫瘍に対して内視鏡で摘除した後に、低用量アスピリン群とプラセボ群で振り分け、２年後に内視鏡でポリープの発生率を見ているデータでは、抑制効果があるという報告になっています。

山内　実際のオッズ比などではどのあたりの値が出ているのでしょうか。

今枝　日本での報告ですと、オッズ比が0.6ということで、かなり有用と思

われます。

山内　ほぼ半減するのですね。

今枝　はい。

山内　それ以外にもいろいろなスタディが出ているとみてよいのでしょうか。

今枝　それ以外ですと、50,000人の男性医療関係者におけるコホート研究では18年間フォローし、大腸がんの相対危険度が0.79でした。また、内視鏡後のフォローアップで、ダブルブラインドに割り付けしたメタ解析のデータが出てきています。これは腺腫に関するデータでは88％、advanced lesion（２㎝以上の腺腫や粘膜内がん、繊毛状腺腫、粘膜下層への浸潤がん）は72％の抑制率といわれています。

山内　全体としてはオッズ比が、先ほどの0.6前後で出ているという状況ですね。

今枝　はい。

山内　そうしますと、けっこう有用な薬剤だと期待できるのですが、残念ながら、先ほど話がありましたように、これは保険適用がなかなか難しいということです。たまたま心血管障害のような方がいらっしゃったときには、こういった話をついでにしておくと、服薬率がよくなるのでしょうね。

今枝　はい。一石二鳥が期待される薬です。ただし、低用量アスピリンといえども胃十二指腸潰瘍をきたすこともあったり、最近では下部消化管、特に小腸にびらんや潰瘍をきたして貧血を認めることもあり、消化管粘膜傷害に注意が必要です。

山内　そういった薬あたりが代表的かと思われますが、それ以外にもノミネートされている薬はあるのでしょうか。

今枝　海外からの報告で、一つはビスホスホネート製剤の報告もあります。それ自体、オッズ比は0.82ということで、まあまあのデータになるかと思います。あとはスタチン系の薬ですが、スタチン自体は有効率がそれほどよくないようで、多少抑制効果があるのではないか、という報告になっています。

それと、以前から糖尿病薬で使われていますメトホルミン自体も、もともとメトホルミンをのんでいらっしゃる方が発がん率が低いのではないかというデータで、その中でも大腸がんのリスクも下がるのではないかという報告もあります。

山内　そのあたりの薬が代表的なところなのでしょうが、NSAIDsは別として、だいたい慢性疾患というか、生活習慣病に絡むような薬が非常に多い印象もあります。結局、食事の因子もよく出てくるのですが、直接関係あるかどうかは別にして、食事の増悪因子とか、逆に改善する抑制因子などといったものでは、どういったものが挙げられているのでしょうか。

今枝　一般的に大腸がんの増悪因子

といわれている食事は、特に肉でも赤身の肉や加工肉などが、メタ解析で少し悪さをするのではないかといわれています。また、肥満の方でカロリー摂取が高い方が特になるのですが、脂肪摂取を少なくしても大腸がん発症の減少効果はみられませんでした。

山内　何となく脂肪摂取、食事の欧米化ということで、つい脂肪食がと思っていたのですが、実際ははっきりとしたデータは出ていないのですね。

今枝　最近、高脂肪食によりマウスの腸幹細胞や前駆細胞の増殖が直接促進され、発がんに関与すると報告され、注目されています。高カロリーの摂取と肥満には注意が必要です。

山内　それ以外に何かありますか。

今枝　お酒自体もたくさん飲み過ぎると大腸がんの発がん率が上がるといわれていますし、喫煙も悪さをするといわれています。

山内　生活習慣病と絡むようなものが多いですね。

今枝　そうですね。

山内　逆に、多少なりとも抑制するのではないかといわれるものには、どういったものがあるでしょうか。

今枝　食事の中で食物繊維、特に野菜類や果物を取るとよいのではないかという報告もありますし、牛乳やカルシウムの摂取もよいのではないか。あとは、例えばコーヒーも４杯以上飲むと少し差があるのではないか。もう一つは、緑茶も10杯以上飲むとよいのではないかという報告もありますので、いろいろなデータは出ています。

山内　これもまた逆にいうと、いずれも生活習慣病の対策と重複するというか、かぶるところもあるので、何かそういったものが絡むのが大腸ポリープ、大腸がんの特徴かという気もしますね。

今枝　生活習慣病自体の影響は大きいと思います。

山内　そうしますと、運動などもいいのでしょうか。

今枝　運動自体も大腸がんの抑制に効果があると報告されていて、逆に運動不足自体が悪さをするともいわれています。

山内　生活習慣病にかなり近い印象もあるので、そういった対応を今後行っていったほうがいいということですね。

今枝　そうですね。

山内　ありがとうございました。

長期治療の逆流性食道炎（GERD）

慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター教授
鈴　木　秀　和
（聞き手　池田志孝）

10年以上の長期間にわたって逆流性食道炎のため、PPI（パリエット10㎎/日）を服用している75歳男性です。BMI 22～23で、肥満はありませんでしたが、50代の頃（勤務中）から重度の粘膜病変を認めるGERDがありました。この数年バレット食道も指摘され、毎年胃食道内視鏡検査を受けています。昨年の再検査は胃底腺領域のポリープがやや目立ちますが問題ないとの結果でした。ガストリン（空腹時）測定で500pg/mL（＜200）と上昇していました。また、Zn 87（66～118）、ビタミンB_{12} 429（233～914）、フェリチン（CLIA）240.1でした。ガストリン上昇に対して、今後どのように対応すればよいでしょうか。

＜京都府開業医＞

池田　鈴木先生、逆流性食道炎にて長期にプロトンポンプインヒビター（PPI）を使っている方についての質問で、副作用を心配されているのですが、PPIの長期投与によって起こる副作用にはどのようなものがあるのでしょうか。

鈴木　PPIの長期投与が徐々に増えてきましたが、その副作用として考えられている病態のうち、酸分泌抑制作用に関係するリスクとしては、胃のカルチノイド腫瘍、これは、最近は神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）と呼称するようになったのですが、このNETが発生する可能性が指摘されています。また、胃のポリープが多発してきたり、クロストリジウム・ディフィシル感染症が起こったり、骨粗鬆症や、鉄やビタミンB_{12}等の吸収障害が出てくるなどの副作用が考えられます。

一方で、酸分泌抑制作用に関係しないリスクとしては、腎障害、collagenous colitis、汎血球減少症、認知症などが考えられています。

池田　けっこう、いろいろなものが

ありますね。長い投与期間の方はちょっと心配になりますね。この方はガストリン値が高いという質問が来ているのですけれども、ガストリン値が高いということは何か支障があるのでしょうか。

鈴木　H_2ブロッカーが登場して以来、酸分泌を低下させること、これが酸関連疾患の治療では非常に重要と考えられてきたのですが、酸分泌が抑制されたことで、逆に胃の幽門前庭部の粘膜に存在するG細胞からのガストリンの分泌が、酸分泌を促そうと亢進してくるわけです。これによって高ガストリン血症が起こってきます。高ガストリン血症が起こると、腸クロム親和性細胞様細胞（enterochromaffin like cell：ECL細胞）が増殖し、腫瘍化する可能性があると考えられています。これがカルチノイド腫瘍、つまりNETです。高ガストリン血症により、NETが発生するのではないかという点が、強力な酸分泌抑制療法に伴う問題点として危惧されてきたことは確かです。

池田　PPIが上市されて随分時間が経っていますが、実際にはどうなのでしょうか。

鈴木　H_2ブロッカーにはじまり、その後、PPIや、最近上市されたカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（PCAB）等の強力な酸分泌抑制薬が登場して、さらに高ガストリン血症が助長されることがわかってきました。PPIに関していえば、臨床の現場で使用されるようになってから四半世紀以上経過していて、その長期使用の成績も多数報告されています。しかし、これまでにPPIによるNETの発生を明確に示した直接的な証拠は認められておらず、実際の臨床上ではそれほど大きな問題にはなっていません。

さらに、神経内分泌細胞の過形成が前段階として考えられるわけですが、これまでにPPI使用のみで過形成が起こってくるという直接証拠も、実際にはないといわれています。

ただし、PPIを長期に使用中の、あるいは長期に使用した後の患者さんに胃カルチノイドなどのNETが診断された数例のケースレポートはあるようです。これについては、ケースレポートなので、PPIの使用と腫瘍発生との因果関係を直接的に証明できるものではありません。

池田　四半世紀の時点では、今のところは問題ないだろうということですね。

鈴木　臨床の現場のコンセンサスとしてはまず、注意深く経過をみていく必要があるものの、服薬を止めるほどの問題はないのではないかという考え方が多いと思います。

池田　この患者さんは、ガストリン値が500pg/mL上昇したとのことですけれども、どのような値なのでしょうか。

鈴木　空腹時測定で500pg/mLということですが、ガストリン値は日内変動があり、食事との関係で上がったり下がったりします。原則的には、空腹時の測定で比較していくことになります。

ただし、早朝空腹時となると、どちらかというとPPIの効果が、一番抑えられてくる時間帯です。そうすると、この方はパリエットの10mgを服用しているということですが、比較的ガストリン値が過小評価されてしまっている可能性もあるわけです。酸分泌抑制が弱いとガストリン値はあまり上昇しないわけで、ガストリン値は酸分泌抑制の強さに左右されます。

しかし、いずれにしても空腹時で500を超えるというのは十分に高ガストリン血症といえますし、PPIの長期使用の場合には起こりうる値と考えられます。時には、PPI等の長期使用によって1,000以上まで上昇している方もいます。特に最近、発売されたPCABではより高値となる方もいるようです。

池田　この患者さんはガストリン値が高くても、先ほどのお話ですと、カルチノイド腫瘍の発生はあまり心配しなくていいかと思ったのですが、その他に、例えばカルチノイド腫瘍などの発生する因子などはありますか。

鈴木　これまでの報告では、ガストリン値が高いということだけではNETの発生には十分でないといわれています。実際にNETが発生するためには、高ガストリン血症のみではなく、例えばMEN１という遺伝子の欠失変異などの遺伝子異常がある場合や、*H. pylori*感染などにより非常に強い胃粘膜の炎症病変を伴う場合といった、さらなる背景因子が必要ではないかといわれています。

しかし、現時点ではPPIの長期使用がNET発生に促進的に作用する可能性を完全に否定するのは難しいので、今回の患者さんのように重症の逆流性食道炎があって、PPIを長期に使わざるを得ない、休薬できない場合には、上部消化管内視鏡検査を定期的に実施し、NETの有無についても注意深く観察する必要があると思います。

池田　カルチノイド腫瘍についてはわかりましたが、ほかにもPPIによって胃のポリープができるとうかがったのですけれども、これはどのようなものなのでしょうか。

鈴木　PPIの使用で胃底腺ポリープや過形成性ポリープが発生したり、もしくは増加したり、あるいは増大したりすることは広く知られています。

胃底腺ポリープががん化することは、通常非常にまれですが、近年、胃底腺ポリープが腫瘍化した例の報告も出てきていますので、胃底腺ポリープに増大傾向がある場合には注意すべきだと思います。

一方で過形成性ポリープ、これはポ

リープの色合いが赤みが強く、胃底腺ポリープとはだいぶ違うのですが、この腫瘍化はまれではないので、経過中に新しく過形成性ポリープが出現した場合や、あるいは増大してきた場合には、内視鏡検査時に生検をして、組織学的な評価を積極的に行っていく必要があります。

このように増加、増大したポリープは、PPIの内服の中止によってほとんどは消退するので、投薬の必要性によって中止の判断や、もう少し弱めの酸分泌抑制薬、例えばH_2ブロッカーへの変更が可能かどうかを考慮する必要があるかもしれません。

池田　亜鉛やビタミンB_{12}、フェリチンについても質問がありますが、どのような関係があるのでしょうか。

鈴木　胃は、栄養素の吸収においても非常に重要な臓器です。そして、食品中のカルシウムや鉄は胃酸によってイオン化修飾を受けることにより、小腸で吸収されるのです。このため、酸分泌が低下すると、鉄欠乏が起こることもあります。この方の場合はフェリチンが240.1であることから、鉄の吸収障害はないと考えられます。

一方、ビタミンB_{12}の吸収には壁細胞から分泌される内因子が重要な役割を持っています。抗壁細胞抗体が主たる原因であるA型胃炎という病気がありますが、この場合は鉄欠乏性貧血（小球性貧血）やビタミンB_{12}吸収低下による悪性貧血（大球性貧血）をきたすことが知られています。

この患者さんの場合は、ビタミンB_{12}は429と正常域で、ビタミンB_{12}吸収低下も否定できます。一方で、PPI長期使用による骨折のリスクの増加については、メタ解析ですでに指摘されています。背景としてカルシウムの吸収障害による骨粗鬆症がある可能性が十分に考えられます。また75歳という高齢ですので、カルシウム値の評価や骨密度の測定などの骨粗鬆症の検討に加え、通常の生活指導の中で骨折の予防も指導する必要があると思います。

さらに、亜鉛の吸収にも胃酸が必要であり、胃酸により食物中の亜鉛がイオン化し、小腸で吸収されやすくなります。この患者さんの場合は、亜鉛の値が87と正常域ですので、亜鉛の吸収障害もないと考えられます。

池田　代謝に関しては、もう少しカルシウムや骨密度の測定がいるということですが、もう一つ、バレット食道がこの症例では見られる、という質問ですけれども。

鈴木　この患者さんは、逆流性食道炎に加えてバレット食道があるとのことですが、バレット食道は全周の長さが３㎝以上に広がるような、long segment Barrett esophagus（LSBE）と呼ばれるバレット食道からの発がんの頻度が高いといわれています。高いといっても、米国で年率0.4％で、日本ではLSBE

自体が非常にまれであり、３㎝までにならない、short segment Barrett esophagus（SSBE）がほとんどですので、発がん頻度はさらに低いと考えられます。

それから、バレット食道の発生には胃酸や胆汁酸が食道へ逆流することが重要であるといわれていて、重症の粘膜障害を伴う逆流性食道炎の場合には、リスク因子として十分に考えられます。この患者さんはBMIが22～23で、体格的には肥満ではないようですが、高齢ですので、亀背になっていたりする可能性も考えられます。できるだけ背筋を伸ばし、腹圧をあまりかけないようにして食事をしていただくことが大切です。食事療法としては、高脂肪、高糖質、つまり高浸透圧食や、香辛料、柑橘類などの摂取を控えることも重要であり、このような生活習慣上の注意も併せて行うべきと考えます。

池田　ありがとうございました。

Dダイマー測定

東京都済生会中央病院臨床検査医学科部長
窓　岩　清　治
（聞き手　池脇克則）

塞栓症状のない症例におけるDダイマー測定についてご教示ください。

1．心房細動や内頸動脈プラークが検出された患者さんの治療中に血栓形成の予知を目的とする定期的測定の意義。

2．症状のない下肢表在性静脈瘤のみでも異常値となるのでしょうか。

3．測定値の大小によって、血栓の大きさや考えるべき疾患を推測することは可能でしょうか。

4．採血手技によって高値となることはあるのでしょうか。

＜東京都開業医＞

池脇　最近、臨床の場では、血栓塞栓症の診断でDダイマーが汎用されるようになりましたが、そもそもDダイマーというのは線溶系の中でどのようにしてできるのか。基本的なところから教えてください。

窓岩　Dダイマーというのは、何らかの原因で血管の中に血栓、つまり血液凝固系が活性化されるような病態があり、そこでトロンビンが生じ、次いでフィブリンができて、そのフィブリン形成を起点に線溶系が活性化され、生じたプラスミンによって分解されたもの、要するにフィブリンの分解産物を指すのです。したがって、凝固系と線溶系が同時に協調作用としてできた最終産物であるととらえていいと思います。

池脇　線溶系の産物というと、播種性血管内凝固症候群（DIC）で測定するFDPがありますけれども、DダイマーとFDPは違うものを示しているのでしょうか。

窓岩　基本的にDICというのは凝固の亢進状態を示していますので、生じた血栓を分解するという意味ではDダイマーやFDPのいずれもこの病態を捉えることができるマーカーです。ただ、

FDPというのはDIC診断におけるエビデンスが非常に高いということから、診断基準に基づいてDICを診断する場合には、FDPを最優先に使うべきであると思います。

注意していただきたいのは、例外的にFDPとDダイマーが乖離する病態があることです。それは線溶系が、フィブリンの血栓ができないにもかかわらず、過剰に活性化される状態、例えば前骨髄球性白血病だとか、前立腺がんなどでは凝固系が活性化される以上に線溶系がフィブリン血栓の存在にかかわらず活性化されてしまうので、FDPが増加しDダイマーの増加が軽度に留まるような乖離する病態が生じます。したがって、FDPとDダイマーを両方とも同一検体で測定することによって、線溶系の病態を知り、より適切な治療ができることになります。

池脇　Dダイマーはフィブリンが分解された生成物ということで、線溶系の過程の一つですが、それは線溶系を反映するのではなくて、血栓を反映するというところが、いま一つ結びつかないのです。これは凝固があってこその線溶という考え方でよいのでしょうか。

窓岩　そうですね。ほとんどの場合は、凝固系が活性化されると同時に、生体防御として血栓を溶かす仕組み、すなわち線溶系が活性化されます。この仕組みがあるからこそ、血栓が適切にコントロールされていると考えられます。ところが、ある種の病態、特に感染症や「重症」敗血症では、凝固系は同じように活性化されるのですが、線溶系が強く抑制される病態が引き起こされます。そうすると、いつまでも血栓が溶解されずにとどまることとなり、虚血性の臓器障害が起こってきます。このことはたいへんに重要で、臨床的にもDダイマーもしくはFDPを使って血栓症の評価をする方法のみでは、血栓の量や血栓の病態というものを把握することができないことになります。この場合には、可溶性フィブリンモノマーなど凝固系の分子マーカーを測定する必要があります。

池脇　血栓あるいはそれによる塞栓症の診断で汎用されるDダイマーに関して、今回、やや違う角度でDダイマーの測定の意義を質問されています。

まず１番目の質問が、心房細動や内頸動脈プラークが検出された患者さんでの血栓形成の予知を目的として、Dダイマーを測定する意義があるのかどうか。これはどうなのでしょうか。

窓岩　これは非常に難しいところがあると思うのですが、日本循環器学会など、いろいろな診療指針などを見ても、Dダイマーが血栓症の発症を予知するためのマーカーとして、有用性が高いとは述べられていません。

一方、高いエビデンスがありませんが、国外の文献などを見てみますと、

DOAC、すなわち直接型経口抗凝固薬とワルファリンなどのビタミンK阻害薬との比較をした臨床研究のサブ解析において、心房細動を持つ患者さんの中でDダイマーの多寡でその後の血栓症の頻度に差があることが明らかにされてきました。したがいまして、このようなエビデンスが蓄積されれば、国内でもガイドラインに新たに追加される可能性があると思います。これまでのところ、日常臨床においてDダイマーを定期的に測定する意義はあまり高くはないと思います。

池脇　２番目の質問は、症状のない下肢の表在性の静脈瘤のみでも異常値となるのかということで、この質問の意味は、いわゆる静脈瘤が直接的にDダイマー高値と関係するのかという意味合いのように思いますが、どうでしょうか。

窓岩　多くの場合は静脈弁の機能異常によって下肢の静脈瘤ができるわけですけれども、深部静脈血栓症（DVT）では血栓により閉塞した深部静脈の側副血行路として、表在静脈が発達し、静脈瘤に進展していくことがあります。そういう場合は、静脈瘤を症状としてとらえると同時に、Dダイマーを測定することに意味があると考えられます。質問のように症状が全くない場合は、Dダイマーの変動はほとんど生じないものと考えてよいのではないかと思います。

池脇　１番目の質問とも若干関連するかもしれませんが、先生が冒頭でおっしゃったように、Dダイマーというのは凝固があって、それに対する線溶でできたものということになれば、血栓が条件だとすると、あまり静脈瘤だけで血栓ができるというエビデンスはないように思うのですけれども。

窓岩　そのとおりだと思います。

池脇　３番目は、Dダイマーの値の大小によって血栓の大きさ、あるいは考えるべき疾患を推測することは可能かということですが、Dダイマーと血栓の大きさは相関するのでしょうか。

窓岩　先ほど申しましたように、線溶系が抑制されるような病態がなければ、おおよそ血栓のサイズに依存するかたちでDダイマーに多寡が生じると考えてもよいと思います。例えば肺塞栓症で肺動脈に存在する血栓塊が広範囲であるとか、DICなどのように個々の血栓サイズが小さくても、全身性に血栓が生じるような場合には、Dダイマーが高値となります。

池脇　Dダイマーの値が10、20μg/mLを超える症例で血管エコーを行うと、DVTがある可能性が高いという印象がありました。確かに血栓の量とある程度相関するということですが、Dダイマーの値で考えるべき疾患があるのでしょうか。

窓岩　Dダイマーを血栓とその溶解を捉えるマーカーであると考えると、

Dダイマーの値が例えば２桁、すなわち10とか20μg/mLは、静脈血栓塞栓症でよくみられる測定値だと思います。臨床的に重要なことは、それ以上となるような場合は、DVTや肺動脈血栓塞栓症以外に、DICなどで多くみられることがあります。

これらの病態の鑑別や、あるいは両方の合併というものを考えないといけないと思います。

池脇　血栓ができる静脈がマクロかミクロか、そういう違いがあるのでしょうか。

窓岩　おっしゃるとおりです。画像診断でみられるような静脈血栓塞栓症の血栓塊よりも、血管の非常に小さな部位、すなわち全身の微小血管でできる血栓というのは、その総量が圧倒的に多いと考えられます。このような場合はDダイマーが高くなると考えてよいと思います。

池脇　最後の質問は、採血の手技によって高値になることはあるのでしょうか。すなわち、採血の手技、あるいはその後の検体の保存も含めて、Dダイマーの値がそれによって修飾されることがあるのかということですが、どうでしょう。

窓岩　これは日常臨床において非常に大事なことです。採血に非常に時間をかけたり、採血された検体を適切に処理しない場合、すなわち採血した試験管の撹拌を十分しないとか、規定された採血量を守らなかった場合では、注射器や試験管の中で凝固反応が起こってしまうことがあります。そうすると、生じたフィブリンを起点として線溶系が活性化されて、かなり短い時間でフィブリン分解が生じ、Dダイマーとして検出されることがあります。

池脇　試験管の中でのDダイマー生成は短時間でも起こりうるのですか。

窓岩　そうですね。日常臨床では、病態では十数時間から数日でピークとなることが多いのですが、試験管の中ではある種の条件がそろうと短時間でも起こってくると思われます。

池脇　Dダイマーは、標準化といったらいいのでしょうか、そういう点ではどうなのでしょうか。

窓岩　これは我々も非常に悩んでいるところです。日本血栓止血学会などにおいても標準化やハーモナイゼーションに取り組んでいますが、Dダイマーを測定する場合にはDダイマーを特異的に認識する様々なモノクローナル抗体を使った抗原抗体反応系を利用して測定する。血栓症をもつ患者さんの体の中では、フィブリンが線溶系の主役であるプラスミンによって分解されるわけですが、分解されたものは、その大きさが実に様々です。したがって、分解されたもののうち、どれを抗体でとらえるかによって測定系の性能が左右されてしまいます。各試薬メーカーの作成するDダイマー測定系間では必

ずしも測定結果が一致しないという問題を抱えているのが現状です。

池脇　メーカーごとに使っているモノクローナル抗体が違うからなのでしょうか。

窓岩　そのとおりです。

池脇　これを統一化する、標準化するのは難しそうですね。

窓岩　はい。どういうかたちで標準物質を作成して数字に換算していくかとともに、患者さんがもつ様々な病態をも考慮する必要があります。つまり、線溶系が過剰に活性化された患者さんであるとか、線溶系と凝固系のバランスが取れた患者さんなどがいらっしゃるわけです。その中に存在するDダイマーの分子は数も大きさも様々ですので、現在の方法では標準化のハードルが高いと考えてよいと思います。

池脇　ありがとうございました。

LDLコレステロール高値患者の食事指導

日本女子大学家政学部食物学科教授
丸　山　千寿子
（聞き手　池脇克則）

LDLコレステロール高値の患者さんをよく診ますが、食事指導として肉や油を摂り過ぎないことを指導しても下がりません。どのように食事指導をしたらよいのかご教示ください。

＜群馬県開業医＞

池脇　脂質異常症の中で、高LDL血症に対しての食事指導の質問をいただきました。指導をしているけれども、なかなかうまくいかない。私自身も脂質異常症の患者さんを診てはいるのですけれども、食事療法については、「ちょっと気をつけてね」ぐらいの指導で、もう少しきちんとやらないといけないなと思っています。

早速ですけれども、LDLが高い場合の食事療法、これはどういうことになるのでしょうか。

丸山　先生方から、「食事療法はとても難しいよ」とか、「言ってはみるけど、どうせできない」ということをよくいわれます。私たちにとっても確かに難渋する患者さんが大勢いらっしゃるのですが、まずその患者さんが太っているか、太っていないかが、かなり重要なポイントになると思うのです。もし太り過ぎていて体に脂肪がたまっている方の場合には、とりあえずインスリン抵抗性（高インスリン血症）を抑制することが大事です。これにより、血中コレステロールが下がってきますので、まずは「体重を減らす」ということを一番にしていただくのがよいと思います。

池脇　太り過ぎの場合、食べ過ぎがあるでしょうから、食事の摂取量を是正して、可能でしたら運動をすることで、まずは体重を減らす。それだけでもLDLに関してはいいのですね。

丸山　確実に下がる方もいらっしゃいます。だいたい２～３㎏下げていただければ十分だと思います。

池脇　２～３㎏でしたら、そんなにたいへんな数字ではないですね。

丸山　ちょっと頑張ったらできるという範囲だと思います。

池脇　そうすると、食事の内容よりも、まずその方に肥満があるかどうか。肥満があれば、今の指導をまず行う、逆にそう肥満がない方でLDLが高い場合の食事療法はどうでしょうか。

丸山　一番注意していただきたいのは、飽和脂肪酸を摂り過ぎないことだと思うのです。飽和脂肪酸の摂取を減らすとLDLコレステロールが下がるというエビデンスが世界中で非常に多く報告されています。

池脇　患者さんに飽和脂肪酸を減らしましょうというと、飽和脂肪酸とは何か、という話になりそうですけれども、どうでしょうか。

丸山　まずわかりやすい、目に見える脂と考えたら、バター、ラード。すき焼きを食べるときに、先にラードで鍋に脂を引くのをやめる、そんなところから始めます。また肉の脂身、鶏肉の皮を避ける、減らすことから行っていただくのがよいと思います。

池脇　確かにそれを好んで食べる方の場合には、そこを減らすだけでもだいぶ違いますか。

丸山　だいぶ違います。例えば、朝ごはんに毎日ベーコンを少しだけれども食べている方がいらっしゃったとすると、ベーコンをやめていただくだけでも相当違います。

池脇　何かを減らすというと何かを逆に増やす必要もありますね。飽和脂肪酸を減らしたら、その分、どういったものを摂るとよいのでしょう。

丸山　まず肉の脂身から減らすのが一番都合がいいと思うので、肉の脂身を減らしたら、その代わりに食べるメインディッシュが欲しくなります。メインディッシュの代わりになるのは魚か大豆になると思いますので、まず主菜のお皿を選ぶ際に肉を魚か大豆に替えていくのが一つのやり方と思います。

池脇　魚の種類にもよりますが、いわゆる動脈硬化に効果があるといわれているω３の脂肪酸もふんだんに含まれているし、それを多めに摂るというのもいいですね。

丸山　よいと思います。

池脇　確かに大豆蛋白は以前からLDLコレステロールを下げるといわれています。やはり、それだけの効果はあるわけですね。

丸山　あると思います。大豆製品の種類に注目すると、豆をそのまま食べる場合もあれば、日本人は全国的に豆腐をよく食べています。それから、納豆があります。この３つの中では、納豆が最もコレステロールを下げるのではないかと考えられています。

池脇　好きな方でしたら摂るようにすればいいのですね。

丸山　料理の手間がいらないので、

楽ですよね。

池脇　脂肪酸の種類を変えるところから来ましたけれども、それ以外はどういう指導があるのでしょうか。

丸山　今の脂肪酸の種類のところで、メインディッシュ、主菜の話をしましたけれども、今度は目に見える脂の部分です。最初にバターとかラードとか申し上げましたが、その代わりにいわゆる植物油を使っていただくのがよいと思います。近頃は植物油の中でも、オリーブオイルがとてもおしゃれで、おいしいといって、よく使う方がいらっしゃいます。しかし、どちらかというと普通のサラダオイルのようなもので十分ですし、むしろこちらのほうがコレステロールを下げます。食べ過ぎず、少しだけ植物油を召し上がる習慣をつけていただくとよいと思います。

池脇　私は食事指導のときには必ず繊維をたくさん摂るように、と指示を出すのです。これもコレステロールを下げる効果はあると思うのですが、具体的にどうやって患者さんに指導されるのでしょう。

丸山　食物繊維には水溶性の食物繊維と不溶性の食物繊維、水に溶けるものと溶けないものがあって、特にコレステロールを下げるのは水溶性の食物繊維といわれています。代表的なものは未精製穀類、特に麦飯などに非常に多く含まれます。ですから、白いごはんを召し上がっている方は麦飯にしていただくのが効果的だと思います。それで食物繊維はかなり摂れます。

池脇　私は食物繊維で終わってしまうのですけれども、先生のようにごはんの種類まで具体的に指示されると、患者さんも「じゃあ食べてみようか」ということになりますね。

丸山　そうですね。ただ、女性は麦飯とか、あるいはいろいろなお米を混ぜたもの、いわゆる雑穀が混ざったものが売られていて、これを便利に使うのですが、男性はどうも白いごはんが好きなようで、「炊きたての白いごはんは僕のキャンバスだ」とまでおっしゃる。

池脇　譲らない方もいらっしゃる。

丸山　そういう方は、麦飯はストレスになるかもしれないですね。それなら、海藻やキノコやコンニャク、これはいくら食べてもほとんどカロリーがないので、こういったものをたくさん取り入れていただくのも大事なことかと思います。

池脇　いわゆる日本食のいい食材を見直して食べる、ということですね。

丸山　そうです。とてもよい文化を私たちは受け継いできているので、これを普通に食べていくことが大事だと思います。

池脇　これまでコレステロールの摂取量を抑えましょうと、ずっと患者さんへの指示書に書いてきたのですが、先生はもちろんご存じだと思いますが、

数年前にアメリカと日本の厚生労働省が、摂取量の上限を撤廃することがあって、食べてもいいのではないかという流れになったように思うのですけれども、やはりLDLコレステロールが高い人の場合はコレステロールの摂取制限は必要ですよね。

丸山　たいへん難しい問題だと思いますが、遺伝素因などによって、消化管でのコレステロールの吸収のされ方が違うということがわかっています。個人差はあるでしょうが、血中コレステロール値がすごく高くて、下げなければいけない方は、やはり制限をするのが得策だと思います。

また、コレステロールを制限するときに、卵だけが悪者にされますが、肉にも魚にもコレステロールは含まれます。まんべんなくいろいろなものを召し上がっていただくためにも、卵にこだわらないで、肉もお魚も控えめに召し上がっていただくことでコレステロール値を抑えるということも一つのやり方だと思います。

池脇　肉を抑えて魚を食べなさい。でも、魚にもちょっとコレステロールが入っています。これは魚の身のところではなくて、違うところに入っているのでしょうか。

丸山　内臓に含まれますし、動物ですからコレステロールが身の構成に必要です。ですから、肉も魚もほぼ同じぐらいの量のコレステロールを含むと思っていただいて構わないと思います。ただし、一緒に含まれている脂が違うので、その脂との関係から分が悪いのが肉だということになるのです。卵もバターを使ったスクランブルエッグとかオムレツという食べ方にすると、もしかしたらコレステロールが上がりやすくなるかもしれません。

池脇　臨床実地の先生が食事指導をして、それでうまくいかないときは専門の栄養士の方にということになりますが、今そういった臨床実地の方の食事のサポートというのはあるのでしょうか。

丸山　大きな病院には必ず管理栄養士がいて、栄養指導ができるようになっています。保健所にも栄養士がいます。あるいは地域で連携して栄養士を雇用するという試みもなされているようですので、専門家を利用していただけたらと思います。

池脇　どうもありがとうございました。

飲酒とγGTP

慶應義塾大学看護医療学部教授
加　藤　眞　三
（聞き手　池田志李）

飲酒によりγGTPが上昇することがありますが、その機序ならびにγGTP上昇により患者さんにどのような悪影響をもたらすのかご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池田　加藤先生、γGTPの上昇について、特に飲酒によってなぜγGTPが上昇するのかという質問ですが、これはどういった機序なのでしょうか。

加藤　飲酒によって血液中のγGTPが上がるとき、それに先立って肝臓の中でミクロソームという薬物代謝酵素が働くところでγGTPが上がってくるのです。肝障害が少し進んでくると、肝細胞の膜が壊れて、血液中にγGTPがたくさん出てくる。そういう２段階の機序で、お酒を飲むときにγGTPが上がってくると考えられています。

池田　ミクロソームの代謝が異常になるというのは、動物実験等で確かめられているのでしょうか。

加藤　はい。例えば抗てんかん薬で、フェノバルビタールなどをラットに投与すると、肝臓中のミクロソームだけは高くなるけれども、血液中のγGTPは高くない。次に、そこに肝障害を起こすと、血液中のγGTPが上がってくる。そういった状況を再現しています。

池田　それは非常にわかりやすいですね。γGTPが出てくるということは、肝細胞がかなりやられている一つの証拠でもあるのですね。

加藤　そういうことです。

池田　そういう意味では、AST、ALTが上がっていなくても、危険な状態であるというサインなのですね。

加藤　はい。

池田　もう一つの質問は、γGTPが上昇しているけれども、悪影響はあるのかという質問ですけれども、最近ではどう考えられているのでしょうか。

加藤　まず、γGTPがお酒で上がった場合を考えると、実はγGTPが飲酒

によって上がる人と上がらない人がいます。これは何合飲んでいるからどれぐらい高いとは言えなくて、例えば１日に３合飲んでいてもγGTPはほとんど上がらない人もいるし、あるいは２合ぐらいでγGTPが200ぐらい上がってしまう人もいる。そういった意味では、γGTPがどの数値以上だと危ないとか、どの数値以下だと安心というのはなかなか言えないのです。

ただし、飲酒していた人が、お酒をやめたときに、γGTPは飲酒の減量をかなり反映してくれることは証明されています。ですから、お酒を飲んだときの上がり具合はかなり個人差があるのですが、お酒を減らしたり、やめた後に減ってくる度合いはγGTPでかなりフォローできることがわかっていますので、お酒を飲み過ぎの人であれば、γGTPを見ながら、この程度に抑えておけばいい、そういったところを見つけていくことになります。

池田　バイオマーカーのような感じですね。

加藤　そうですね。

池田　先生と患者さんが相談されて、断酒や節酒という話になっても、実際にこの値ではどうなのだろうという話になるのですね。

加藤　そうですね。ですから、一概にγGTPを50とか100を目標にするとはなかなか言えなくて、その人の飲酒量との兼ね合いを考えながら、ではこの辺にあなたのγGTPを持っていきましょうといったかたちで指導しています。

池田　なかなかおもしろい指導の仕方になるのですね。患者さんもいきなり「やめなきゃだめだ」といわれても、なかなか難しいところもあるでしょうし、駆け引きといいますか、そういうところですね。

お酒もそうですけれども、γGTPが上がっているというのは肝臓に負担がかかっていると思うのですが、将来的にどうなっていくのでしょうか。もちろん、肝臓が悪くて、肝硬変などになっていくのはわかるのですが、その他の臓器に影響はあるのでしょうか。

加藤　γGTPが上がっていることがどこに影響するのかについて、あまり考えなくていいかと思います。ただし、それが本当に飲酒だけかをきちんと見ておく必要があります。例えばそこに新たな肝臓がんが出てきたためにγGTPが上がったりすることや、膵臓や胆管系に何かが起きていることもあります。そういった意味ではその都度γGTPが高くなっている原因がほかにはないかを考えながら見ていくことになります。

池田　逆にいいますと、お酒以外でγGTPが上昇する状態や薬物にはどのようなものがあるのでしょうか。

加藤　お酒以外でいいますと、先ほどの抗てんかん薬や抗不安薬、抗菌薬

などの薬物、胆石や胆道系の狭窄、肝臓の中に腫瘍あるいは膿疱などが急に大きくなるなど、そして膵臓にも気をつけます。それ以外に最近はいわゆるメタボリックシンドロームのような状況のときに、γGTPが上がってくるといったことがあちこちで言われてきました。糖尿病や高血圧、あるいは心臓病とγGTPの関係も随分言われています。

池田　γGTPそのものではなくて、その背景にあるような状態がメタボリックシンドローム、あるいは脳血管、心血管、それからがんや糖尿病とも関係があるということですね。

加藤　はい。

池田　もう一つ、脂肪肝でも上がるのでしょうか。

加藤　脂肪肝でもちろんγGTPは上がってきます。脂肪肝は大きく分けてアルコール性と非アルコール性になりますが、非アルコール性は、私はよくメタボリックシンドロームが肝臓に現れたのがNAFLDだといっています。非アルコール性の脂肪肝はメタボリックシンドロームの現れであると解釈すればよいかと思っています。

池田　メタボリックシンドロームの場合は、γGTPも上がりうるという話になりますね。

加藤　そうですね。

池田　いろいろな疾患が隠れているということで、γGTPが高い人を先生が診られる場合、どのように検査を進めていかれるのでしょうか。

加藤　そういった人には、血圧のチェックや、あるいは動脈の分厚さを測ったりしながら動脈硬化が起きていないかどうか、そういったことを気にすることが必要かと思っています。

ここで興味深いのは、メタボリックシンドロームは最終的に心疾患や脳疾患で亡くなりますが、実は適量のアルコールはむしろ心疾患や脳血管疾患を抑制するというデータもあることです。アルコールにして20g/日、または30g/日程度までであればむしろメタボリックシンドロームにとってもよいとか、あるいは糖尿病に関しても適量の飲酒であれば発症を抑制する、そういったデータもあるのです。そういった意味では、飲酒の指導では「全くやめなさい」というだけではなく、メタボリックシンドロームの人には運動や食事指導をうまくして体重を減らしながら、適量の飲酒に持っていく。それが一番望ましい方法ではないかと考えています。

池田　それで先ほどのγGTPの値を見つつ、いい落としどころに持っていくのですね。

加藤　もう一つは、患者さん自身のモチベーションですね。患者さん自身に、医師など人からいわれてやるより、自分はここに持っていこうという意思を持たせる。そういった面接技法も必要かと考えて、指導を行っています。

池田　検査でいろいろなものが見つかれば、それでいいと思うのですけれども、中にはγGTPは高いのだけれども、検査されて、特に引っかからないような方も多分いらっしゃると思うのです。こういった方はどのようなスケジュールでフォローアップするのでしょうか。

加藤　γGTPが今回初めて高くなったという人の場合は、ちょっと慎重に見たいと考えています。ですから、２カ月とか３カ月後にもう一回再検してみて、それに動きがないかどうか。そういったことを見ますが、身体検査で毎年γGTPはある程度の高さで安定している人であれば、１年ごとのチェックで十分ではないかと考えます。

池田　いわゆる正常値は正常値であって、それを逸脱する方は必ずいらっしゃるわけですね。

加藤　そうですね。基準値というのは95％の範囲で決められますから、全く健康に問題がない人でも、５％はそれよりちょっと上にずれていることがあります。

それともう一つ難しいのは、脂肪肝の場合はあまりクリアに境界線が引けないということがありまして、AST、ALT、γGTPが30や40でも脂肪肝がある人がいる。基準値の中でも、ある程度高値の人は心疾患とか脳疾患の予後に影響することがいわれてきています。ですから、基準値内だから安全ということでもないのです。

池田　それはまた難しいですね。

加藤　そうなのです。

池田　逆に言いますと、γGTPが正常であっても脂肪肝の可能性はあると思って見ていかなければいけないのですね。

加藤　そうですね。太った人とか、あまり運動をしていない人であれば、食事を注意したり、あるいは運動を指導したり、そういったことで体重を減らすことが一番大事かと考えています。

池田　確かにBMIが高いという方でも、検査値が何も異常がないという人がいらっしゃいますね。そういう場合は、超音波などを使って脂肪肝を見るのですね。

加藤　そうです。今、全国の人間ドックの調査では、だいたい成人男性は1/3が脂肪肝と報告されています。とても高い比率なのです。それは超音波で引っかかった脂肪肝で、AST、ALTが高いのはもう少し低めです。つまり、AST、ALTが基準値内であっても、超音波で脂肪肝が見つかる人がけっこういるということです。

池田　そういう目で見ますと、この値だけに頼っていてもだめだということですね。

加藤　そうなのです。

池田　もう一つの質問は、γGTPを下げる必要があるのかという質問なのですけれども、もちろんお酒に原因が

あるのでしたら断酒とか、あるいは脂肪肝があれば運動や食事療法だと思うのですけれども、薬物的に抑える必要はあるのでしょうか。

加藤　薬物でといいますと、おそらくウルソという薬を使えばγGTPは確実に下がってくることが多いです。ただし、それで下げても、ある時点でやめれば、また元に戻ってしまうことから、私自身は軽度のγGTP高値であればあまり経口薬は使わないで、むしろ生活指導を主体に考えて、それでどこまで下がるか、そういったかたちで診ることが多いです。

池田　そういう意味では、原因を見つけて、それに対処するのが一番ということですね。

加藤　そうですね。

池田　薬は２番目ということですね。

加藤　はい。ただし、薬をのむことがどうしても好きな患者さんもいますし、もう一つは、薬を出していると次の外来に来るけれども、薬を出してないと来ない患者さんもいます。そういった意味では今度外来にどのくらいの確率で来られる人か、そういったことも見ながら、薬を出して「薬はきちんとのまなければだめだよ」と指導することもあります。

池田　γGTPの検査値も、薬も含めて、なるべくリピートさせることですね。

加藤　そうです。リピートが一番大事かと考えています。

池田　どうもありがとうございました。

月経周期と動悸

東京女子医科大学循環器内科講師
佐　藤　加代子
（聞き手　池脇克則）

40代女性です。生理の10日ほど前から狭心痛と思われる発作が頻発するようになり、頻脈傾向（90/分前後）あるいは散発的にみられる心室性期外収縮に起因すると思われる「動悸」を訴えるようになります。生理が訪れると、それらの症状が半分以下に軽減します。動悸に関してはメインテート1.25㎎の内服、狭心痛様の症状にはフランドルテープ20㎎の貼付で一定の改善が得られます。ストレスの増大のためか、症状が増悪傾向にあり、治療に苦慮しています。循環器科にも随時コンサルテーションをしていますが、抜本的な解決に至っていません。狭心痛、頻脈および散発的にみられる心室性期外収縮の治療、そして、生理周期に関連して症状が増悪するということに関してご教示ください。

＜北海道開業医＞

池脇　40代の女性で、生理の時期に合わせて狭心症のような症状や動悸が起こり、生理が始まると楽になるということです。私などはこういう症状があると、更年期障害と一緒とはいいませんけれども、不定愁訴としてしまいがちな症状です。よく考えますと、女性ホルモン、卵胞ホルモン、黄体ホルモンというのは心臓を含めた循環器にもいろいろな影響を与えているのでしょうか。

佐藤　そのとおりだと思います。女性の性周期に応じて、エストロゲンが非常に低い月経期では、心室性期外収縮や上室性頻拍症、特発性心室頻拍症などが多いことが知られています。

池脇　それはいわゆるエストロゲンと不整脈、少なくとも女性ホルモンとそういった不整脈との関係は以前から知られていることなのですね。

佐藤　そうですね。エストロゲンにはQTを延長させる効果があり、女性では一般的に男性よりQT延長が知られています。ただ、プロゲステロンは

逆にQT時間短縮効果があり、実際の月経期の不整脈発現に関しては、その比が重要であることが知られています。

池脇　そういう意味では、生理が始まる前はエストロゲンが優位で、生理が始まるとプロゲステロンが上がってくるという点では、その比はめまぐるしく変わっているのですか。

佐藤　そうです。この方の場合ですと、一つの可能性としては心房性や心室性期外収縮に起因すると思われる動悸の可能性があります。月経の症状が増悪するときに併せてホルターなどを行うことが鑑別診断の一つと考えられます。

池脇　質問では40代ということですから、まだ生理はおそらくある患者さんですが、もうすぐ更年期障害になる手前の患者さんで気になるのは、先生がお話しになられた不整脈、それと同時に狭心痛と思われる発作、いわゆる心筋虚血も生理の時期に多いこともありうるのでしょうか。

佐藤　見逃されがちな循環器の病気の一つで、微小血管狭心症というものがあります。これは通常の冠動脈よりも細い100μm以下の微小血管の収縮亢進や拡張反応不全による不均一な血管拡張に伴う凍結現象が起こることによります。胸痛、しかも普通の狭心症の胸痛とは異なる判断の難しさがあります。一番発症年齢が多いのが更年期前後で、30代半ばぐらいから60代半ば、特に40～50代の女性に多いとされています。

池脇　今いわれた100μm以下の微小血管の拡張不全というと、冠攣縮性狭心症に似ているような印象を受けましたが。

佐藤　実際に微小血管が収縮することにより、不定愁訴に近いような、消化器症状であったり、あごが痛い、肩甲骨が痛い、後頭部が痛いなどの多彩な症状を呈することがあります。また症状は精神的なストレス、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、メタボリックシンドローム、喫煙などでも誘発されます。

池脇　心臓由来ではない胸痛の場合は、おそらくフランドルテープを貼ってもよくならない。あるいは逆に悪くなると思うのですが、一定の改善が得られるとなると、血管拡張作用が微小血管狭心症に対して効果を示していると考えてもよいですか。

佐藤　微小血管狭心症の場合には、普通の狭心症の特効薬である硝酸剤、発作時のニトロペンなどが効く方は50％以下だといわれています。むしろジルチアゼム（ヘルベッサー）が奏効するといわれています。症状の重い方の場合には、心臓カテーテル検査で、攣縮を誘発させるアセチルコリンやエルゴノビン負荷を行い、カテーテル検査中に症状と心電図変化が出現しても造影上、冠動脈が収縮していない。そう

いう方は微小血管狭心症が疑われ、冠静脈洞の乳酸値の亢進を認めたり、冠血流予備能の低下が知られています。

池脇　微小血管なので、通常の心臓カテーテル検査まで行うかどうかの問題もありますし、実際に予想される所見が出てくるかという問題もありますが、やはり微小血管レベルの循環不全が起こっているという意味では、大きなくくりの中では狭心症ということでよいのですね。

佐藤　そうですね。

池脇　そうすると、亜硝酸剤が５割しか効かないとなると、むしろほかの薬ということなのでしょうか。

佐藤　Ca拮抗剤の中ですと、ジルチアゼム（ヘルベッサー）が非常に効くことが知られています。微小血管狭心症は血管内皮の障害と考えられており、それで改善しない方は硝酸剤、脂質異常症があればスタチン、高血圧症ではACE阻害剤の追加を考慮し、メタボリック症候群などでは運動・食事療法、適度な飲酒と禁煙指導、また精神的なサポートや、話をよく聞いて差し上げることも非常に重要だと思います。

池脇　質問の女性の場合、フランドルテープがある程度の効果があるけれども、先生が言われたように、ジルチアゼム（ヘルベッサー）を試してみることで、むしろ治療的な診断を考えてもよいですか。

佐藤　そうですね。あとは、もし動悸のときに不整脈が原因ではなかったとすると、メインテートはβブロッカーですから、微小血管狭心症とすればよくないかもしれません。

池脇　あるいは、動悸が心室性期外収縮による動悸なのかどうかわかりませんが、狭心症と一元的に考えるよりも、別々のほうがよいのですか。

佐藤　冠攣縮性狭心症の発作のときに期外収縮が増えている可能性もありますし、期外収縮が出ているときに胸痛と感じる方もいますので、ホルター心電図をして確かめることや、携帯型心電図でご自分で確認していただき、受診時に結果を持参していただくことも有効かと思います。

池脇　すごく苦労されているような質問ですので、ホルターもされていると思いますが、もし再度するのであれば、自覚症状が出やすい生理が始まる前ぐらいを狙うことになりますか。

佐藤　狭心症や上室性頻拍の起こりやすい月経期から卵胞早期や、誘因が明らかであればその時に合わせ、ホルターや運動負荷試験を行うとよいと思います。また、微小循環の評価として外来でできるEndo-PATによる血管内皮機能（RHI）検査をやることも１つの手立てかと思います。症状のコントロールに難渋していて、入退院を繰り返す方もいるので、患者さんも、担当される先生も、微小循環狭心症の可能性もあるという視点から診ていただく

ことも大事かと思います。

池脇　質問の症例は確かに生理周期に関連して症状が出たり、おさまったりするということですが、ストレスも関係しているということでした。ストレスがさらにそういった症状を増悪させることもあるのでしょうか。

佐藤　もちろんです。

池脇　そうすると、こういった症例に関しては、不定愁訴と片付けずに、微小循環も含めた狭心症あるいは不整脈も念頭に、きちんとした診断と治療が必要ということですね。

佐藤　そうですね。

池脇　ちなみに、この方は40代ですから、あと10年近く経つと更年期になり、女性ホルモンの分泌が恒常的に枯渇すると症状はむしろおさまってくるのでしょうか。変わらないのでしょうか。

佐藤　60代半ばぐらいまではホルモンが不安定なため、微小循環狭心症は動脈硬化に起因する狭心症よりは早い時期に出てきます。ただ、予後は一般の狭心症（動脈硬化性）と違い、心筋梗塞や脳卒中になることは少ないことが知られています。

池脇　そうはいっても、まあ心臓ではないでしょうと門前払いされ、自分で悩むという方も多いでしょうから、そういう点では心臓のことに関してはきちんと診ていくことが必要ですね。

佐藤　そのとおりだと思います。

池脇　ありがとうございました。

卵巣のう腫と腫瘍マーカー

杏林大学産科婦人科学教授
小　林　陽　一
（聞き手　山内俊一）

女性の腹部エコーをする折、卵巣のう腫を認めることがあります。壁の一部肥厚、不整形等、悪性とも思われる所見が一部に認められる場合、血液検査での腫瘍マーカー（CA19-９、CA125、CEA等）で100％悪性の判定ができるものでしょうか。ご教示ください。

＜福岡県開業医＞

山内　小林先生、まず、卵巣のう腫、良性と悪性の鑑別のところから教えていただきたいのですが。

小林　鑑別は形態学的なものが一番確実だと思います。具体的にいいますと、超音波です。超音波は簡単にすぐできますし、しかも超音波の所見を見ると、だいたい悪性か良性かがわかることが多いですから、まずそれを行って、補助的な診断として腫瘍マーカーを行う。あるいは、はっきり腫瘍としてののう腫があるのであれば、MRI等の検査を行うという手順になると思います。

山内　良性と悪性、これはかなりはっきり分かれたものなのでしょうか。それとも、ほかの臓器で時々ありますけれども、良性が悪性化するといった種類のものなのでしょうか。

小林　基本的には良性と悪性は、はっきり分かれるものですけれども、卵巣のう腫の種類によっては、がん化することが知られているものが幾つかあります。

山内　有名なものとしてはどのようなものがありますか。

小林　有名なものには、いわゆる子宮内膜症性のう胞、チョコレートのう腫といわれるものが、一部がん化することが知られていますし、あと成熟のう胞性奇形腫、若い女性に一番多いタイプの良性の卵巣のう腫ですけれども、これも例えば年齢が50歳を超えてくると、がん化することが知られています。

山内　言葉上の話ですが、卵巣のう胞と卵巣のう腫、これはイコールと考えてよいのでしょうか。

小林　基本的にはイコールと考えてよいと思いますが、これは個人の解釈になってしまうかもしれませんが、のう胞というのは卵巣に水がたまって腫れている状態、のう腫というのは腫瘍ということです。ですから、機能的な、一時的な卵巣のう胞は、のう胞になると思います。

山内　ほぼ良性と考えてよいのですね。

小林　そうです。

山内　そこでまた戻りますが、先ほどファーストチョイスはエコーと考えてよいということでしたが、具体的な悪性を示唆する所見はどのようなものでしょうか。

小林　悪性を示唆する所見は、基本的には卵巣ののう腫の中に、例えば隔壁といって壁が幾つかできたりすることがあります。その壁が一部不整形に厚くなっている、肥厚しているとか、あるいは隔壁がたくさんない場合でも、のう胞の内側に突出してくるような形、壁在結節と呼ばれていますが、それが乳頭状で非常に不整な形をしたものが飛び出てきている所見があると、悪性を疑うことになると思います。

山内　ほぼがんであろうということですね。

小林　そうですね。

山内　あと、ほかの臓器ののう腫・のう胞系でよくいわれるのはサイズです。サイズで悪性が疑われるというのはほかの臓器で多いのですが、こちらはいかがですか。

小林　卵巣のう腫の場合は大きさで、例えば大きくなればなるほどがんであるということは、基本的にはあまりないです。ただ、先ほど少し話した成熟のう胞性奇形腫の場合は、例えば年齢が50歳を超えて大きなものがあると、もうすでにがん化しているのではないかと疑いますけれども、最初に見つけたときに、大きいからがんとは、必ずしもサイズだけでは当てはまらないと考えます。

山内　かなり大きくなってきた場合は手術適応になるのでしょうね。

小林　そうですね。基本的には５～６㎝ぐらいを超えたものに関しては、所見として良性だと考えられても、一応手術を念頭に検査を進めていきます。

山内　このスクリーニング的な超音波で、かなりの情報が得られると考えてよいですか。

小林　そうですね。今、超音波の精度もだいぶ高くなっていますし、超音波でかなりの部分、良性・悪性の鑑別はつくと思います。

山内　次のステップは、確認としてはMRIとなるのでしょうか。

小林　そうですね。超音波も全断面がなかなかとらえきれない。特に腫瘍

が大きいと隅々まで見るのが難しいことがあるので、MRIを撮って、すべての断面を確認することが必要になると思います。

山内　一方では、やはり経過観察は必要なのでしょうね。

小林　一部の方はがんになっていくこともあるので、経過観察は必要だと思います。

山内　具体的にはどのぐらいの間隔で超音波を勧められるのでしょうか。

小林　特に決まったものはないのですけれども、だいたい３～４カ月、少なくとも半年に１度は経過を見ていったほうがいいと思っています。

山内　数年経って落ち着いているようだったら、少し間遠にしてもいいという感じでしょうか。

小林　そうですね。年に１回とか、少し間を空けてもよいかと思います。

山内　この質問の核心のところですけれども、腫瘍マーカーに関しては、先生はどのマーカーを推奨されますか。

小林　卵巣のがんの鑑別に関しては、CA125という腫瘍マーカーが随分前から使われていますけれども、いまだにこれをしのぐものはありません。ですから、一番当てになるのはCA125ということになると思います。

山内　CA125がベストとして、特異度、感度はいかがでしょうか。

小林　CA125は非常に卵巣がんの診断には有用なのですけれども、がんでなくても高くなる。例えば、子宮内膜症とか、あるいは月経中とか、いろいろなほかの良性疾患において高くなることがけっこうあるのです。ですから、感度、特異度ともだいたい70～80％ぐらいといわれています。

山内　今の話ですが、月経中に上がるのですか。

小林　はい。

山内　それですと特に健康診断などでは少し問題になるときがありますね。

小林　健康診断でCA125を測られる施設もありますけれども、それを行う場合には必ず月経の時期を外していただきたいと思います。

山内　そのほかに、のう胞もどきみたいなもので上がるといったこともあるのでしょうか。

小林　チョコレートのう腫、あるいは子宮内膜症などがあると高くなります。

山内　形態上、鑑別が非常に難しいもので高値になっているときは、なかなか判断が難しいこともあるのですね。

小林　そういう場合に関しては判断に迷うこともありますので、やはりMRIを撮って確認することが必要になると思います。

山内　ほかのがんの腫瘍マーカーと同様に、実際に診断に使うよりも、例えば手術などを行って下がって、また上がってこないかとか、そういった経過観察の方で非常に有用と考えてよい

でしょうか。

小林　その絶対値だけでがんの診断はできませんので。ただ、手術前に腫瘍マーカーが高い症例に関しては、術後治療後の経過観察においてその推移を見ることは非常に重要だと思います。

山内　値としてかなり高いから、これはがんに違いない、とまでは言えないのでしょうか。

小林　1,000を超えるような値が出てきた場合には極めてがんの可能性が高くなると思います。ただ、そういった極めて高値を示す場合にも、がんでないこともまれにあるので、やはり注意が必要だと思います。

山内　最後に治療がらみの話になりますが、一応、良性・悪性に分かれるといっても、大きさも重要で、最後は手術のようですが、これは非常にデリケートな問題で、摘出するかしないのか。卵巣は２個あるといっても、なかなか悩むところが多いと思うのですが、いかがでしょう。

小林　先ほども少しお話ししたように、サイズとして５～６㎝を超えるようなものに関しては、実際取ってみると、がんが混じっていることもありますので、そういった場合には手術を勧めます。そのときには超音波とかMRIとか、あるいは腫瘍マーカー、そういった検査結果を総合的に判断します。特に問題になるのは若い女性で、妊娠、出産を希望されているような方は、２つあるものを１つ取っても機能としては変わらないのですけれども、そうはいっても、妊娠には少し不利になるので、なるべく残してあげたい、そういう手術をしたいということはあります。十分その辺を検討して、まず良性に間違いないということであれば、残す手術を選択することになると思います。

山内　最近よく行われている、念のために腹腔鏡でどこか組織をかじり取るとか、そういったことはあまりされないのでしょうか。

小林　本当に診断のためだけに中をのぞいて組織を取る、非常に進行したがんなのだけれども、どうも原発巣がはっきりしないという場合には行うことはあるかもしれません。しかし基本的に、例えばのう腫の一部の生検というのはがんの場合には禁忌になっていますので、診断としてはいたしません。

山内　ありがとうございました。

尿細菌培養

順天堂大学泌尿器科准教授
和久本　芳　彰
（聞き手　山内俊一）

尿路感染症の尿細菌培養についてご教示ください。

検体として当然、抗菌薬の使用前の尿（早朝尿）が望ましいでしょうが、外来では、抗菌薬を経口あるいは点滴注射などですでに使用している患者さんを診ることがよくあります。そのような患者さんでは、細菌培養はやっても無駄でしょうか。何か他に策はありますでしょうか。

＜大分県開業医＞

山内　外来では抗菌薬をすでに使用している患者さんを診ることがありますが、そういった例での細菌培養は無駄でしょうかという質問です。これは現実問題としては非常によくある話かと思われますが、この場合は死んでしまった菌を見ることになってしまうと考えてよいでしょうか。

和久本　そうですね。結果としては陰性という回答になるかと思いますが、これが必ずしも無駄になるわけでもありません。

陰性でも症状が残っている場合もありますし、またその症状が軽くなっている、もしくは消失しているのか、かえって悪くなっているのかで治療と効果の判断は変わります。また培養検査は絶対ではありません。

いずれにしろ、抗菌薬投与の前後で尿検査を行うことが望ましいのですが、その際はできれば沈渣をみていただければと思います。ただ一般のクリニックでは、その場で結果を得ることは難しいことが多いと思いますので、定性検査に頼ることになります。症状、尿検査の結果、培養の結果を合わせて総合的に判断をしていきます。

また原因となる菌が耐性菌であったり、たまたま処方した抗菌薬に感受性がない場合には、培養検査の結果も陽性で返ってくることがありますので、抗菌薬投与後であっても尿培養は出し

ていただいてよいと考えます。

山内　一応行っても構わないということですね。

和久本　はい。

山内　普通は陰性として返ってきてしまうし、あと白血球などもわからなくなってしまうのでしょうか。

和久本　確かに抗菌薬投与後の培養検査では、症状の有無にかかわらず結果が陰性で返ってきてしまうことが多いです。また尿検査でも白血球数の程度も修飾されてしまうことが考えられます。たとえば、抗菌薬投与後の白血球数が中途半端に陽性を示した場合など、治療前はもっとひどい膿尿であったのか、もともとあまり汚れていなかったのか、治癒過程にあるのか処方の効果が不十分なのか、判断は難しくなってしまいます。

ただ培養検査の結果、処方の抗菌薬に感受性がない耐性菌とされている場合も、実際のところ使ってみると、ある程度は効いていることがけっこうあるとされています。そういったギャップがどのようにして生じているのかは、明確にはわかっていないようです。

ですから実臨床の場では、結局尿検査と患者さんの症状から、培養を取ったほうがいいのか、あるいは多分無駄かというのを、その場で判断していることがほとんどです。

山内　実際になかなか治らないということから、あわてて培養しようというケースが多いかと思われるのですが、抗菌薬を使ってしまった後、何日ぐらい置いたらよいのでしょうか。

和久本　最低３日間は置いていただいたほうがよいと思います。どうしても抗菌薬の影響が残りますので。ただ、先生がおっしゃったような、なかなか治らないケースは、その時点で培養を出していただいてもいいと思うのです。おそらく尿検査でも十分膿尿が残っていることが考えられますし。

山内　抗菌薬を使った直後の尿であれば、抗菌薬でいろいろな菌がなくなってしまうから、残った菌だけを見てしまうこともあるのですね。

和久本　あります。

山内　したがって、起炎菌がはっきりしないこともあるのでしょうか。

和久本　単純性の尿路感染でしたら、たいがい単一の細菌で起こってくるので、残っていればおそらく耐性菌である可能性が高くなります。慢性感染やその急性増悪の場合は、主となる菌のほかに、病原性を持たないような弱毒菌も併せて検出されてくることがあります。たとえば、培養の結果、３種類の菌が検出されたとして、そのうち２種が抗菌薬で淘汰されるとします。それらが占めていた敷地にひとつ残った菌がどんどん広がってきますので、これを捕まえることができる可能性があります。

山内　耐性菌の問題も出てきますね。

耐性菌だけが残ってしまっていることがあると考えてもよいですか。

和久本　複数の起因菌でということであれば、そういうことになるかと思いますが、おそらくそういう時には、耐性菌が一番強く症状を引き起こしているものと考えています。

山内　そういう意味でも行ってみてもいいかということになりますね。

和久本　そうですね。現場で実際に判断するときに、仮に患者さんの症状がどんどん軽快してきていて、（私ども泌尿器科医は必ず尿検査をしますので）尿がきれいであれば、多分尿培養は出してもだめだろう、もしくはその必要はないだろうと。で、患者さんには“もうしばらくこのまま様子を見られたらいかがですか”とお話しします。ただ、患者さんの多くはとにかく薬を欲しがるので、きちんとした説明は必要ですね。

山内　これは内科レベルではしばしばある話で、慢性化してしまうケースがあります。来院のたびごとに白血球が出ているケースがあり、しばしば抗菌薬も使ってしまいますが、こういった例に対してはどういった対応が正しいのでしょうか。

和久本　おそらく白血球が出ているという、いわゆる膿尿ですね。ただそれだけでは、泌尿器科医はあまり薬は出さないと思います。

山内　具体的に症状か何かが出て、ということでしょうか。

和久本　慢性化したものが、明らかに急性の増悪を示しているような状況の場合ですね。患者さんがたいへん辛い思いをしている、たとえばものすごい頻尿と尿意切迫で寝る間もないとか、排尿痛がひどくてたいへんというような時には抗菌薬の使用を当然考慮しますけれども、比較的軽い症状と判断される場合は極力抗菌薬は使わずに、飲水励行とともに、症状そのものに対する対症治療的な薬を使っていることが多いです。そして、このような時こそ尿培養を提出して、結果を待ってから判断したほうがいいのではないでしょうか。

山内　毎月毎月、白血球が尿の中に見られるという方の原因ですが、これにはどういうものがあるのでしょうか。

和久本　私の経験から話しますと、特に女性の場合はきちっと採尿ができていない場合が多くて、どうしても初期尿を取ってしまうことが多いですね。検査で尿が取れないと不安なのだそうですが、そうすると、最初の尿にはどうしても尿道周囲の皮膚や膣からの血球成分や細菌が混ざってしまう、いわゆるコンタミネーションですね。その場合は、尿沈渣で扁平上皮がたくさん見られたり、細菌の数と白血球の数がどう見ても不釣り合いであったりということが起きてきます。ですので、“最初から尿を取ったでしょ”という話か

ら、汚染と感染の違いを説明したうえで、中間尿を取ることが大事であるとして、“膀胱炎とは限らないですよ”という話の進め方になります。

山内　そうしますと、普通、ルーチンでは定性だけのことが多いのですが、定量も一緒にやるのが一つの方策ということでしょうか。

和久本　できたら沈渣を調べていただきたいですが、提出しても何日か後に結果が戻ってくるのではあまり意味がありません。そういうところでは私も定性検査だけで患者さんの診察をしています。

山内　それ以外に白血球が出続ける場合はどういった病態が考えられますか。

和久本　代表的なものは石だと思います。尿路結石ですね。どうしても異物反応として、上部下部尿路から出てきます。悪性腫瘍では出ないとはいいませんが、あまり見られないと思います。一方、何をどう治療してもよくならない膀胱炎症状があって、膿尿や血尿がなかなか取れないときには、間質性膀胱炎のような特殊なタイプの炎症も考えなくてはいけませんし、また膀胱上皮内癌ではよく見られる症状なので、注意が必要です。

山内　そこまでの病態でもなくて、例えば残尿があるというようなケースなどはどうなのでしょう。

和久本　残尿があると、どうしても尿が汚れてくるケースが多いのです。わざわざそこを狙って細菌が侵入していくわけではないのですが、普段であれば菌が膀胱内で増殖しても、排尿とともに洗い流されていくのです。尿が残れば排尿とともにはけ切ることが難しくなるため、慢性感染の因子のひとつとなっていきます。あとは尿中の塩類や結晶成分との関係で多少の汚れが出るものとされています。

山内　残尿でどうして白血球が尿の中に出てくるのかが、いま一つわかりにくいのですが。

和久本　残尿があることで、たとえば膀胱結石などが生じやすくなるし、入り込んだ細菌がなかなかwash outできないことから、なんとなくいつも膿尿を呈している方も多いですね。

山内　そうしますと、残尿の検査はやはり大事になってくるのですね。

和久本　そうですね。いろいろな理由で泌尿器科を初診される患者さんをはじめ、日常わりと頻繁に残尿の測定は行いますね。特に何度も膀胱炎を起こす方ですと、カギとなる検査のひとつです。

山内　非専門医でも、超音波があるようなところでは、残尿の検査が簡単にできるものなのでしょうか。

和久本　簡単です。正確な測定ではないのですけれども。もちろん正確なほうがいいのですが、それだとカテーテルによる導尿をいちいち行わなけれ

ばならないので、患者さんに負担を与えます。お腹の上から超音波で膀胱を見て、なにも映らなければ尿はほとんど出切っていることになるわけです。また膀胱が映る場合は、膀胱と思われる部分の縦・横・奥行きを測って、全部を掛け合わせて２で割ると、それがだいたいの膀胱の容積、つまり残尿量になります。

山内　いったん排尿して、超音波で見て、それで残尿の有無を見ていく。むしろ治療としては抗菌薬を使うよりも、残尿対策として有効と考えてよいでしょうか。

和久本　そうですね。長期的に見ると、残尿が処理できないと反復感染もしくは慢性化していくもとになるし、残尿量を知ることで感染予防の治療を採用することが可能になります。さらに考えるのであれば、残尿は結石の成因となるし、長期の間には神経因性膀胱とか憩室のような膀胱の変形をきたす原因にもなります。これでさらに汚れが溜まるようになっていくので、いつまでも感染から解除されなくなってしまいます。ですからCTスキャンや超音波は、二次的検査としてもよく行っています。あと、尿流測定という検査も頻繁に行っています。

山内　通常の残尿ですと、治療としてはどのようなものが考えられるのでしょうか。

和久本　残尿の程度にもよりますが、だいたいはαブロッカーを最初に使って、通り道を広げてあげるのです。膀胱自体の緊張度が弱い方、要するに収縮力が弱い方であれば、コリン作動薬を使って少し排尿圧を補助してあげると改善が得られることが多いです。

山内　病原菌を探すこと以外に、病態をしっかり見つめていくのが大事なのですね。

和久本　そうです。膀胱炎などに対する短期的な治療と、原因治療を含めた長期的な解決策との両方にわたって考えていかなければならないと思います。

山内　病原菌としては大腸菌が圧倒的に多いと考えてよいのでしょうか。

和久本　そうですね。急性の場合は全体の80％ぐらいとされています。慢性感染ですと20％ぐらいに落ちます。

山内　最近は少し耐性菌も増えてきているのですか。

和久本　そうですね。かなり増えてきています。特にキノロン剤の効かない菌が頻繁に見られるようになってきています。

山内　最後ですが、最近は介護老人保健施設のようなところから、当日、病院ではなかなか尿が出ないからと、尿を持参される場合がありますが、この場合の注意点はいかがでしょう。

和久本　難しいところですけれども、前日とかではなく、少なくとも朝取ってきたものをお持ちくださいというこ

とですね。あまり時間をおいてしまうと成分が変性してしまうし、完全に密閉した状態でお持ちいただけることにはなりませんので、時間とともに細菌などが入り込んできます。ですから、いらしたときにはすごく汚れた尿になっていることが多いです。

山内　朝一番の尿を、それも可能な限り中間尿的なものを取っていただく。

和久本　そうですね。特に高齢の方だとなかなかたいへんだと思いますが、できたら中間尿で。どうしても正確な状況が知りたいということであれば、カテーテル採尿となるので、それは病院にお越しいただいてからでいいと思います。

山内　どうもありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅲ）

次世代のがん医療提供体制に向けて

慶應義塾大学外科学教授
北　川　雄　光
（聞き手　大西　真）

大西　北川先生、次世代のがん医療提供体制に向けてという、ちょっと大きなタイトルなのですが、その辺に関してうかがいたいと思います。

先生は慶應大学病院の腫瘍センターで仕事をされていますが、センターの特徴といいますか、設立の経緯から教えていただけますか。

北川　最初に、腫瘍センターという組織をつくる前に、包括先進医療センターという組織をつくって、がん患者さんの外来化学療法を始めたのがきっかけです。当時、がん患者さんの化学療法を入院ではなくて外来でやりましょうという国全体の動きもありましたので、それに向けて、より安全な外来化学療法センターとして設立し、2009年から正式に腫瘍センターが発足しました。

大西　外来で集約的にいろいろな患者さんの化学療法を行うことから立ち上がったのですね。

北川　最初は部門として外来化学療法部門というのができたのですが、それに加えて放射線治療部門、それから内視鏡治療や低侵襲手術を行う低侵襲療法研究開発部門、リハビリテーション部門、緩和医療部門と、がん治療に関連する様々な部門を設立しそこに集約しました。

大西　普通ですと外来化学療法に特化したようなところも多いと思うのですけれども、関連分野を集約したのですね。

北川　そうです。今あるフロアでは、がん患者さんの化学療法を行う場合に治療前の口腔ケアを開始します。歯科・口腔ケアとか、あるいは術後の患者さんのリハビリテーションとか、疼痛の緩和とか、あるいはサイコオンコロジーのような心のケアをする外来が化学療法センターの中に設置してあるので、患者さんは我々の腫瘍センターにいらっしゃると、自分の悩みすべてに対応できる仕組みになっています。

大西　2009年にできてからいろいろ発展してきたと思うのですけれども、これまでの取り組みについて教えてい

ただけますか。

北川　がん患者さんにとって、疑いであってもがんと診断されると非常に心配ですよね。紹介医の先生方に「これはがんかもしれない」と説明されると、いても立ってもいられないということがあります。そこで我々、腫瘍センターではがん専門初診外来というものを設けまして、いつでもどの部位のがんでも、初診予約がすぐに入れられるような状況でお受けいたします。

我々、がん専門医はそれぞれ専門分野があるのですが、まず入り口のところではすべての腫瘍関連の疾患に対応することにしています。私自身は消化器外科医ですし、特に食道がんや胃がんが専門なのですけれども、例えば乳がんや大腸がん、肺がん、腎がんといった患者さんがいらっしゃっても、そのときにすぐに必要な検査を行うようにしています。その日のうちに主な必要な検査をしてしまう迅速性と、それから門戸を広くとって、診断がついたところですぐに専門のクラスターカンファレンス、キャンサーボードのような様々な専門家が集結した組織で治療方針を決めるようにしています。

大西　専門病院ですと予約までだいぶ待つとか、入院まで待つとかありますね。腫瘍のほうはあまり待てないですよね。

北川　患者さんからも、それから紹介医の先生からもよくうかがうのは、どの科にかかったらよいのかわからないという不安です。例えば、外科手術なのか、放射線治療なのか、内科の化学療法なのか、最初わからないので、それでは窓口を一つにして、専門家がカンファレンスで、みんなで寄り集まって診断をし、すぐに適切な治療に患者さんがたどり着けるように、というのが私どもの取り組みです。

大西　最初の入り口がちょっと別のところに行ってしまうと、時間がかかったり、方針も少しぶれたり、あとで困ることがありますよね。それが、多職種がまとまって十分検討できるようになったのですね。

北川　そういうことです。私は月曜日を担当していますが、多いときは初診の患者さんが20人以上いらっしゃって、しかもいろいろな臓器の患者さんなのです。私どもでは、初診の予約をいただいたときに、若手の医師が頑張って患者さんとやり取りをし、大まかな病歴をうかがって、必要な検査はその日に組んでおきます。いらしたその日にかなり重要な検査が済んでしまうことから、喜んでいただいています。

大西　それは素晴らしい取り組みですね。専門科が分かれてしまうと、外来がまたあっちに行ったり、こっちに行ったり、時間がかかってしまう。あと、非常に不安な方が多いと思うのですけれども、その辺の対応は初診のときはどうされているのでしょうか。

北川　まずは、がんの告知については、現在はしっかりとしますけれども、やはりステップを踏んでいかないといけない。患者さん本人のいろいろな背景をよく拝見しながら行いますので、最初は「がんの疑いがあるのですよ」というところから入って、徐々に正確な話をしていくことになります。ただし、今は紹介医の段階でしっかりと話をしていただいていることもありますので、その情報も初診の段階で前もって把握して、それを材料にしながら判断している状況です。

大西　今後の展開、課題についてうかがいたいのですけれども、がんというのは集学的治療とよくいわれますが、それは今後どのように展開すると思われますか。

北川　今、非常にいい薬も出ています。例えば従来ですと手術の適応にならなかったような患者さんも、抗がん剤、あるいは放射線治療、最近では免疫療法関係の新しい薬で、むしろ手術できるようになることもあるのです。ですから、常に一人の患者さんを初診時だけでなく、経過中に複数の専門家、多職種の専門家が診ることを大事にしています。そうしますと、例えば手術ができるようになったときの判断、それから手術のタイミング、あるいは別の抗がん剤治療に移るときのタイミング、そういったことが遅れることなく適切にできる。集学的治療の体制はより密な連携で行っていく方向です。

大西　新しい治療もできて、ますますそれが求められるのですね。

北川　そうですね。

大西　最近、個別化医療ということが非常に注目されていると思いますけれども、それは今後どのように展開されますか。

北川　まず慶應義塾大学の特徴としては、早くから低侵襲治療、内視鏡治療ですとか腹腔鏡、胸腔鏡治療などに取り組んでいます。特に乳がんで行われているセンチネルリンパ節生検というのは、がんの転移がリンパ節に起こっていればしっかりとリンパ節を郭清する、なければ縮小手術を行うという手法で、消化器がん、特に胃がんにも、すでに臨床応用しています。これは先進医療として今行っているのですが、特殊な手法を用いてリンパ節転移診断を手術中に行って、そして転移がない患者さんには、非常に小さな、胃を残す手術を施行しています。

個別化という観点からは、これからは何といってもゲノム医療の実践だと思います。これに関しては、もちろん慶應義塾大学としても体制を整備していますが、日本全体で体制をつくっていかなければいけないと思っています。私自身は、日本癌治療学会という学会の理事長を担当させていただいていますが、日本癌学会、日本臨床腫瘍学会の先生方と一緒に、日本全体でデータ

ベースをつくり、またゲノム医療のシステムを構築していって、今日本で行われている皆保険制度の中で、患者さんに利益のあるような個別化医療を推進できるような体制をつくろうとしているところです。

大西　今後、非常に重要な課題になっていますね。

北川　まだまだ欧米諸国に比べると足りない面もあるのですが、今後、いろいろな学会、いろいろな職種、あるいはもちろん厚生労働省からも指導をいただきながら、オールジャパンでいい体制をつくっていきたいと思っています。

大西　個別化予防という考え方も、今後は出てくるのでしょうか。

北川　患者さんの生活習慣を把握したり、あるいは先ほど出ましたゲノム医療で、頻度は少ないですけれども、もともと素因を持った方に発生するがんも知られています。そういうものがあらかじめわかった場合に、患者さんにきちんと説明をしながら、その患者さんに適したフォローアップというか、適切な検査体制をつくっていくと、より早期に対応できるのではないかと考えています。これは先ほどのゲノム医療の社会実装と並行して、予防も行っていかなければいけないと考えています。

大西　そのあたりは非常に重要な点ですね。将来、日本の体制整備はかなり進んでいくのでしょうか。

北川　今、国立がん研究センターを中心に、そういった医療が幾つかの施設ではすでに行われています。ただし、それをしっかり行うためには体制を支える様々な職種のサポートが必要です。例えば、遺伝カウンセラーといった方々ですね。医師とは別に、遺伝情報を患者さんに正しく伝える、特殊な技能の方がまだまだ少ないので、学会を中心に育成を行っていきたいと思います。

大西　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅲ）

ヒトがんのモデル系

慶應義塾大学消化器内科准教授
佐　藤　俊　朗
（聞き手　大西　真）

大西　佐藤先生、ヒトがんのモデル系ということで、先生の研究を中心に最新の情報をうかがえればと思います。

まず、先生の研究の背景として、大腸がんは最近だいぶ増えていると思いますけれども、その疫学的なところから教えていただけますか。

佐藤　もともと欧米に多いがんだったのですが、原因ははっきりとはわかってはいないのです。日本でも年々増加傾向にあり、現在、日本のがん死亡の第２位になっているということです。食事の欧米化がかなり関連しているのではないか、あと腸内細菌とか、そういったものも食事の欧米化とともに変わってきたので、その辺も関連しているのではないかと、今かなり興味が持たれているところだと思います。

大西　大腸がんの、がんとしての何か臨床的な特徴はありますか。

佐藤　がん自体は、早期発見が一つできると内視鏡で取ることができるので、かなり予防というか、早期検出が大事ながんです。例えば便潜血検査とか、あるいは大腸の内視鏡検査などを受けていただくことで大部分が予防できる可能性があるのですけれども、そうはいっても全員受けられているわけではないので、中には進行した状態で見つかってしまうことがあります。

大西　腸管上皮の細胞増殖能のこともかなりわかってきているのでしょうか。

佐藤　基本的には小腸、大腸の細胞は非常に増殖速度が速い。体内でも一番速い部類に属していると思います。

大西　すごい増殖速度なのですね。

佐藤　そうですね。大便のほとんどが腸内細菌の死骸と上皮細胞の死骸と考えられていて、だいたい４～５日でほとんどの上皮細胞は入れ替わってしまいますので、そのくらい新陳代謝が早い組織なのです。

大西　これまで先生がいろいろ研究をされてきた培養について、その成果をうかがいたいのですけれども、まず先生の論文でマウスのオルガノイド培養ですか、そのあたりを教えていただ

けますか。

佐藤　もともと小腸、大腸の上皮細胞というのは、体内では非常に増殖速度が速いのですが、これを培養皿で培養しようとすると非常に難しくて、2009年に私がオルガノイド培養という技術を開発するまでは、誰も基本的には長い間、培養ができなかったのです。そのように、培養ができず、研究がかなり進まないでいた時期があったのです。

大西　次に、ヒト大腸の幹細胞というのがあるのですか、そのあたりを教えていただけますか。

佐藤　先ほど培養ができないと申し上げました。ただ、体内では増えているので、なぜ培養皿の中では増えないのかを突き詰めていくと、体内では幹細胞を維持するためのいろいろな因子が仕込まれているのですが、その因子が培養皿の中に欠けていることに気づいたというか、着目したのです。必要な因子をきちんと入れればいいということで、そういったものをきちんと入れて培養したところ、体内と同じように増殖したのです。

大西　大腸腫瘍を体外で培養することもされたようですね。

佐藤　はい。私は最初から大腸がんを培養しようと思ったわけではなくて、大腸の幹細胞の培養に最初取り組んで、うまくいって、その後、正常の細胞が育つのだから、がんの細胞も育つのではないかと思って試したのです。実は大腸がんの組織をそのまま培養しても、その当時はなかなか培養が難しくて、一部のがんだけが細胞株として培養できたのですけれども、その方法を使うと、ほとんどの大腸がんの組織でも培養できることがわかってきたのです。

大西　次に治療につながることを少しうかがいたいのですが、がん幹細胞の同定と、がん幹細胞を標的とした治療ということで、遺伝子改変技術について先生はよく論文に書かれています。そのあたりを少しわかりやすく教えていただけますか。

佐藤　先ほど腸の上皮にも幹細胞があると申し上げたのですが、がんの中にもやはり幹細胞があって、そういった幹細胞がきちんと維持できないと、生体内でも、皿の中でも、ずっと維持することはできないのです。裏を返せば、そういった幹細胞さえなくなってしまえば、がんですら細胞増殖を維持できない、腫瘍の増殖を維持できないのではないかという観点から、がんの中の幹細胞をやっつけてしまうことを目的にしたのです。

ただ、本当に幹細胞だけ殺すという夢のような治療法は、いろいろ取り組んではいるのですけれども、あまりありません。とりあえず今回、我々はがんの幹細胞だけを、遺伝学的にある薬を使うと幹細胞だけ死んでしまうような遺伝子改変をして、そういったこと

をしたときにどのようになるかを調べたということです。

大西　細胞系譜解析というものですか。

佐藤　そうです。細胞系譜解析を使ったのです。これは非常に難しい技術なのですが、簡単に言えば、ある細胞の子ども、孫といった子孫の細胞を次々とマーキングをしていくことで、あるときの腫瘍の細胞の祖先がどの細胞だったかを解析する方法なのです。マークした細胞が幹細胞であればどんどん増えていくはずです。幹細胞ではないものはだんだん減ってきますので、マークした細胞が増えているかどうかということで幹細胞かどうかを調べたのです。

大西　遺伝子的なことで、LGR５遺伝子のことも触れていますが、どういう遺伝子なのでしょうか。

佐藤　正常の大腸の幹細胞でLGR５というものが幹細胞をマークすることが知られていたのですけれども、基本的には幹細胞のヒエラルキーといいますか、一番えらい、会社でいえば社長のようなマークがついている、それがLGR５になります。このヒエラルキーというのは正常のときから、だんだんがんになって悪くなっていくのですけれども、このマークはあまり変わらないと考えたのです。それで、そのマークをがんで試してみると、やはり社長に相当する幹細胞の部分がそこをマークしていたことがわかったのです。

大西　次にがん幹細胞による根治を目指した研究というのは、どれぐらい進んでいるのでしょうか。

佐藤　先ほど申し上げたように、がん幹細胞だけ殺す、LGR５でマークされた細胞だけ殺すという治療法、遺伝学的に人工的にそういう仕組みをつくったわけですが、そういうことをすると、会社の中で社長だけがいなくなるような状況をつくり出せるのです。ただ、がんの世界というのは下克上の世界で、社長がいなくなっても、副社長だったり、幹部の部下たちがすぐその席を取ってしまう。ですので、LGR５幹細胞がいなくなっても別の細胞が幹細胞になってしまう。がん幹細胞だけを殺傷するという治療はなかなか難しいことがわかってきたのです。

根治となると、部下の細胞、候補生、社長の候補になる、幹細胞になりうる細胞をあらかじめ殺したうえで、最後に幹細胞を殺すという方法を行うと、実験的なモデルではかなり効果があったと最近わかっています。

大西　将来的には創薬開発につながっていくのでしょうか。

佐藤　そうですね。そういった点で、先ほど夢の治療で、がん幹細胞みたいなものが全部いなくなって根治を目指すコンセプトが検証されつつあって、今回はそういう仕組みを、人工的な仕組みだったのですけれども、実際、副

作用があまりないようなレベルで、そういう薬が開発できたらいいと考えています。

大西　最初の臨床に戻るのですけれども、よくポリープを取りますが、遺伝子が幾つかかかわって、がんができる。ポリープを切除するのは意義があるのでしょうか。

佐藤　これは間違いなく、ポリープが時間を経ることによってだんだんがんになっていきますので、悪くなる前に芽を摘んでおくことが早期発見、早期治療という点で大事になってきます。

大西　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅲ）

分子標的治療薬の現状

国立がん研究センター中央病院副院長
藤　原　康　弘
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　まず、分子標的薬とはどのようなものなのでしょうか。

藤原　分子標的薬というのは、簡単に言えば、いろいろながんの増殖を規定するようなメカニズムがありますけれども、そのそれぞれの特異的な場所に作用して、抗がん作用を発揮する薬と思っていただいていいと思います。

齊藤　これはどのような物質なのですか。

藤原　大きく分けて、化学合成からできる小分子化合物と呼ばれるものと、それから抗体ですね。

齊藤　標的としてはどのようなものがあるのでしょうか。

藤原　これまで知られているものでいえば、だいたい６つか７つぐらいに大別できるターゲットがあります。まとめると、キナーゼ、細胞表面抗原、血管新生にかかわる因子、ニボルマブとかペムブロリズマブのような免疫チェックポイント阻害薬がターゲットにするのは免疫チェックのいろいろな経路、それからプロテオソームやヒートショックプロテイン、メチル化をはじめとするエピジェネティックスな変化、DNAの修復、こういうものがターゲットです。

齊藤　実際、臨床に入ってきたのはいつごろからなのですか。

藤原　欧米でこういう分子標的薬が最初に市場あるいは診療に導入されたのは1990年代後半、1997～1998年ぐらいからです。日本ではそれよりちょっと遅れて、2000年代前半、2001～2002年あたりから診療に導入され始めています。

齊藤　最近、急速に増えてきているのでしょうか。

藤原　過去の承認品目を見直してみると、2010年以降は急速に分子標的薬が市場に入ってきて、我々の診療にも導入されて、2011年、2012年を過ぎてから、30個以上の分子標的薬が診療に導入されています。

齊藤　日本と外国との差は何かありますか。

藤原　私どものがんセンターでは、

だいたい半年に一度ぐらい、海外で承認されていて日本で未承認の抗がん剤の集計をしているのです。そのデータを見ると、2017年３月末の時点では約50個の抗がん剤、主に分子標的薬になりますが、これがまだ国内では未承認です。欧米では使える、という状況にあります。

ただ、その薬を見てみると、いわゆる五大がんについての未承認というのはほとんど今はなくて、血液がんとか、いわゆる希少がんですね、そのあたりの薬がなかなか世界の現状にキャッチアップできていないのが実態です。

齊藤　具体的にはどのようなものがありますか。

藤原　希少がんの領域では血液がんですが、私は乳がんが専門なので、私どもの領域で今非常に遅れ感を持っているのはサイクリンディペンデントカイネース４、６を阻害する抗がん剤です。パルボサイクリブというのとリボサイクリブという２つがあるのですけれども、最初のものはアメリカでは2015年、リボサイクリブは2017年３月に承認されたばかりです。ホルモン療法が効かないような方に、ホルモン療法と一緒に使う、従来のアロマターゼ阻害薬と併用します。この薬は渇望されています。事実、私どももいろいろな治験で使っていますけれども、使いやすい薬でもあり、１年あるいは２年以内には日本の診療現場に入ってこないと困ると思っています。

齊藤　アメリカ等で承認が早いということは、何か工夫があるのですか。

藤原　海外も含めて、特に欧州、アメリカ、日本でも、いかに早くいい薬を市場に導入するかという工夫がされていて、アメリカでは2012年からbreakthrough therapy designationというのですが、この制度で、いい抗がん剤に関してはアメリカでの承認を担当するFDAが製薬企業を非常に手厚く保護して、早く薬を世に出すような手助けをする仕組みを導入しました。日本はそれに合わせて、１年ぐらい遅れましたけれども、先駆け審査制度というものをつくって、やはり製薬企業の開発を後押ししていますし、ヨーロッパでは、EMAがプライムという仕組みをつくって開発を後押ししている現状にあります。

齊藤　非常に明るい側面がある一方、ネガティブな面もなくはないということでしょうか。

藤原　分子標的薬は、当初はターゲットががんに関係するから副作用が少ないと思われている方々もいたのです。代表的な例は、ゲフィチニブ（イレッサ）です。あれは分子標的薬として注目され、有効性が高く、ミラクルだと思われたのが、実は間質性肺炎のような、非常に今まで少ない頻度だったものが頻発したことから世間の注目を集めました。それ以降、10年ぐらい、市

場にいろいろな薬が入っていますけれども、甲状腺がんのレンバチニブだと高血圧が非常に有名ですし、腎がんに使うスニチニブだと従来型の血液毒性、クリゾチニブという肺がんのALK阻害薬は従来の吐き気に加えて、物がギラギラ見えたりする視覚異常などを訴える患者さんがいます。それから、ゲフィチニブをはじめとするEGFRレセプターのタイロシンキナーゼの阻害薬は皮膚の湿疹、爪の炎症や皮膚の乾燥感など、様々な副作用も出てきています。

直近で一番有名なのはニボルマブ、ペムブロリズマブに代表される免疫チェックポイント阻害薬です。この薬は、特に下痢、大腸炎、肝障害が副作用として有名ですが、下垂体炎や重症筋無力症、副腎機能不全、劇症１型糖尿病、心筋炎、通常の抗がん剤であまり皆さんが想定されないような副作用が投与後に経験されることから、非常に我々も注意しながら使わなければいけないと、いつも肝に銘じているところです。

齊藤　高血圧とか腸炎が起こり、開業されている先生のところにいらっしゃる可能性もあるのですね。

藤原　そこが一番我々としても心配しているし、各種医療連携、病診連携を通じて注意しないといけないと思っているところです。開業医の元に、例えば重症筋無力症であったり、下垂体機能不全などで体がだるくてとか、力が入らないと飛び込まれる方もいらっしゃるでしょうし、糖尿病なども、いきなり糖尿病が出てくる方もいます。のどが渇いて、ひどくなると意識障害も出てきますので、そういう方々の病歴を取ってみて、実は分子標的薬が使用されていることがわかると、対応が非常に違ってきたりします。ぜひ開業の先生方にも分子標的薬はいろいろな副作用があることを頭の隅に置いていただければと思います。

齊藤　もう一つ注目されている面が費用ですけれども、これはいかがでしょうか。

藤原　これもすごく大きな問題で、皆さん、ニボルマブばかりに注目されていると思うのですけれども、国立がんセンターでは２年ぐらい前から、海外で承認されて日本で未承認の抗がん剤のリストをつくっています。その中で薬価、特に１カ月の薬剤費を集計しています。そうすると、この直近10年ぐらいで承認されている抗がん剤の大半は月の薬剤費が100万円以上です。半分以上の薬が月の薬剤費が300万円を超えるのです。ですから、ニボルマブ並みの抗がん剤がどんどんこれから我々の診療現場に入ってくると思っていただいてけっこうです。

齊藤　患者さん個人の負担としては、今、日本ではある程度国でカバーされて、それほど多くないということですか。

藤原　そうですね。国民皆保険制度

の中ですし、３割負担で、さらに年収に応じて高額療養費制度があるので、ご自身の負担はそれほど大きくはならないと思います。

齊藤　ただ、国全体としては多いということで、今何か試みがなされていますか。

藤原　ニボルマブの事態、あるいはハーボニーというC型肝炎の薬を端緒にして、日本でも費用対効果分析をこのような薬の使用に際して導入し、効果の高い、しかも価格が高い薬はいいけれども、効果があまり高くないのに値段が高い薬は診療現場では慎重に使うことを検討する動きが、中医協の中の費用対効果専門部会で進んでいます。

齊藤　使うからにはしっかり効く患者さんに使っていこうということで、何か新しい動きがありますか。

藤原　使う中で、今から世の中に出てくるのは遺伝子情報、ゲノムの情報に基づいた薬、分子標的薬を使うのが潮流になると思います。その中で、ことしに入って厚生労働省ではがんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会というものを設置していて、そこで2018年度診療報酬改訂に向けて様々な議論がされています。例えば、がんゲノム医療中核拠点をいろいろな地域につくって、そこでゲノム解析をして分子標的薬を投与することも考えられていますし、網羅的に遺伝子解析をして、これには次世代シークエンサーを使いますが、様々な遺伝子、100ぐらいの遺伝子を一度に解析して、その結果を基に薬を投与することも試みることが議論されています。

齊藤　従来は一つひとつのドライバージーンを探していっていたのですね。

藤原　そうですね。コンパニオン診断というのを聞かれたことがあるかもしれませんけれども、一つの薬に一つの診断、体外診断薬で遺伝子異常を検出して投与するというのが一般的だったのですけれども、次世代シークエンサーを使えば、100以上の遺伝子異常が一度に見つかりますので、コンパニオン診断の概念が、だんだんとこれからは変わってくると思っています。

齊藤　ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅲ）

放射線治療・粒子線治療の動向

国立がん研究センター中央病院放射線治療科長
伊　丹　　純
（聞き手　大西　真）

大西　伊丹先生、放射線治療・粒子線治療の動向について教えていただけたらと思います。

まず、放射線治療の種類とか現況、いろいろ盛んに行われていると思いますが、そのあたりから教えていただけますか。

伊丹　放射線治療は、外から放射線をかける外部照射、それから放射線の線源、照射線の源を腫瘍の中に直接刺入したりする内部照射、腔内照射とか組織内照射、内部照射。あと、液体状の放射線同位元素を注射して行う内用療法の３つに大きく分けられます。どれも腫瘍に放射線のエネルギーをできるだけ集中させようと、いろいろな工夫をする中で、粒子線治療とか、この後のホウ素中性子捕捉療法（BNCT）が出てきました。とにかく大きく分けて、外から照射するもの、腫瘍の中に線源を直接入れるもの、血液を介して腫瘍に集中させるものに分けることができます。

大西　それぞれの特徴といいますか、利点などあると思いますが、まず外からの照射に関して教えていただけますか。

伊丹　外からの照射は、今の放射線治療の90％ぐらいを占める治療で、患者さんに寝ていただいて、周りを機械が動いて放射線治療をしてくれます。患者さんは特に痛みもないですし、非常に集中してかけられるので、昔、テレコバルトなどを使っていたときは非常に成績が悪かったのですけれども、今は非常に切れ味のいい放射線で、いい成績が得られるようになってきました。

もう一つの内部照射、小線源治療というものですけれども、これは患者さんには、経皮的に線源を直接がんの中に入れていくので、我々の技術も必要としますし、患者さんも多少痛いので、しっかり全身麻酔とかを使って行うようなかたちになります。

内用療法は注射すれば自然に患部に集中するような薬を使います。例えば、最近ではラジウム223というα線を出

す放射性同位元素を注射すると、骨転移のところに集中して集積されて、前立腺がんなどの骨転移では生存期間が延びたという報告もある、素晴らしい集中性の高い治療で、いずれもだんだん副作用は少なくなってきています。

大西　放射線治療の効果といいますか、がんもいろいろありますので、非常によく効くものもあるかと思います。そのあたりの放射線治療の位置づけはどのようになっていますか。

伊丹　例えば、放射線治療は生理学的機能や審美性を残していくことができるので、頭頸部、耳鼻科関係のがんには非常に大きな力を発揮します。それから、肺がん、食道がんなどでは、手術された方でも術後照射などをすることがありますし、根治的な放射線治療も抗がん剤と併用して行うことが非常に多いです。そうすると、手術と同様の成績が上げられて、昔に比べて本当に成績が向上しています。

あと、婦人科のがんとか泌尿器科系のがん、その辺には非常に大きな力を発揮します。

大西　随分進歩してきたということですね。先ほど話がありました粒子線治療というのはどのようなもので、どのような場合に適応になるのでしょうか。

伊丹　粒子線治療は、大きく分けて、重粒子線、日本ではほとんど炭素、カーボンを加速するかたちの重粒子線と、陽子線治療、陽子を加速する陽子線治療に分けられるのですけれども、両方とも非常に大きい施設を必要とします。大きな原子を加速しなければいけませんので、非常に高い電力を必要とします。なかなか施設的にはたいへんなのですけれども、出てきた放射線は、がんに集中してかけることができる。普通のX線だと、がんを突き抜けてしまうのですけれども、それがなくて、がんのところで止まってくれることから、正常組織の被ばくが非常に少なくなります。

さらに、重粒子線の場合は生物学的な効果が非常に高くて、普通の放射線治療ではとても治らないような、例えば悪性黒色腫とか肉腫なども制御することが可能で、注目されています。

大西　難治性のケースの場合は特に効果を発揮するということですね。

伊丹　そう思います。

大西　使い方によっては素晴らしいですね。最近、ホウ素中性子捕捉療法というものも出てきたのですか。

伊丹　けっこう歴史は古いのですけれども、点滴静注すると、がんに非常に集中して集積するような毒性の少ないホウ素製剤があるのです。そのホウ素製剤が、がんに集中して投与された後に、熱中性子をかけると、核反応を起こして、ホウ素が吸収されたがんだけ死んでしまうという、非常に選択性の高い治療です。放射線はどうしても

副作用で正常組織までも被ばくするのですが、正常組織の被ばくが非常に少ないことで注目されています。

ただ、歴史は古いのですけれども、今まで中性子源というのは原子炉しかなかったのです。しかし最近、加速技術が進歩して、加速器で十分量の熱中性子が得られるようになってきて、やっと病院レベルでできるようになってきました。今まで非常に効果は高かったのですけれども、患者さんを原子炉まで連れていかなければならなくて、それがまたなかなかたいへんで、そんなに多くの患者さんを治療できなかったということがあるのですけれども、それが最近、病院に設置できるようになりました。特に日本で集中的に開発されていますし、今後、世界に誇る技術になるのではないかと思います。

大西　例えばどういったがんで行われているのでしょうか。

伊丹　特に再発性の脳腫瘍です。脳腫瘍も再発すると非常に予後が悪いわけですけれども、このBNCTで完全寛解、完全に治癒させることも可能であるといわれていますし、あと普通の放射線が効きにくい悪性黒色腫とか皮膚の腫瘍や、耳鼻科関係の腫瘍も非常にいい標的なのではないかといわれています。

大西　腫瘍部分にホウ素が取り込まれて、選択的に治療されるということですか。

伊丹　そうなのです。ですから、薬に頼っているような感じなのですけれども、薬ががんに集中して入ることが保証されれば、がんのところに集中的にエネルギーを投与できるので治る。その薬が本当にがんに集中して集積するかどうかは、陽電子断層撮影、PETで事前に判定できるので、ある程度BNCTの効果が予想できるのです。

大西　随分進歩してきたのですね。最近のトピックスとしては、ほかにもありますか。

伊丹　小線源治療といって、内部治療ですが、これは前立腺などで非常に多く行われるようになってきましたし、もちろん外科的なダ・ヴィンチという方法もあるのですけれども、それに遜色ない治療法です。先ほど少しお話ししたラジウム223というα線が注目されていますし、あとは粒子線治療、BNCTをどのようにがんの治療の中で位置づけていくかは、非常に重要な問題だと思っています。

大西　随分進歩してきたのですね。今後の展望ですが、何かありますか。

伊丹　放射線治療医の目標は、がんにだけ放射線をかける。がんにだけ放射線をかければ、いくらでもかけることができる。ところが現状ではどうしても、わずかですけれども、正常組織に放射線がかかってしまう。これをどのように今後、がんに集中させていくか。そのために外部照射では定位照射

とか強度変調放射線治療とか、いろいろな方法が編み出されています。放射線をかけている最中というのは実は腫瘍の動きがわからないのです。腫瘍が動いても見えないので、例えば肺がんは呼吸で動くのですけれども、それが照射している最中は見えないのです。それを実際に見ながら治療をしたいが、ずっと透視を出していると患者さんは被ばくしてしまいます。MRIをずっと撮りながら、それでがんを追跡しながら、３次元のMRI画像を見ながら治療しようという方法が出てきています。私のところでもやっとそういう装置を導入して、世界で５番目か６番目になるのですけれども、がんを実際見ながら治療していこうとしています。将来的に外部照射はその方向で置き換えられていくのだと思います。

大西　がんの種類によっては有効というのもあるのですか。先ほど肺がんが出ましたけれども。

伊丹　消化管は非常に放射線に弱く、なかなかかける量が限られたのですけれども、膵臓を見ながらかけられて、腸が入ってきたら放射線をやめるというような工夫ができるので、膵臓がんなどにもっと放射線量をかけて応用できるのではないかと思っています。

大西　膵臓がんは特に難治性ですからね。随分進歩してきたということですね。ありがとうございました。

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅲ）

鏡視下手術・ロボット手術の現状と展望

東京大学消化管外科学教授
瀬　戸　泰　之
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　ロボット手術はいつごろから実際できるようになったのでしょうか。

瀬戸　日本と欧米、特にアメリカとは事情が違っていて、アメリカではだいたい2000年前後ぐらいからロボット手術が行われ出しました。FDAでもそのくらいに認可されているのです。日本で、薬事承認といって、いわゆる医療の現場で使っていいというお墨付きが出たのが2009年11月になるので、少しアメリカと日本では時期的には、ずれがあります。

齊藤　今、症例数としてはどれぐらいですか。

瀬戸　日本の症例数でいうと、今言ったように、2009年11月に薬事承認が通ってから、年ごとに症例数は増えています。2010年に日本全国で年間約500例ぐらいしか行われていなかったのですが、2016年には全国で約１万7,000例がロボット手術を受けているという、年ごとに増えている状況です。

齊藤　保険で認められているのですね。

瀬戸　保険で認められているのは本当に限られていまして、日本の現状は泌尿器科領域だけで、前立腺の悪性腫瘍が2012年に認められました。2016年に、腎の悪性腫瘍、特に腎の部分切除が保険で認められるようになりました。それ以外は通常の保険は認められていないのが現状です。

齊藤　消化管などはどうしているのでしょうか。

瀬戸　基本的には臨床試験として行われているところが多いと思います。本当に効果があるか、あるいは安全かどうかを確かめるために臨床試験を行っていますが、その費用はだいたい研究費として出されているか、あるいは患者さん自身の負担、いわゆる自由診療の範疇になっていると思います。

齊藤　アメリカあるいは世界ではどのような状況ですか。

瀬戸　アメリカでは保険とか、そういう縛りはなくて、基本的にはアメリカでも泌尿器科領域、産婦人科領域はほとんどがダ・ヴィンチの手術で行わ

れています。例えば、2004年、アメリカで前立腺の手術はロボットは10％もなかったのですけれども、2015年になると８割以上がロボット手術で行われていますし、産婦人科の悪性腫瘍、例えば子宮がんなども、だいたい８割以上がアメリカでは今はロボット手術になっています。

齊藤　日本の消化管等の手術の見通しはどうなのでしょうか。

瀬戸　今、ロボットを扱っている外科医中心に、外科系学会社会保険委員会連合を通じて2018年の保険改訂に向けて、例えば食道がんや胃がん、直腸がんに対して、何とかロボット手術を保険診療として使わせてもらいたいと申請を出す準備を進めているところです。

齊藤　近々そういう時代が来そうだということですね。

瀬戸　そうですね。ただ、保険に通るかどうかは最終的に厚生労働省の判断になりますけれども、世界的な趨勢でいくと、年ごとに世界的にも10％ぐらいずつ症例数が増えていますし、時代としてこういった手術が増えていくことは間違いないと思います。

齊藤　ロボット手術のメリット、利点はどんなところにあるのでしょうか。

瀬戸　メリットはいろいろあります。一番のメリットは、実際操作するのは人間、医師ですけれども、医師の関節域よりもよく動く。ロボットの手の先は７つの関節域がある。それと、tremor filterといって、外科医の震えを先に伝えないという手ぶれ防止機能もあります。あと視野の問題でいうと、３Ｄといって本当に奥行きも見える。倍率もこちらで自由に操作できるということで、自分が見えるものよりもよく見えて、自分の手よりもよく動いて、それを手元で操作できるという大きなメリットがあります。なおかつ、人間の手が入らないような狭い空間、特に骨盤とか、そういうところに非常に有用だと考えられています。

齊藤　昔から行われてきた開腹手術はかなり減っていると思いますが、外科の若い医師のトレーニングは大丈夫なのでしょうか。

瀬戸　開腹手術がなくなるということはないと思います。それぞれの適応対象がありますので。ただ、こういったロボット手術は特にトレーニングシステムでしっかり出来上がる。シミュレーターも使えばすごくうまくトレーニングできるので、おそらくは同時並行してトレーニングしていくことが必要になると思います。ただ、どちらかというと、こういったロボットの手術が主流になると、こちらのトレーニングに将来的には重きを置かれるかもしれません。

齊藤　想定外の事態になって開腹に移行する、ということもなくはないのですか。

瀬戸　それはないことはないと思います。今まで例えば腹腔鏡手術という歴史の中でも、どうしても出血がコントロールできないとか、そういう場合には開腹せざるを得ない。もちろんこういったダ・ヴィンチなどのロボット手術を導入するにあたっても、厚生労働省の指導の中にはきちんとこういう緊急事態に備えられるような施設で行うことがプログラム指導としてあります。ただ、我々の施設はあまりないのですけれども、そういう体制を整えて初めてこういったロボット手術を導入できることになると思います。

齊藤　実際、訓練のシミュレーターはどのように行うのですか。

瀬戸　基本的にはロボット、コンソールと私たちは呼びますけれども、外科医が入るコックピットみたいなものですが、そこにいろいろハンドルとかアクセル、足元にもフットペダルがだいたい４つぐらいある。それを操作して、手元でも操作して、なおかつ外科医が実は３本、手を持っています。それも全部手元で操作するのですけれども、それを全く同一の環境、シミュレーターの中で、糸結びをしたり、止血操作をしたりを行います。それには点数がつきます。なので、自分の習熟度が一目瞭然、数字としてわかる。それを踏まえて、いわゆるロボット手術を行っていいというcertificationが与えられることになります。

齊藤　そういった資格ができる。患者さんの場合はどういったかたちになるのでしょうか。

瀬戸　おそらくこれから新しくそういった手術を導入する場合には、この４月から基準が新しくなりますけれども、指導できる人を呼んで、そこで始めるような体制は必要だと思います。

齊藤　ロボットですと、１人のドクターに対し１人の患者さん、ではなくなるようなかたちもできるのでしょうか。

瀬戸　新しいタイプは２人コンソールができたりしますけれども、基本的には主たる外科医は１人です。なので、ソノサージャリー、１人の外科医が手術を行う。外科医は先ほど言ったように３本の手を持つので、しかもその中にカメラを持ちますから、基本的には外科医１人でできるのです。

齊藤　２台のコンソールのあるものだと２人でできるのですね。

瀬戸　そうです。それは教育用という意味です。自動車の教習所をイメージしていただければいいと思います。

齊藤　従来はのぞくことが教育だったわけですね。

瀬戸　今は実際に動かしながら、一緒に、同じ道具を持てるということです。

齊藤　そうなると、この技術がかなり広がっていって、そういうテクニックが一部の神業のドクターだけから開

放されることになるのでしょうか。

瀬戸　そうなると思います。そういう意味では均てん化にも貢献すると思います。

齊藤　あと、値段が問題になりますね。

瀬戸　そうですね。今おっしゃられたように、コストが最大の問題で、やはり高額です。それはどうしてかというと、もともとの機械が約３億円する。それ以外に、１症例当たりの鉗子、腕ですね、それがだいたい30万～50万円するので、通常の手術に比べると高額であることは間違いない。それを凌駕するようなメリットがあるかどうかはこれから検証が必要なのですけれども、それが何とか安くなってくれると、おそらくより普及していくと思います。

齊藤　患者さんの立場に立って、疾患があって、内視鏡的な手術もできるし、ロボットでもいけることになった場合、どちらを選ぶか、決定要因はどうなのですか。

瀬戸　おそらくは価格が同じであれば、皆さんロボットを選ばれると思います。操作性が違いますし、機能もロボットが格段に優れているので、価格が同じであればロボットだと思うのですが、基本的にはコストの問題が残ってしまいます。

齊藤　現況ではロボットのほうが多いのですか。

瀬戸　いや、そんなことはないです。ただ、保険が通っている泌尿器科の前立腺はおそらくロボットで受けられる人のほうが多いと思いますけれども。

齊藤　ロボットも進化していくのですね。そうすると、病院としては買い替えていかないといけないということですか。

瀬戸　そうですね。それは経営者の立場に立たないと、私もわからないのですけれども、現状でいうと、おそらく５～６年ぐらいのタイムスパンで新しいものが出てきてしまう。それはいろいろな道具も一緒だと思うのですけれども、そういうことは念頭に置いていかなければいけないかと思います。

齊藤　今の機械は何世代目ですか。

瀬戸　今３世代目です。日本に導入されてから３世代目です。

齊藤　機械も変わる、技術も変わるということで、外科医の位置づけは変わっていくのでしょうか。

瀬戸　外科医がやる基本的なことは変わらないですし、変えません。外科医の意識、気持ちは変わらないと思います。ただ、道具が変わる。

齊藤　どうもありがとうございました。