心不全における心臓再同期療法（CRT）

北里大学北里研究所病院循環器内科教授
猪　又　孝　元
（聞き手　池脇克則）

心不全治療法の心臓再同期療法（CRT）についてご教示ください。

86歳女性、高血圧等で通院中に肺炎で入院し、慢性心不全を指摘されました。通院約３カ月後、就寝時の咳嗽と息苦しさで受診。胸部X線検査で心拡大を認めて再入院し、心電図上に完全左脚ブロック、心エコー検査で左室非同期性壁運動を認め、上記適応とされました。左室壁非同期性運動も含めてご教示ください。

＜大阪府開業医＞

池脇　最近は特に高齢者の心不全、入退院を繰り返す心不全が増えてきました。心不全の治療というのは単純に負荷を取るか、あるいは心臓の収縮力をアップさせるか、そういったものが中心の中で、同期させることが心不全の治療になるということに少し驚いていますが、逆にいうと、心不全では心臓の動きが同期していないということなのでしょうか。

猪又　心臓の筋肉というのは、一つひとつの細胞から成り立っています。そして、その細胞は自発的に伸び縮みできるわけですが、それが皆、てんでんばらばらに動いたのでは一つのポンプとして働きません。洞結節という親分が電気信号というかたちで命令を出し、その電気信号が刺激伝導系と呼ばれる電線を通じて心臓全体に及び、その結果として心臓全体が一様に伸び縮みしています。

多くの心不全患者さんでは、その刺激伝導系が障害されていて、一様に電気が伝わらない。そのためにポンプが一様に伸び縮みできず、効率のいい動きをしていません。その効率の悪さをペースメーカーを使って人工的に心臓の動きを一様にする。これを「同期させる」と表現しています。それによって効率を上げ、心臓の動きを向上させ

るのがこの治療の原理になっています。

池脇　心不全では、一般的に心臓が大きくなる。刺激伝導系は心筋の中を走っているので、それが伸ばされてしまって有効な刺激ができないというのが、シンクロしない、同期しない大きな原因なのでしょうか。

猪又　幾つか原因があると思います。先ほど電線と表現しましたが、実はこの電線も心筋細胞と起源を同じくしていて、心筋細胞がやられる病気では、一定頻度、電線もやられてしまうのです。心臓がやられているほど刺激伝導系も比較的やられる比率が上がってきます。

池脇　世界的には1990年ぐらいから、日本は2004年からと聞いていますが、こうした治療が始まった背景はどういったものなのでしょうか。心不全では同期していない。その同期がリセットすることによってよくなるという、何か基礎的なデータも含めたものがないと、なかなか臨床応用というのは難しいと思うのですが。

猪又　実はこの治療の歴史はとても古くて、以前は外科医にお願いして胸を開けて、心臓を目の当たりにして外から電線を張っていたのです。電線は心臓を挟み込むように２本置いて同期させますが、左心室に置く１本の電線は以前は外から張らないとできませんでした。ただし、これは重症心不全の治療ですので、胸を開けて全身麻酔すると、それだけで患者さんが耐えられず、そのため普及しなかった経緯があります。

ところが、カテーテル技術が発達したことで、胸を開けなくても今までペースメーカーを入れた心臓の右側から左側に血管を通じて電線を通せるようになったという技術的な背景があります。その技術的な課題がクリアできた時点で爆発的に広がったわけです。

池脇　カテーテル技術の進歩があったからこそなのですね。

猪又　はい。

池脇　一番同期させないといけない左心室を新しいカテーテル技術でそこまで持っていけるようになったという理解でよいでしょうか。

猪又　そのとおりです。

池脇　さて、心不全の患者さんは多数おられますが、CRTの適応はいかがでしょうか。

猪又　まずこの治療に対して誤解が一番多いところに触れておきます。同期をさせることで心臓の効率を上げる。その役割は主に心臓が縮む力に対してです。実は心不全というのは縮む力が弱い収縮不全というタイプと、広がりが悪い拡張不全というタイプとに分かれます。この治療は、あくまでも収縮能を改善させる治療なので、収縮能が落ちているタイプの心不全であることが大前提です。左室駆出率35％未満、これは心臓のポンプでいうとだいたい

半分ぐらいの動きという、そういう障害の人にだけ適応を考えます。ということは、心臓のエコーをしないと、この治療の適応は決められないことになります。

池脇　質問には心臓のエコーで左室の非同期性壁運動があるということで、収縮能に加えて、同期しているかどうかを見ることも必要だということでしょうか。

猪又　「同期していない」というのは心臓の動きに基づき評価されます。動きの観察はエコーが一番得意ですので、以前はエコーでの評価を重要視していました。ところが、エコーで評価するより、心電図のQRS幅のほうが適応判断が適切だという報告が相次ぎ、現在はガイドライン上でも適応の項目にエコー所見は全くなくなっています。

心臓というのはぞうきんを絞るような非常に複雑な動きをしていて、現在のエコーの解析技術では三次元空間の総合的な動きをきちんと定量できないという弱点に起因しているのかもしれません。

いずれにしても、QRS幅、今回の症例は完全左脚ブロックと書いてあり、これ自体でもQRS幅が120msec以上ということになるので、「非同期」の適応はクリアできています。

池脇　心電図のQRS幅が広いこと、収縮能が落ちていること、そして患者さんの心不全の程度が進んでいる方に限定、ということでしょうか。

猪又　そのとおりです。NYHA２度以上といって、多少なりとも息切れがある患者さんが適応です。一方、終末期の重症の心不全は適応としない。あまりに心臓のポンプが傷んでいると、動きを調和させてもさしたるプラスにならないため、NYHA４度の後半は外すという流れになってきています。

さらに、あくまでも心不全の治療の基本は薬物治療ですので、薬物治療を十分に行ってもコントロールできない心不全に対して、というのがもう一つの条件になっています。

池脇　今日の質問の症例で気になるのは年齢です。86歳。そういう高齢の方でも適応があれば行うのでしょうか。

猪又　現在、心不全の治療というのは大きく目的が２つに分かれています。１つは「目に見える治療」。息苦しさだったり、むくみだったり、患者さんが困られている症状を比較的速やかによくしてあげる治療です。もう１つは、それとは別に、予後をよくするという「目に見えない治療」があります。このCRTは、両方の目的をカバーできる治療なのですが、症例によって両者の重みづけが違ってきます。

大事な点は、この86歳の方がどの治療をやっても苦しみが取れないという、「目に見える治療」に対してCRTを考えているならば、年齢に違わず条件が揃えば、行ってあげて構わないと思い

ます。

一方で、ある程度、今の薬物治療で満足できるような状況になり得て、さらに５年後の予後のためにこの治療を選択するかについては、これはまた患者さんの背景なりを考えながら選択していくことになると思います。

池脇　なかなかきちんと決められる基準はないのでしょうが、そういった予後も考えて慎重に適応していくということですね。

猪又　いろいろな意味で判断が難しい症例でしょうから、適応を迷う場合には、ぜひ地域の基軸病院の先生方にご相談いただければと思います。

池脇　ありがとうございました。

緊張性高血圧症

東京医科大学循環器内科教授
冨　山　博　史
（聞き手　池脇克則）

下記の高血圧の事例に関してご教示ください。

やや肥満ぎみの中年女性で家庭血圧は120/70㎜Hg前後と全く正常です。ところが、めまいがあって来院したとき、定期の診察時にも収縮期血圧が170㎜Hg前後まで上昇します。この方の場合、自律神経症状あるいは白衣高血圧ということで降圧剤は処方しないまま経過観察でよろしいでしょうか。

＜新潟県開業医＞

池脇　高血圧は比較的よくいただく質問領域なのですが、今回は、家庭で測る血圧と診察時の血圧がだいぶ乖離する。診察のときのほうが高い、自宅と診察室の血圧の差ということです。そもそも血圧というのは機械のようにずっと一定ではありませんから、ある意味で生理的な変動があるのでしょうか。

冨山　これは当然で、私たちの体はバイオリズムで動いていますから、血圧にしても、脈にしても、さらに、睡眠や呼吸にしても、１日の変動はどうしても存在します。ただ、これは自然現象ですが、やはり年齢とともにその機能が落ちてきます。特に高齢の方ですと過剰に変動の大きい方がいます。こういう方は血管の障害とか、循環を調節する機能が障害されています。ゆえに心臓病とか脳卒中などを起こしやすいことが最近注目されています。

池脇　全くの正常な血圧が、治療を要するような高血圧に一足飛びにいくことはなくて、徐々に異常のほうに傾いてくるとすれば、質問はそういう過程のある時期をとらえているのかもしれないという印象を持ちました。具体的にやや肥満ぎみの中年女性で、家庭で測ると120/70㎜Hgぐらいと正常で、めまいがあるときは血圧が上がると思うのですが、定期の診察のときに収縮期血圧が170㎜Hgと、だいぶ自宅と違

う。こういうケースもあるのでしょうか。

冨山　時々私たちも経験することです。まず、変動の大きい中年の方は将来的に高血圧に移行する人が多いといわれています。例えば、運動負荷試験などをして過剰に血圧が上がる人、特に200㎜Hg以上の人は、５年、10年先にだいたい３～４割の人が高血圧に移行していくという報告もあります。ですから、今回の質問の内容については、予後も考える必要があります。その前にまず現状での対応をお話ししますと、この方が白衣現象として血圧が高くなっているかどうかを見極めないといけないと思います。

池脇　確かに、私も外来で拝見していて、家での血圧はいいのだけれども、診察室では毎回高い方はけっこういますね。それを白衣現象と診断するかどうか。どういう手順を踏めばいいのでしょうか。

冨山　家庭血圧を基準、つまりその人の持っている本来の血圧と判定し、外来に来られて、そこから過剰に上がっている場合を白衣現象と考えます。家庭の血圧が正常域、診察室などで測った場合が高血圧になると、白衣高血圧ということになります。

ただ、この場合に注意しないといけないことは、果たして家庭血圧が正確に測られているかどうか。これは見極めないといけない大事な問題です。そのために２つのことに注意しなければいけません。一つは正しい測り方で血圧を測っているか。つまり、カフの位置、巻く方向などが適切であるか。もう一つは、器械が古いものであったり、手首の血圧などは特に不正確なことがありますので、その機器が正確に測れる機器であるかも確認する必要があります。ですから、一度外来に、家で使っている家庭血圧計を持ってきていただいて、一緒に測って、正しいかどうかを見極めることが第一歩だと思います。

池脇　幸いに最近の家庭血圧計は持ち運びがそんなに苦にならないものばかりですから、そういう場合にはまず家で使用しているものを持ってきていただいて、診察室の血圧計と測り比べるのですね。

冨山　はい。

池脇　これで差があれば、白衣現象、白衣高血圧という方向で診断されるのでしょうか。

冨山　そうですね。家庭血圧計が正しいことがわかり、自宅での血圧が135㎜Hg以下で診察時の血圧が140㎜Hg以上である場合は、白衣高血圧として診断することになります。

池脇　その場合、基本的には治療の必要はないのですか。

冨山　多くの場合、治療は必要ないのですが、白衣高血圧の中には、血圧ではなく、ほかの因子、肥満、糖や脂

質の代謝異常を合併している人がいます。そういう点はしっかり確認しないといけません。

池脇　そうすると、今回は肥満ぎみの中年女性ということで、もしこの方が白衣高血圧の場合には、肥満を解消することで白衣高血圧も改善、あるいは解消することも期待できるのでしょうか。

冨山　大事な問題ですが、実はそこには全く答えがないのです。

池脇　今、白衣現象かどうかに絞って先生に解説していただきましたが、自律神経のアンバランス、そういったもので起こることもあるのでしょうか。

冨山　白衣現象が生じる際は、いろいろな要素が入っています。その一つには自律神経のバランスが悪くなることがあります。年齢を重ねるほど白衣現象が多いことがわかっています。一つは加齢に伴う自律神経機能不全の問題、それと血管が年齢とともに硬くなってくるので、血管のコンプライアンスが悪くなっていくため、さらに白衣現象を増悪させる方向に作用すると考えられています。

池脇　血圧の変動が大きい方は将来の疾患のリスクが高いとおっしゃいましたが、そういう方に対して治療するかどうか。このあたり、判断が難しそうですが、どうするのでしょう。

冨山　まず大事なことは、一つは臓器障害があるかどうか。大きな病院でなくても、診察室や診療所、普通の一般の外来でできるのは、心電図を見ることです。心電図でボルテージが高い。V_1のS波、V_5のR波の和が35ミリや40ミリなど高い場合、それから蛋白尿がある方、これもどこの診療所でも簡単に確認できることだと思います。こうした指標が異常を示す方については治療を考えることが重要だと思います。

また、もしもゆとりがあって、少し技術があるようなら、眼底を見ていただく。なかなかこれは難しいかもしれませんが、眼底を見ていただくのも非常に有用な臓器障害の判別になります。

池脇　臓器障害があった場合にはむしろ積極的に介入していくとのことですが、あるときは正常で、あるとき高いという場合、どのあたりを降圧の目標に持っていったらいいのでしょう。

冨山　家で血圧の記録をつけていただいて、１週間や10日の平均でどのぐらいかを評価することが、非常に大事になってきます。どうしても一時的に高い血圧を目安に積極的に下げてしまうと、かえってほかの部分が低くなってしまって、めまいやだるさなどを訴えるお年寄りは多いので、平均を取り、その値に合わせて治療していくことが大事になってきます。

池脇　以前と違って高血圧の薬も１日１回の長時間作用型です。そういう意味ではあまり血圧の上がり下がりを起こしにくい薬ですから、基本はそう

いった薬を投与するということでしょうか。

冨山　はい。あとは、例えば朝方高い方については、就寝前に服用いただいたらずっと有効なこともありますし、不定期、つまり朝・夜と関係なく乱れのある人の場合は、２回に分けて朝・夕でのんでいただくと、その変動の幅が小さくなることもあります。

池脇　血圧治療をしている方でも、１日のうちで高い時間と低い時間があります。私の印象だと、多いのは朝が高くて夜が低い。それをどう是正していくのか、迷うときがあるのですが、今、先生が言われたようなことになるのでしょうか。

冨山　なかなかこれを調整、是正していくのは難しい問題です。ただ、特に女性の方ですが、朝は家族の朝ごはんとか、いろいろなことをしないといけないので、なかなか忙しくて安静にして測れないことがあります。ゆえに、その人その人の生活の背景を評価することも、血圧の変動評価では大事だと思います。

池脇　ありがとうございました。

骨髄異形成症候群の生命予後

筑波大学血液内科教授
千　葉　　滋
（聞き手　池田志孝）

骨髄異形成症候群の生命予後について最新の知見をご教示ください。
＜兵庫県勤務医＞

池田　千葉先生、骨髄異形成症候群について質問が来ています。たいへん難しい質問かと思いますが、どのような疾患なのでしょうか。

千葉　20世紀の前半から、「鉄剤やビタミンB_{12}などの補充療法に反応しない貧血があり、急性白血病になりやすい」という病気が記載されていました。その後、赤血球以外の系統の血球減少も認められることが多く、血球や骨髄に生息している細胞に特徴的な形態異常があることも明らかになりました。そして1980年代前半に「骨髄異形成症候群」という名称が与えられ、それが定着しました。ただ、その後もしばらくは、どういう病気なのか本態がわからなかったのですけれども、1980年代後半になり、この病気は造血細胞のがんの一種である、そもそも白血病と似た遺伝子異常を持っている、ということがわかってきました。

典型的には３系統の血球減少、つまり汎血球減少が認められます。芽球と呼ばれる未熟な細胞は、急性白血病に特徴的に認められますが、骨髄異形成症候群では、この芽球が少数認められる場合と、ほとんど検出されない場合とがあります。いずれにしても、急性白血病そのものではないが、急性白血病に移行しやすい、ということが大事な特徴です。

池田　最初は貧血だけかと思っていたら、実は３系統全部落ちている。なおかつ、顔つきの悪いものがわずかながらいたり、ある程度いたりするのですね。

千葉　そうですね。

池田　診断としてはそれで満たされるのでしょうか。

千葉　診断には、血球減少のほか、

芽球ではない、一定以上に成熟した血球の形態異常、つまり異形成が認められることが重要です。例えば、好中球では核の低分葉や過分葉など分葉異常や、脱顆粒といった顆粒の異常が特徴的です。赤芽球では核の濃縮、これは崩壊過程を示しますが、核融解像や、多核の赤芽球などが認められます。巨核球では、本来巨大細胞である巨核球が小型化した微小巨核球や、本来は染色体数を増やして分離せずに巨大化している核が分離した分離核巨核球などが特徴的です。先ほども申し上げたとおり、芽球を認めることは必須ではありません。芽球は認めるとしても骨髄細胞の20％未満であることが診断基準になっています。

以上は、骨髄検査を行うことで明らかになりますが、骨髄検査の際に専門医は染色体の検査をオーダーします。骨髄異形成症候群、つまりMDSでは、約半数の患者さんで染色体異常が見つかります。実は少し難しくなりますが、MDSに非常に特徴的な染色体異常が知られていまして、そうした染色体異常が認められる場合には、異形成がなくとも、血球減少と染色体異常でMDSという診断を下すことができます。

池田　高齢者に多いとうかがったのですが、何か疫学のようなものはわかっているのでしょうか。

千葉　若年者でもまれに発症しますけれども、50歳代になるとぼちぼち増えてきまして、60歳を越えると急激に発症頻度が増えます。米国からは、70歳くらいになると人口10万人当たり、年間新規に30人ほど診断されるという統計結果も報告されています。ただ、軽症で埋もれているケースが、より多数あると考えられています。

池田　貧血が明らかでなければ、あまり見つからないことも多いのでしょうね。

千葉　そうですね。高齢者では軽度の貧血にしばしば遭遇します。やはり米国から、65歳以上では軽症を含めると10人に１人は何らかの貧血が見つかる、その1/6くらいは原因がわからない貧血である、とする統計の報告もあります。そういうケースは、MDSの可能性が高いと予想されます。

池田　潜在患者さんはかなりいるのですね。先ほど芽球がほとんどいないか、あるいはある程度いるという話があったのですが、病型分類はあるのでしょうか。

千葉　現在われわれが使うことが多いのはWHO分類です。大まかにいいますと、芽球が骨髄の有核細胞の５％以上いるかどうか、ということが大きな基準です。「芽球増加を伴うMDS」と、「芽球増加を伴わないMDS」とに大別されると考えていただければよいと思います。

ただ、定義上、芽球の割合は20％未満でなければなりません。20％以上の

表　改訂IPSSによるMDSの予後予測のための配点と、配点によるリスク群の分類

点数	0	0.5	1	1.5	2	3	4
染色体核型	very good	—	good	—	inter-mediate	poor	very poor
骨髄芽球比率（%）	≦2	—	＞2 ≦5	—	＞5 ≦10	＞10	—
ヘモグロビン（g/dL）	≧10	—	＜10 ≧8	＜8	—	—	—
血小板数（×10³/μL）	≧100	＜100 ≧50	＜50	—	—	—	—
好中球数（×10³/μL）	≧0.8	＜0.8	—	—	—	—	—

点数	リスク群
≦1.5	very low
＞1.5 ≦3	low
＞3 ≦4.5	Intermediate
＞4.5 ≦6	high
＞6	very high

染色体核型のリスク分類の概要は次の通り
(1) very good：－Yなど。(2) good：正常など。(3) intermediate：＋８など。
(4) poor：－７など。(5) very poor：４つ以上の異常。

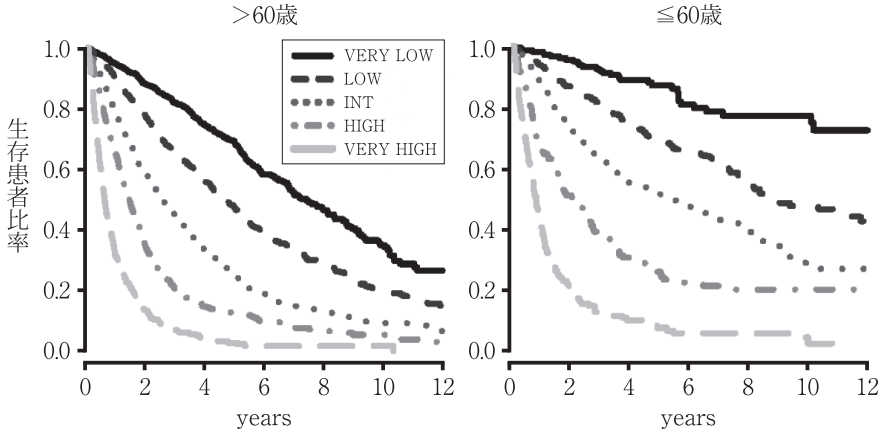
（Blood 2012 120：2454～2465より改変）

場合には、急性白血病と診断されます。そうしますと、ちょっと質問への回答からははずれますが、19％と20％で、本質的な違いがあるのか、という疑問が湧くのではないかと思います。特に、骨髄異形成症候群が急性骨髄性白血病に移行しやすい、という特徴を考えると、20％で区別する理由は何か、という疑問も湧くかもしれません。しかし、MDSあるいはそこから移行する急性骨髄性白血病と、MDSを経ずに発症する急性骨髄性白血病との間には、病気の成り立ち、つまり、染色体異常や遺伝子異常に、本質的な違いがあります。MDSに特徴的な異常をもつ場合には、結果として芽球がそれほどは多くない病態で発症するわけです。

池田　おそらく芽球が多いほうが将来的に悪性になってくる、少なければまあ問題ないという話だと思うのですが、この背景を含めて、治療はどのようにされるのでしょうか。

千葉　おっしゃる通り、芽球増加を伴うケースの方が、実際に急性骨髄性白血病、つまりAMLに移行しやすく、予後も悪いことがわかっています。このほかに、染色体異常の種類と、血球減少の種類や程度が重要です。臨床現場では、芽球割合、染色体異常、血球減少を組み合わせて点数化する、スコアリングシステムが広く使われていて、５段階に予後予測がされます（**表**）。最も予後が良い群は、特に60歳以下ですと10年生存率が80％程度と良好である一方、最も予後が悪いと予測される群は、年齢にかかわらず生存の中央値が

図　改訂IPSSによるリスク別MDS患者の生存曲線



（Blood 2012 120：2454～2465より転載）

１年未満です（**図**）。

芽球が多いケースは、より急性骨髄性白血病に移行しやすいために予後がより悪いことは先ほども申し上げたとおりですが、急性白血病に移行しなくとも、血球減少そのものも予後には重要です。特に好中球が非常に少ない場合には、生命予後の規定因子になります。

MDSを治癒に導くことができる薬剤は現在のところありません。急性白血病は、抗がん剤を組み合わせた化学療法で治せるようになってきているのですけれども、MDS、あるいはMDSから移行した急性骨髄性白血病は、化学療法で治すことは原則的にはできません。唯一、治癒に至らしめることができる治療法は、同種造血幹細胞移植療法です。ですから、適応になる患者さんに対しては、積極的に同種造血幹細胞移植を行います。

ただ、同種造血幹細胞移植というのは、患者さんは大きなダメージを受ける、副作用のたいへん大きな治療法ですから、おおむね60歳ないし65歳まで、施設によって70歳までといった、年齢の上限を決めています。70歳を越える方に対して移植を行うのは例外的ですので、こうした患者さんに治癒を望むことはできません。

池田　70歳を越えると予後があまり良くない。

千葉　そうですね。

池田　比較的若い方で予測因子が良くない場合は同種造血幹細胞移植になるのですけれども、それ以外の方たち

の治療法はどのようにされるのでしょうか。

千葉　比較的最近まで、患者さんの予後を改善することが証明された方法は移植しかなかったのですけれども、数年前にアザシチジンというDNAのメチル化阻害剤が日本でも使えるようになりました。この薬剤は、大規模な臨床試験により、予後が悪い群のMDS患者さんに投与することによって、生存の中央値を1年程度延長できることが証明されました。このため、現在では予後が悪いと予測されるケースに対する第一選択となっています。単に延命が可能になったというだけでなく、非常に有効なケースでは、一定期間ではありますが、血球減少が解消され血算が正常化することもあります。そのようなケースでは、非常にQOLのいい時間を過ごすことができます。

池田　そのほか、貧血、感染症、出血が心配なのですけれども、これに関してはどのように治療されるのでしょうか。

千葉　これは、支持療法です。貧血に対してはエリスロポエチン製剤、そして輸血が非常に重要な支持療法ということになります。好中球の場合は、ときにG-CSF製剤を使用することもありますし、抗菌剤の予防投与を行うこともあります。もちろん、いったん感染症が発症した、あるいはいわゆる発熱性好中球減少症が生じた場合には、抗菌剤の投与が非常に重要です。血小板に関しても、血小板輸血を行って出血を予防することもあります。もちろんアクティブな出血に対しては、血小板輸血が必要になります。

池田　これは対症療法をしながら、DNAのメチル化阻害をして、両方行うわけですね。

千葉　そうですね。

池田　輸血をずっとやっていると鉄の過剰状態になるということですが、これには何か対処方法は開発されているのでしょうか。

千葉　ずっと長い間、鉄過剰症というのは、赤血球輸血を繰り返す場合の最大の問題だったわけです。鉄は実質臓器にたまるので、心不全、肝硬変、膵臓にたまって糖尿病になって、生命を脅かしていたわけですけれども、経口の鉄キレート剤が使えるようになり、非常に大きく状況が変わりました。この薬剤が服薬できて鉄が順調に尿に排泄されるかぎり、何年でも輸血を繰り返して、患者さんは元気でいることができる、という状況になっています。

池田　なかなか技術的に難しいところもありつつ、少しずついろいろな対処方法を組み合わせているという状態だと思うのですけれども、トピックとして、最近、次世代シークエンサーを用いて染色体あるいは遺伝子の変異について検索されているとうかがいましたが、それはどうなのでしょうか。

千葉　染色体検査は、分裂期に核の中に折りたたまれる染色体を顕微鏡下で直視するもので、古くから行われていました。一方、染色体検査ではわからない遺伝子異常についても、1980年代の後半から20年ほどの間に少しずつわかってはきたのですが、約10年ほど前に次世代シークエンサーが導入されて以降は、格段に多くの遺伝子異常が解明されました。およそ100の遺伝子を網羅的に調べますと、ほとんどのMDS患者さんで、少なくとも１つの遺伝子に何らかの変異が見つかることも明らかになりました。実際には、２つ以上の遺伝子異常がいろいろな組み合わせで見つかることが一般的です。

池田　これからこの情報が蓄積されていって、病型分類あるいは発症機序も含めて、また新しい情報が入ってくるということですね。

千葉　そうですね。

池田　また治療法にもかかわってくるという可能性がありますね。

千葉　そうですね。遺伝子異常に応じた治療法が開発されるのは将来の目標といえますが、まだ実現はされていません。しかし、近々、病型分類や予後予測などに、遺伝子異常が組み込まれることになると予想されます。MDSの予後は、診断後20年以上も生存されるケースから、数カ月の予後の方まで、非常に幅が広いわけですから、いかにして予後を予測して、患者さんに合わせた治療計画を行うかが、非常に重要です。特に移植を行うかの判断には、移植という治療法の性格上、場合によっては合併症による死亡も避けられないだけに、できるだけ正確な予後予測を行って、リスクとベネフィットのバランスを考えて選択する必要があります。

池田　ありがとうございました。

美容院脳卒中症候群

東京医科大学整形外科講師
遠　藤　健　司
（聞き手　山内俊一）

「美容院脳卒中症候群（スタンダール症候群）」についてご教示ください。

ヘアサロンで頸椎後屈して洗髪後、血栓により脳梗塞やめまいを発症してトラブルになっているケースが外国であるようです。日本でも山野美容専門学校や東京医科大学整形外科などでは研究が進んでいると聞きました。発症頻度や対策に関してご教示ください。

＜石川県開業医＞

山内　遠藤先生、スタンダール症候群、非常にファッショナブルといいますか、魅惑的な名前ですが、これはいったいどういったところからついたものなのでしょうか。

遠藤　昔、スタンダールがイタリアのほうに旅行に出かけて、教会の絵を眺めているときに、突然の発作で倒れたということで、それがきっかけなのですけれども、毎年、今でもイタリアの教会を観光で訪れるお客さんの中で、教会の絵を見上げると、それで何か呪いが移ったように倒れるということで、ある意味、心理的な反応、スタンダールが感動して、それで倒れたのではないかという説もありますし、教会の中で昔栄えたメディチ家の呪いが乗り移って、それで倒れたというような説もあって、原因があまりはっきりしないまま、スタンダール症候群と言い継がれているというのが現状です。

山内　歴史的には非常に興味深いところですけれども、これと関連する美容院での脳卒中、こちらもまたなかなかユニークといいますか、少しとっぴな取り合わせとの感じもいたしますが、これはどういったものなのでしょうか。

遠藤　美容院の洗髪動作は、理容院とは違って、上を向いて首を後屈させながら、髪の毛が顔にかからないようにして洗髪をすると思うのですけれども、そのときの洗髪動作のときに、首

の後屈と頭の動きによって、めまいの発作が出てくるということで、体の位置は違うのですけれども、首の形が上を眺めている姿勢と非常に類似していて、また、発症したときの症状もすごく似ているので、それは同じような原因があるのではないかと考えたわけです。

山内　ずばり共通する症状は何なのでしょうか。

遠藤　急に発症するということと、発症したときに回転性のめまいが起こってくるということです。

山内　ひどいと、これは脳卒中的なものまでいくのでしょうか。

遠藤　MRIで観察されるところまでいくのは非常に少ないのですけれども、私どもが観察した結果ですと、小脳に梗塞が起こるという症例もありました。

山内　もっと軽いものですと、ただのめまいみたいな、ふらつきみたいなものが出てくるということですね。

遠藤　そういう人がほとんどで、中には少しめまいが来て首が痛いなと思っていても、一生懸命やってくださっている美容院の方になかなか言えなくて、我慢しているうちにそういっためまいなどが悪化してしまうという方がいるので、具合が悪くなったら、ちょっとお声かけいただいたほうがいいのかなと思います。

山内　さて、原因となるものは何なのでしょう。

遠藤　これは椎骨脳底動脈循環不全という病気がもともとありまして、頸性めまい、首から来るめまいの一つです。めまいには内耳から来るめまいや、あとは脳から来るめまい、首から来るめまい、そういったものがあると思うのですけれども、首の動きによって誘発されるめまいの中で、首から脳にいっている椎骨動脈の血流不全で起こってくるめまいのことを椎骨脳底動脈循環不全。それがこの２つの現象にかかわってくると考えています（**図１a、b**）。

山内　基本的には血管が圧迫されると考えてよろしいわけですね。

遠藤　はい。

山内　頻度というお話が質問にあるのですが、正確にはなかなか答えは難しいと思われますが、先ほどの軽いめまいですか、こんなものまで入れると、けっこうありそうですね。

遠藤　そうですね。私どもの整形の外来には首が悪い方が多いのですけれども、首が悪くていろいろめまいとか、そういったことを随伴して発症する人は５％ぐらいはいるので、その中で椎骨脳底動脈循環不全を合併している方もかなりいると思っています。

山内　スタンダール症候群にしろ、美容院脳卒中症候群にしろ、非常に特殊な条件下でのものですから、むしろそれよりも一般的に、例えばいろいろな姿勢の関係でよく出てきそうな感じもしますが、いかがですか。

遠藤　そのとおりです。私も、電球が切れたときとか、首をぐっと持ち上げて電球の取り外しをすることがあるのですけれども、そのときにちょっとめまいを感じたりとか、首の痛みと同時に手が痺れてきたりとか、そういったときはひょっとして椎骨動脈の血流が悪くなったのかなと注意して、それでちょっと中断したりすることもあります。

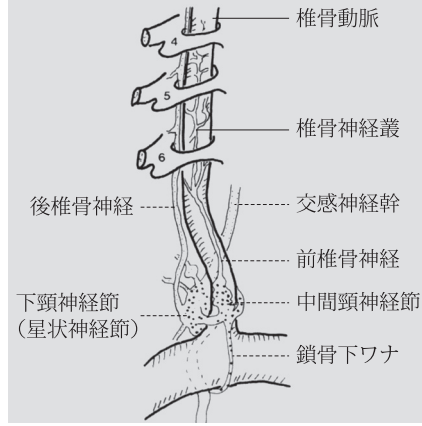
山内　電球の取り替えで上を向くときですね。それで無理をしていると、けっこう危ないこともあるということですね。

遠藤　はい。

山内　確かにめまいが来そうな話ではありますけれども。そうしますと、基本的には姿勢と考えてよろしいわけですね。どういった姿勢が悪いのでしょう。

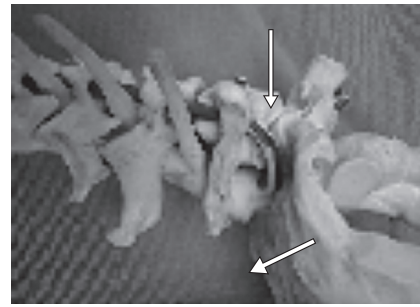
遠藤　頭の姿勢ということになると思うのですけれども、例えば上を向いていなくても、背中が丸くなった状態、今ですと、スマートフォンなどを使うときはどうしても手が下にいって、背中を丸くして扱うことがあると思うのですけれども、そのような姿勢で前を見るということになりますと、ただ前を見ているつもりでいても、首にとっては後屈をしている姿勢と類似した姿勢になってしまうことがあるので、そういったときのめまいとかももしかすると関係するかもしれません。

図1a　椎骨動脈循環不全



先天的狭窄
自律神経失調（過緊張、ストレス）
加齢による動脈硬化、狭窄
頸椎の変形による圧迫

図1b　椎骨動脈



頭部が後屈すると、椎骨動脈が後頭骨と第1頸椎との間で挟まれて狭窄する
美容院後頸性めまい（Endo：Spine. 2000）

山内　今、パソコン作業も含めて、首を前に突き出して仕事をするという機会が非常に増えています。しかも、

長時間が多いですね。そうしたときに、ふっと出てきうるような、そういった状況ですね。

遠藤　あごの突き出し姿勢が椎骨動脈のところを少し圧迫してしまう可能性があるので、後屈の姿勢、しかも首を回旋させるような、あごを突き出して首を回すような姿勢が非常に危ない姿勢かなと思います。

山内　姿勢そのものに関心を向けてほしいというところですね。猫背などの方はけっこう危ないのでしょうね。

遠藤　自分では真っすぐ前を見ているつもりでも、首にとっては後屈している姿勢になるので、首だけではなくて、胸椎、背中の部分を真っすぐにしていただくことが、首の姿勢を楽にさせることの土台づくりなので、ぜひ患者さんにご指導していただく場合には、首だけでなくて、背筋を伸ばしていただいて、あごを引くという姿勢が非常にいいのかなと思います。

山内　確かに「姿勢をよくしなさい」とまではいっても、具体的な指示がないということがあるのですが、どのように指導すればよろしいのでしょうか。

遠藤　長い期間オフィスの仕事をしていたり、台所仕事も前屈みが多いと思うのですけれども、そういった仕事が多い方は背筋が弱くなってくるため注意が必要です。

山内　背中の筋肉ですね。

遠藤　そうですね。背中の筋肉というのは、１日のうえでしっかりと収縮させるチャンスを自分でつくらないとないので、肩甲骨を寄せるような運動を１日２回、短い時間でかまわないのでしていただくのがいいのかなと思います（**図２**）。

図２　肩甲骨ストレッチ運動

肩甲骨に意識を集中して
腕を使って肩甲骨を動かします。

山内　１日にたった２回ですか。

遠藤　はい。これは筋肉を鍛えるだけではなくて、むしろ肩甲骨と肋骨の間の拘縮、肩甲骨が動かなくなる状態に姿勢が固まるのを防ぐという意味なので、拘縮を予防するということで、12時間おき、朝起きて夜寝ると、それはそれなりにあまり動きがないので、12時間おきにしっかりと肩甲骨を動かすことで、姿勢の柔軟性が出てくると考えています。

山内　両側の肩甲骨を寄せるような運動を２～３回、朝夕ぐらいですか、１日に２回ぐらいやると、随分違ってくるものなのですか。

遠藤　はい。一回一回をしっかり、ゆっくりとやっていただいて、肩甲骨をまるで肋骨からはがすようにして動かしていただくというのが、姿勢をよくすることのまず第一歩かなと思っています。

山内　同じような姿勢を長時間とっているというのも悪いのでしょうね。

遠藤　不動化、体を動かさないということと、あとそれにプラス、精神的なストレスが加わると、非常に自律神経の症状を誘発させやすい状態になるので、動かさないということを避けるということと、ストレスをため込まないようにするというのも、めまい発作を防ぐ意味では大切かなと思います。

山内　オフィスで１時間ずっとパソコンなどとにらめっこした後は、１分でもいいから、少し背筋を伸ばしてとか、そういったものもいいわけですね。

遠藤　ついついあともう少しと思って、仕事の切れのいいところまで頑張り過ぎてしまう。そうすると、長いこと仕事が続けられなくなるので、30分に１回は少し体を動かして、また次の仕事に取りかかるのがいいのかなと思います。

山内　予防効果にも当然なると考えてよろしいのでしょうか。

遠藤　これは予防が一番大切で、めまいというのは起こってからだと、なかなかそのときの対処というのは安静と首の位置を整えるぐらいしかないのですけれども、起こらないように予防することは１日の中でほかにも非常にメリットが出てくるので、運動して姿勢を整えるということを行うのがいいかと思います。

山内　どうもありがとうございました。

麻薬の診断書作成時の対応

新星総合法律事務所弁護士・医師
児　玉　安　司
（聞き手　山内俊一）

警備や理（美）容業の就職時に、麻薬や大麻使用者ではない旨の診断書作成を求められることがあります。肘関節の注射痕の有無で判断していますが、尿や血液検査も開業医レベルで必要でしょうか。必要の際は、具体的な方法についてご教示ください。

＜宮城県開業医＞

山内　この質問にあるような診断書で、我々が参考にすべき基準といったものは何かあるのでしょうか。

児玉　なかなか難しい質問で、麻薬や大麻使用者について、精神保健指定医が診断をする際には法律でどのような検査が必要かという基準があるのですけれども、実際に開業医の先生が請け負われるときは、ドクターの裁量にゆだねられている範囲が非常に広くて、ドクターの側がたいへん困られることも多々あるようにお聞きしています。

山内　実際問題として法律的な面で、例えば診断書ですね、こういったものはある程度定義はされているものなのでしょうか。

児玉　診断書については、医師が診断の結果、得た判断を表示し、人の健康上の状態を証明するために作成する文書と解釈されています。

山内　それに関して、例えばこういった事例が来たときの作成の要件といったあたりを含めて少し解説願えますか。

児玉　麻薬や大麻使用者ではない旨の診断書について、個々の開業医がどのような場合にどう判断すべきかという手取り足取りの規制は細かく存在してはおらず、大枠として規制のポイントが３つあります。

１つ目は故意に虚偽の診断書を作成してはいけないというルールです。虚偽診断書作成罪、刑法160条の条文がありまして、医師が公務所に提出すべ

き診断書、検案書、または死亡証書に虚偽の記載をしたときには、３年以下の禁錮または30万円以下の罰金に処するというたいへん厳しい規定があります。

山内　下手すると医師免許の取り上げにもなりかねないということですね。

児玉　ただ、これは過失で、つまり何かのエラーがあって間違えて診断書を書いたということは処罰されません。わざと、故意に虚偽の診断書を作成したという場合だけが対象になっています。

山内　そのほかはどうなのでしょうか。

児玉　２つ目の重要なルールは、診察をしないで診断書を作成してはいけないということです。これは医師法20条に「医師は、自ら診察をしないで治療をし、もしくは診断書もしくは処方箋を交付し、自ら出産に立ち会わないで出生証明書等を交付してはならない」という規制がありまして、これは刑事処罰の対象になっています。

山内　さらにもう一つというのは何でしょうか。

児玉　３つ目は、正当な拒絶事由がない場合は診断書を交付しなくてはいけないというルールです。診断書交付義務として医師法19条２項に規定があります。ただし、これは刑事処罰はありませんし、これまで裁判例等で正当な拒絶事由を比較的広く認めてきています。

山内　ただ、いずれにしても、文章としてはきちっとなっていますが、現場でこれを運用するときにはかなりグレーゾーンがいっぱい出てきそうな感じもしますね。

児玉　おっしゃるとおりです。例えば診断書が詐欺や脅迫などの不正目的で使用される疑いが客観的状況から濃厚であるような場合については、診断書を作成すること自体をお断りすることはできますし、他方、ドクターの裁量でどの範囲の検査をするかということを判断するのが医師資格に伴う権限であり、義務として法律の中で定められているところです。

山内　例えば、あまり書きたくないなといったようなケースで、どこかほかの公共の施設、警察病院みたいなものもありますが、ああいうところに依頼するというわけにもいかないわけでしょうか。

児玉　それはなかなか難しい問題で、今回の質問は麻薬や大麻等に関する質問だけなのですけれども、今、社会生活の中で、医師、歯科医師、薬剤師、救命救急士などの医療関係の資格から、理容師、美容師、さらには警備員になるとき等にも医師の証明書が必要とされていますし、運転免許や成年後見制度にかかわる判断等々、非常に広い範囲の判断が医師に求められているという状況があります。その中で、その全

部を第三者の公的な機関にゆだねるということになりますと、制度の運用も、予算措置もなかなか難しいことになりますので、現実には一人ひとりのドクターがまさにプロフェッショナルとしての裁量をもって、この診断書というなかなか重たい問題に向き合わざるを得ない状況になっています。

山内　具体的なところになりますが、診断書作成のときの要件ですが、これだけでも、全部満たそうと思うと非常にたいへんな感じがします。すべてをやる必要は必ずしもないということでしょうか。

児玉　はい。例えば、薬物中毒の検査方法や診断基準については、精神保健指定医についての麻薬および向精神薬取締法施行令が参考になります。その施行令は、問診、視診、触診、聴診、打診、禁断症状の観察、脳波検査、肝機能検査、禁断症状誘発検査、尿検査、経歴や環境の検討など、非常に広い範囲の検査を列挙しています。

山内　とてもできそうにないものもありますね。

児玉　おっしゃるとおりです。ただ、ここで大事なポイントは、どのようなときに、どこまでの検査を施行するかというのは、医師の合理的な裁量に基づく判断とされていて、常に全部をやる義務があるのではなく、例えば問診、視診、触診の結果や、経歴や環境の検討などを踏まえて、どこまでの検査をするかを決めていく権限がドクターの側にある。それは精神保健指定医のような、法が診断手順を定めている場合だけでなく、開業医一人ひとりがこういう患者さん、あるいはこういう診断書を求める方に向き合われたときに、どこまでの検査をするかということ自体の裁量をゆだねられている。常に全部が義務ではない。どこまでやるかというのは医師の判断だということになります。

山内　たとえて言いますと、この10年来ずっと通院されているような患者さんに対しては、まあ大丈夫だろうということで簡単な問診で済ますということも可能ということでしょうか。

児玉　おっしゃるとおりです。厳格な要件を課しているときでも、経歴や環境の検討などということで、長らく、例えばかかりつけ医として、家族環境から疾患の状況なども皆わかっているときに、簡単な問診で済ますことは医師の裁量としてありうることと思います。

山内　問診の要ですけれども、例えば職業とか、そういったものなのでしょうか。

児玉　ドクターが判断に必要な生活状況も含めて、それを聞くことができるからこそ診断ができ、診断ができるからこそ診断書が書ける。それだけ医師という仕事が社会の中でたいへん信用性の高い職業とされているので、そ

ういう対応を求められているということだろうと思います。

山内　一方で、初診でいきなり来られた場合はなかなか対応が難しいような感じがしますね。

児玉　おっしゃるとおりです。様々な診断書の作成、とりわけ大麻、アヘン、その他の薬物中毒に関連する診断書について、初診で作成する場合には正確性、実効性が不十分という議論もあります。

山内　例えば注射痕を調べるとありますが、実際の刑事事件になりますと、全身、裸にして検査することもやっているわけでしょうが、我々ではそこまでなかなかできないですね。

児玉　全くおっしゃるとおりです。結局、どのような目的に使われ、その診断書がどのような法律的な効果をもたらすかということによって、必要とされる観察期間も検査の範囲も随分異なってくるように思われます。

ちょっと一例を挙げさせていただきますと、成年後見制度が高齢社会とともにだんだんにその活用の範囲を広げているところですけれども、最高裁判所事務総局は、以前から本人を診察している医師が作成する場合、１回の診察で作成されることが想定されるものの、初診など、医学上の資料が不十分な場合は１カ月程度の期間、２～３回の診察で作成されることが想定されるということを、成年後見制度における診断書作成の手引きの中で書いています。これは成年後見という制度の重要性、それがもたらす効果の重大性を考えて、それに関する診断書を作成するときには、やはり初診では無理だろうということを示している内容だと思います。

山内　いずれにしても、個人と公とのバランスのうえで我々もしっかりと判断をしなければならないところではあるということが言えると思うのですが。

児玉　おっしゃるとおりだと思います。

山内　ありがとうございました。

HTLV-Ⅰウイルスによる成人T細胞白血病・リンパ腫

埼玉医科大学国際医療センター造血器腫瘍科准教授
塚　崎　邦　弘
（聞き手　池田志孝）

40歳女性、出産時に婦人科でHTLV（成人T細胞白血病）抗体陽性といわれて、定期的な検査が必要と説明されました。末梢血で白血球分画を定期的に検査する以外に必要な検査はあるでしょうか、ご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池田　40歳女性で、出産時にHTLV抗体陽性といわれたということですが、HTLV、成人T細胞白血病というのはどんな病気なのでしょうか。

塚崎　HTLVは、ウイルスの一種で、Human T lymphotropic virus、あるいはHuman T cell leukemia virusの１型、type Ⅰ というのがつき、HTLV-Ⅰといいます。このウイルスが成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma；ATL）の原因ウイルスです。これは1980年代に初めてヒトで見つかったレトロウイルスです。そして、HTLV-Ⅰが見つかったときに、1970年代に日本で発見されていたATLという白血病・リンパ腫の原因ウイルスであることが同定されたのです。

この後、HTLV-Ⅱ、HTLV-Ⅲというウイルスが次々に見つかったのですが、HTLV-Ⅲは今名前が変わっていて、HIV、ヒト免疫不全ウイルスですが、当初はHTLV-Ⅲといわれていました。どのウイルスもCD４陽性のTリンパ球に感染し、HTLV-Ⅰはこの細胞を腫瘍化する。HTLV-Ⅲ、すなわちHIVはこの細胞を滅ぼす。それに対して、HTLV-Ⅱはほとんど何もしないということがわかっています。

池田　これは母子感染とうかがったのですけれども、ウイルスが体の中に入ってきて白血病になる、これはどのようなスパンになっているのでしょうか。

塚崎　このレトロウイルスは自らの逆転写酵素を用いてプロウイルスDNAとなり、Tリンパ球の染色体DNAに組

み込まれ、基本的に潜伏感染というかたちを取っています。ですから、このウイルスがうつるためにTリンパ球が移動する必要があります。そのために、以前は輸血の場合に凍結血漿ではうつらずに、血球成分が入っている赤血球または血小板輸血でうつりました。それと同じように、Tリンパ球が入っているものとして、性交渉時に精液によって男性から女性に感染します。それともう一つ、Tリンパ球が豊富なものとして母乳があります。この母乳を赤ちゃんが飲むことによって消化管で母児感染を起こす。この３つがメジャーな感染ルートであることが知られています。

池田　その３つなのですね。それで体に入ってきて、白血球の中でどんどん増えていって、周りの白血球にまたうつっていくのでしょうか。

塚崎　大まかには感染したTリンパ球が分裂・増殖することによってウイルス自体も増えるということが知られています。先ほどお話ししましたHIV、以前はHTLV-Ⅲと言いましたけれども、このウイルスはホストの免疫をだんだん障害していくことによって、その後でウイルスタンパクが血中に増殖するウイルス血症（viremia）というかたちでエイズを発症します。HTLV-Ⅰはウイルス自身を発現せずに、感染細胞が増殖する、クローン性に増殖していくということで、宿主の免疫を回避しながら感染を長期維持したあとにATLという白血病・リンパ腫を起こします。

池田　そういう意味では、そんなに爆発的にはウイルス量は増えないわけですね。

塚崎　おっしゃるとおりで、キャリアといいますけれども、HTLV-Ⅰウイルスに感染した方の多くは、このTリンパ球の中でウイルス量はだいたい１％程度で一生涯を終えることになります。それに対して、母児感染でHTLV-Ⅰキャリアとなった方の中の５％程度の方が、60年程度を経てからATLという病気を発症します。

池田　例えば、お母さんがこのウイルス陽性で、赤ちゃんが母乳を飲みます。そうすると、60年ぐらいたたないと白血病にならないわけですね。

塚崎　そうなのです。

池田　すごい長いですね。この長くなる、時間がかかるという機序はわかっているのでしょうか。

塚崎　これはほかのヒトのがんとある意味同じだといえます。ヒトのがんというのは、小児、若い人には少なくて、高齢者に多い。それは遺伝子異常が５段階程度積み重なることによって、多段階発がんによってがんが起きるからだといわれています。ちょうどそれと同じことがHTLV-Ⅰキャリアの方にも考えられていて、HTLV-Ⅰウイルスに感染するということは１つ目の

ステップですけれども、あと４～５つの段階が必要だからこそ、60～70年たった後で５％弱の人に起こるのだろうと考えられています。

池田　その間にいろいろたくさんの遺伝子異常がかかわるわけなので、そういう意味では感染した細胞がクローン化して、それがずっと長く生きながらえているという考えなのでしょうか。

塚崎　おっしゃるとおりです。ですから、ATLを発症しない約95％のHTLV-Ⅰキャリアの人においては、感染したTリンパ球は一生涯、Tリンパ球の中の１％前後で維持されているわけです。

池田　ずばりHTLV-Ⅰ陽性の方で何％、腫瘍化してしまうのでしょうか。

塚崎　日本でのこれまでの疫学調査によると、母乳で感染した方の中の５％弱、１％強と考えられています。

池田　わずかですね。20人に１人いかない。

塚崎　今日本に大まかに感染症が100万人前後いるということがわかっていまして、年間だいたい2,000～3,000人に１人の方がATLを発症して、それが生涯となると数％ということになります。そして日本での新規ATL患者数は毎年約1,000人です。

池田　確率としては低いわけですね。末血で白血球分画を定期的に検査することは役に立つのでしょうか。

塚崎　ATLを発症する場合に、高悪性度のATLと低悪性度のATLという２種類のATL発症の仕方があります。高悪性度というのは急性型またはリンパ腫型といわれるタイプ、それに対して低悪性度はくすぶり型または慢性型といわれるタイプです。

高悪性度の場合はいろいろな臓器浸潤、日和見感染症、高Ca血症による症状をとることが多いです。それに対して、低悪性度の場合には症状がなくて、健診等で発見される、広い意味での慢性白血病の一種として発見される場合、また慢性の皮膚病変で発症する場合もあります。

池田　症状があって、それでHTLV-Ⅰの抗体が陽性ということで、診断が可能なのですけれども、予測としてそのほかに何か方法はあるのでしょうか。ウイルス量を測定するとか、そういうことで予測はつくのでしょうか。

塚崎　ATLを発症しやすいキャリアの方、ATLを発症しにくいキャリアの方、これは今先生がおっしゃられたように、まさに血液中のウイルス量を測定することによってかなりわかってきました。先ほどお話ししたように、母乳でHTLVに感染した人の数％がATLを発症しますが、ウイルス量がある一定の基準よりも高い人の場合にはその発症リスクが20％程度になるということがわかっています。しかしながら、ここが重要なことなのですけれども、この20％、ATLを発症するリスクがあ

るとわかったハイリスクのHTLV-Ⅰキャリアの方に対して、ではATLの発症を予防するいい方法があるかというと、残念ながらそれはないのです。

ということから、現在はHTLV-Ⅰウイルス量を測定することは、ATL発症高リスク群を同定することはできますが、その方々に介入する方法が残念ながらありませんので、そういう検査が必須かというと、そうではありません。現在、日本の幾つかの研究班でウイルス量を測定することは可能ですけれども、これが保険診療で適用となっているわけではありません。

池田　逆に言いますと、あなたは発症リスクが20％になりますねというのがわかること自体が、患者さんにとってはちょっと酷になりますね。

塚崎　そういう場合も現状としてはあります。ですから、私としてはHTLV-Ⅰのキャリアであるということが告知された一般人の方、これは現在は妊婦健診、それと献血に行かれて、感染症があるということを指摘されることがありますので、こういうかたちで、健康なのだけれどもHTLV-Ⅰのキャリアであるということを指摘された方々に対して、ある意味、定期的血液検査を推奨するには至っていないと思います。

しかしながら、何らかの病気があって受診する際は、その受診した医療機関では、自分がHTLV-Ⅰのキャリアであることを言われると、その病気がATLに関連したもの、あるいはこのウイルスはHTLV-Ⅰ関連脊髄症という、HAM（HTLV-Ⅰ associated myelopathy）といわれる病気の原因でもありますので、この病気の初期症状であるということがわかる場合もあるかと思います。

池田　今、いろいろな科で生物学的製剤などが使われているのですけれども、我々も乾癬という病気で使ったりするのですが、それに関して、HTLV抗体陽性の場合に投与をどうすべきかなど、あまりガイドラインにも書いてありません。一般的に、例えば患者さんがステロイドが必要な状態のときにはどのようにこれをアドバイスやモニターされるのでしょうか。

塚崎　医療人にとってたいへん重要なポイントです。リンパ腫の発症には免疫不全がかかわるというのは一般論としてありますので、HTLV-Ⅰ感染者においても免疫不全状態になるとATLを発症しやすいだろうと考えています。そういうこととして、今、HTLV-Ⅰ対策の宮崎大学の岡山先生がリウマチなどで種々の生物学的製剤を用いることによるHTLV-Ⅰキャリアへの影響を研究しています。この班では、乾癬等も含めて、生物学的製剤がHTLV-Ⅰキャリアにどういう影響を与えるかを調べています。現時点では、ATL発症の有無とともに、例えばウイルス量

の変動をフォローアップ中という状況です。

池田　今後それが明らかになっていくわけですね。

塚崎　それまではHTLV-Ⅰキャリアの方にそういう治療をされるときには、定期的な白血球分画のフォローが必要ではないでしょうか。

池田　最近、治療のトピックスはありますか。

塚崎　高悪性度のATLに対しては強力な化学療法をした後、早期に同種造血幹細胞移植を行っていくことで治癒をもたらすことができると、今推奨されています。

池田　治癒をもたらすということは、潜在しているクローンまで全部やっつけられるという意味なのでしょうか。

塚崎　まさに同種免疫療法が骨髄移植ではできますので、そうできることが報告されています。

池田　そういう意味では、通常の感染症で起こる病気というよりは、クローンさえやっつけてしまえば、感染していない状態と同じになれるということでしょうか。

塚崎　少なくとも５年、10年という長期生存を高悪性度のATLに対して４割前後にもたらすことができるという意味で、同種造血幹細胞移植はたいへんいい治療法です。

しかしながら、合併症が多い高齢の方には移植はできません。そういう方に対しての治療法も必要なのですが、それには日本で開発された抗CCR４抗体、モガムリズマブ、これが有用であることが報告されて、承認されていますし、最近はレナリドマイドという薬、これは骨髄腫や骨髄異形成症候群に使われていて、免疫調整薬ですけれども、再発ATLに対して有用であることから保健適用となりました。

一方、低悪性度のATLに対しては、皮膚病変があったり、日和見感染症があったりしても、標準治療は高悪性度となるまでwatchful waiting（WW）だったのです。WWは、副作用が少なくて、いい効果を出すことができる治療法がない場合、緩徐な経過をとる慢性リンパ性白血病などに使われている治療法です。現在初発のATLに対する標準治療は、低悪性度の場合のWWか、高悪性度の場合の強力な化学療法の後の同種造血幹細胞移植ということになり、中間的治療法がありません。そこにいい治療法を開発したいということで、今、ジドブジンというHIVの治療薬とインターフェロンの併用療法がATL、特に皮膚病変を有する低悪性度のATLに有用だという海外からの報告がありますので、それに対しての臨床試験が行われています。

池田　どうもありがとうございました。

アレルゲン検査

神奈川県立こども医療センター皮膚科部長
馬　場　直　子
（聞き手　池田志孝）

アレルゲン検査のためのスクラッチ、プリックテストについてご教示ください。

1．実施方法と実施する際の注意点
2．結果の評価方法
3．RAST法などによる血中IgE抗体の検査と比較した臨床上の得失

＜埼玉県開業医＞

池田　馬場先生、アレルゲン検査のためのスクラッチテスト、プリックテストについて、実際にどのようなものを用意して、どのようにするのでしょうか。

馬場　実施方法と実施する際の注意点についてお話しさせていただきたいと思います。スクラッチテストやプリックテストは、IgEの関与するアレルギー疾患の基本的な検査法として広く用いられています。抗原を皮膚に直接滴下し、皮膚に分布するマスト細胞の表面のIgE抗体と反応させて、遊離されるヒスタミンを主とした化学伝達物質による即時型反応である膨疹と紅斑を見る検査です。

まず、最も一般的に行われているプリックテストで、被検部位の選び方としては健常皮膚で行うこと。検査部位にはステロイドの外用薬を塗ってはいけないこと。また、抗ヒスタミン薬の内服は、ポララミンやペリアクチンのような第一世代抗ヒスタミン薬は24時間以上前からのまないこと。第二世代の抗ヒスタミン薬は３日以上前からのまないことなどが望ましいとされています。そして、アナフィラキシーの発症に備えて救急カートを用意しておくことが推奨されます。

まず、通常は前腕の屈側または背中を酒精綿で消毒します。そして、２㎝ぐらいの間隔を空けて抗原液を滴下し

ます。そのとき、ひじと手首の関節から少し離れた部位に行うといいと思います。滴下部位にあらかじめペンなどでマークしておくとやりやすいと思います。抗原液は鳥居薬品から市販されているスクラッチエキス鳥居がよく使われています。

陽性コントロールとして１％二塩化ヒスタミンを、陰性コントロールとして生理食塩水または市販のスクラッチエキスの対照液を用います。

抗原液を垂らしておいた皮膚に直角に針を刺して、抗原液を貫いて皮膚を軽く圧迫します。このとき、出血させないように注意します。針は１㎜のランセット針、クリックランセット弥生というものが市販されていて、これを用いることが多いです。ほかにも外国製のバイファーケイテッドニードル（Bifurcated needle）という、オハイオアレルギーラボ社から出ているようなものもあります。そちらのほうがより針が細くて出血しにくく、検査者による結果のばらつきが少ないといわれています。

忘れてはならないのは、必ず抗原液ごとに針を丁寧に消毒綿で拭き取ることです。すべてのプリックが終了したら、皮膚に残っている余分な抗原液を、お互いが混ざらないように気をつけながらガーゼなどで吸い取ります。そして15分後に判定します。

池田　クリックランセット弥生、これは特別なかたちをしているのでしょうか。

馬場　先に１㎜ぐらいのちょっと出っ張った針が付いていて、少し押すだけでちょうどいいぐらいの深さの傷がつくようになっています。

池田　指で持つサイドはプレート状になっているのですか。

馬場　プレート状で、持ちやすくなっています。

池田　ということは、余分に刺すこともない。ちょうどよい深さを選べるということですね。

馬場　はい。ただし、あまり強く押すと刺さってしまいますので、押してちょっとへこむぐらいの感覚でやることが大事だと思います。

池田　あまり痛みはないのでしょうか。

馬場　強く押さなければほとんど痛みはないと思います。

池田　小さなお子さんの場合もあまり負担をかけないようなかたちだと思うのですが、それで優しくやればあまり痛みもないわけですね。

馬場　そうですね。ただし、動いてしまうと余分に傷をつけてしまうことになりますので、動かないようにしっかり腕を押さえておいてもらうことが大切だと思います。

池田　スクラッチテストも同じようにやるのでしょうか。

馬場　スクラッチテストのほうです

が、プリックテストとの違いは、前もって注射針の先で皮膚を軽く傷つけておいて、そこに抗原液を１滴垂らすという方法です。プリックテストよりも感度は上がりますが、侵襲が多い分、アナフィラキシーを誘発する危険が高まりますので、スクラッチテストをする場合はあらかじめ点滴ルートを確保しておくことが望ましいと思います。

池田　プリックの場合は穴をちょっとだけ開ける感じ、スクラッチはすっと。

馬場　ひっかく感じです。スクラッチですから。

池田　ひっかくので、角質がある程度の長さは傷害を受けるということですね。

馬場　そうですね。

池田　そのために抗原液がたくさん入る可能性がある。それはちょっと怖いですね。やはりアナフィラキシーには注意が必要ということですね。

馬場　そうですね。

池田　実際に15分たったら、どのように判定されるのでしょうか。

馬場　判定は15分たってから、膨疹と紅斑の長径をノギスで測定します。抗原液による膨疹径が陰性コントロール液の３㎜よりも大きければ陽性とします。ただし、乳児では反応が出にくいため、膨疹径が２㎜以上、紅斑径が５㎜以上を陽性の基準としています。

検査が陽性の場合は特異的IgE抗体が存在して感作されていること、つまり抗原に対するアレルギーである可能性を示すのみで確定診断にはなりません。確定診断のためには、例えば食物であれば負荷試験が必要になります。

池田　陽性所見とは、紅斑なら、ただ平たくて赤い斑、膨疹なら、むくんで盛り上がるのですが、少なくとも両方がある必要はないのですか。

馬場　膨疹がないと陽性とはいえません。膨疹径で測るのが普通で、たいていは膨疹があれば紅斑も伴いますが、紅斑だけという場合には陽性とはとらないです。

池田　その辺の判断にちょっと難しいところがあるわけですね。膨疹が中心で、膨疹の直径を測って陰性コントロールと比較するということですね。

馬場　そうですね。

池田　それで、結果が得られたからといって、今度は、いきなり食物負荷というのもなかなか難しいということで、よくIgEラストなどが行われますが、IgEラストの結果とプリックテスト、スクラッチテストの結果というのは必ずしも一致しないのでしょうか。

馬場　必ずしも一致しないと思います。一般的にはプリックテストのほうが感度が高くて、IgEが陰性なのだけれども、プリックは陽性ということが、特に６カ月未満の乳児では多いようです（**表**参照）。

池田　その解釈ですけれども、例え

表　スキンプリックテストと血清IgEの比較

スキンプリックテスト	血清IgE
・侵襲が少ない	・皮膚の状態や内服の影響を受けにくい
・15分で結果がわかる	・定量化できる
・抗原を選ばない 生の抗原を要する口腔アレルギー症候群 血清IgEに検査項目がない食品	・プロバビリティーカーブが報告されている卵白・牛乳など
・感度が高い	・アレルギーコンポーネントを利用すると診断精度が上がる。オボムコイド（卵白）、ω-5グリアジン（小麦）、Ara h2（ピーナツ）など
・in vivo検査である	・アナフィラキシーのリスクが少ない

緒方美佳：乳児期に食物アレルギーを疑う場合、血液検査や皮膚プリックテストの進め方と結果の解釈についておしえてください　専門医が答えるアレルギー疾患Q&A　田原卓浩編集　中山書店　182-185, 2016より引用

ばIgEラストに使われる抗原というのは、例えば卵を取ってみますと、これはある程度精製あるいは分離されたものを使うのでしょうか。例えばプリックテストですと、as isといいますか、全部含まれたようなものを負荷しますけれども、IgEラストのほうはある程度成分が決まっているのでしょうか。

馬場　例えば卵でしたら、卵白と、さらにアレルギーコンポーネントのオボムコイドなどで見ます。卵白、卵黄、オボムコイドと、それぞれで見ることができるので、より細かく見ることができると思います。

池田　ある程度分画が分かれてしまっているので、反応が出たり出なかったりするかもしれないということですね。

馬場　そうですね。例えば、加熱卵白は大丈夫だけれども、生の卵白だと出るとか、卵黄は大丈夫だけれども、卵白は出てしまうとか、そういう細かいところまでIgEラストでは見られることになると思います。

池田　一方、プリックテストは全体を疑って見るということですね。

馬場　はい。

池田　小麦などもそういうことが起こるのでしょうか。

馬場　そうですね。アレルギーコンポーネント、ω-5グリアジンとか、そういったもので見たほうがより正確に出るということになっていますが、プリックテストやスクラッチテストの

場合には大まかに小麦ということだけです。

池田　大きく評価して、その中で陽性だったらIgEラストで細かく見ていくということになる。

馬場　そういうことになります。

池田　今、手技的にプリックテストは難しいので、ついついIgEラストに頼ってしまうというところがありますが、本来は、正確にやるためにはプリックテストをやって、IgEラストをやるということでしょうか。

馬場　そうですね。それと、６カ月未満だとIgEラストが出にくいといわれていますので、その出にくい年齢でもプリックテストだと感度よく出るということがあるので、小さい子に比較的行っています。

池田　そういう背景もあるのですね。逆に言いますと、６カ月未満のお子さんだと、手技的に難しいかもしれないけれども、優しくプリックを行うほうが赤ちゃんに対する負担も少なくて、正確であるということですね。

馬場　そうですね。

池田　その両方、IgEラストとプリックテストの結果を見て、先ほどの負荷試験ですか、それはある程度必要なのでしょうか。

馬場　本当に食物アレルギーなどを診断するには、負荷試験をしないと100％確定診断にはならないと思います。検査結果はあくまで参考値ですが、あまりにも膨疹が大きければ、それだけ食べて出る確率は高くなります。膨疹があまりにも大きいと、すぐに負荷試験というのはちょっと危険かなという判断になると思います。むしろ陰性のときに、ああ、大丈夫ということを確認することに有用かと思います。

池田　逆に、あまり膨疹が大きくない、あるいは陰性のときに少し負荷してということになるわけですね。

馬場　そうですね。

池田　具体的にはどのくらいの量を負荷するのでしょうか。例えば、よく小麦などでやられますよね。

馬場　食物負荷試験ですね。最初は耳かき１杯くらいを食べさせてみて、15分ぐらい様子を見て大丈夫であれば、倍、倍と増やしていくというふうにしています。

池田　例えば、15分後になってもうちょっと増やして、また15分たってと、それで何回かやっていく。１日１回とか、そういうのではないのですね。

馬場　そうですね。それで一応何か反応が出るところまで見て、じんましんなどが出たら、そこでストップして、その量は食べてはいけないということになりますから、それより少ない量を毎日食べるというふうに指導しています。

池田　診断もそうですけれども、いわゆるオーラルトレランスを誘導することにもつながるわけですね。

馬場　そうです。

池田　IgEラストとプリックテストを比較した場合の臨床上のメリット、デメリットという質問が来ているのですけれども、これはいかがですか。

馬場　まずIgE抗体の検査と比較したときのプリックテストの利点（**表**参照）ですけれども、簡便で迅速で安価であるということです。乳幼児の採血は手技がやや困難ですが、プリックテストは簡単です。また、15分で結果が得られますし、コストが安いです。

それから、抗原液を選ばないという利点があります。例えば魚のアレルギーなどは魚の種類によって反応が異なりますが、種類によってはIgEキャプラストなどの検査項目がない場合があります。

また、果物、野菜のような、加熱や加工によって抗原性が変わってしまうような不安定な抗原の場合には、生の食品そのものでプリック・プリックテストというものを行うことができます。

それから、感度が高いという利点もあります。血液中の特異的IgE抗体が陽性化しにくい乳幼児、早期でもプリックテストは陽性で、食物アレルギーを示唆するという場合もあります。しかし、感度が高いだけに偽陽性も出やすいので、注意が必要です。

池田　プリック・プリックテストというのは、イメージとしてはどのようにするのでしょうか。

馬場　プリック・プリックテストというのは、食品そのものに針を刺して、そのままその針を皮膚に刺すというテストです。

池田　まさにその原液。

馬場　抗原そのものです。

池田　抗原そのものをそのまま移していくということなのですね。

馬場　そうです。それを使えば何でもできるということになります。

池田　それは便利ですね。問題は偽陽性もありうるかもしれないということですね。特にプリック・プリックなどをしますと、プリックして移したもの自体に酵素活性があるものとか、ヒスタミンがあったり、いろいろありますね。

馬場　そうですね。

池田　ありがとうございました。

増殖糖尿病網膜症

杏林大学アイセンター教授
平　形　明　人
（聞き手　山内俊一）

38歳女性です。両眼とも進行した増殖糖尿病網膜症を認めた場合、急激に血糖の是正を行うと網膜症が進行するのはなぜかご教示ください。

＜香川県開業医＞

山内　網膜症で、特に失明がらみのものですが、最近の趨勢としてはどうなのでしょうか。緑内障が失明原因として非常に増えてきたということなのですが、治療の進行に伴って網膜症はだいぶ減ってきているのでしょうか。

平形　糖尿病網膜症は以前からわが国の失明原因の第１位でした。ただ、最近の統計によると、原因としては緑内障が１位になって、糖尿病網膜症は２位になっています。失明原因としては２位になったとはいえ、糖尿病の患者さんの母数は増えていますので、数自体はそれほど変わっていないのです。ただ、最近の疫学調査では増殖糖尿病網膜症という、網膜症の中で進んだタイプになる率は減ってきていることが、久山町スタディや舟形町スタディを中心にサジェストされるようになりました。内科の先生、眼科の先生の努力で、早くに治療して網膜症に注意する患者さんが増えたのだと思います。

山内　高度なもの、非常に悪いパターンのものはだいぶ減ってきたということですね。

平形　減っている傾向にあります。

山内　さて、質問に移りますが、これは古くから言われていて、また議論も多いところですが、急速な血糖コントロールを図った場合、かえって目には悪いのではないかという話があります。まず軽いレベルの糖尿病の網膜症にとどまっているあたりだと、こういった現象はそんなに多くないとみてよいのでしょうか。

平形　糖尿病の方で、網膜症がない、あるいは網膜症の初期の方で、一番勧められるのは早期の血糖コントロール

を目指し、目安としてHbA1cを７％未満に落ち着かせることが、網膜症の進展あるいは発症を抑制するというエビデンスがかなり出ています。それではその時期に急激に落としたからいけないかというと、明らかなエビデンスはなさそうです。

山内　海外からの報告も含めて、このあたりは少なくともエビデンスがないように私も思っています。問題は進んだ増殖網膜症、このあたりになってくると、またいろいろなパターンが出てくるかもしれないので、少し詳しくうかがいたいのですが。

平形　先生が言われるように、急激な血糖コントロールが一部の方に影響する可能性はあると思います。なぜかというと、糖尿病網膜症で視力が落ちる一番の原因は、黄斑部という網膜の一番真ん中、視力に関係するところが浮腫になる。その血管の透過性亢進が起きる。それは単純型の中期ぐらいでも、あるいは前増殖型でも、増殖型でも起き得て、病期が進んだ増殖型のほうが起きやすい。そういう黄斑浮腫という病態があると視力が落ちるので、患者さん自身は急激に進んだと感じます。それが血圧とか血糖コントロールに影響する可能性はあると思います。

ただ、質問にあった増殖糖尿病網膜症、これは新生血管というものが発生すると、すべて病態が増殖糖尿病網膜症です。糖尿病網膜症の中でも増殖の病態というのは、自覚症状が全くないものもあれば、硝子体出血などを合併して、非常に視力が下がっているものもあります。網膜剝離、あるいは血管新生緑内障を合併していると、これを放置すれば必ず失明します。つまり増殖糖尿病網膜症にはいろいろな病態があるので、この患者さんがどのぐらいの病態であるか。また、増殖糖尿病網膜症に網膜光凝固をしていないと、かなりの病態で、いつ病気が悪くなってもおかしくない。そういう眼科的な治療をしているかどうか、病態の進行はそれにもよるわけで、必ずしも血糖コントロールだけで、患者さんの自覚症状あるいは病期、あるいは視力が変化したかというと、それはなかなか難しいのです。

この患者さんが初診のときにすでに眼科の治療が始まって、そちらが落ち着いているかどうか、この進行に血糖コントロールが関係するかどうか、非常に考えなくてはいけないところです。もし網膜剝離や血管新生緑内障があれば、外科的な治療が必要になるので、むしろしっかりとコントロールしてもらって、いつ手術をしてもいいような状態に持っていかないと悪くなってしまう。

ただ、患者さん自体は黄斑部がやられないと自覚症状がないので、それが、治療が始まってから黄斑浮腫が出たり、あるいは硝子体出血が出た場合に、こ

れは治療をしたからだと誤解されることがありますが、これは眼科の先生とよくコミュニケーションを取っていただいて、増殖糖尿病網膜症はもしかしたら明日、硝子体出血が起きるかもしれない。それは血糖のコントロールの是非にかかわらず起きるかもしれない。そういうことを患者さんに理解していただくことが大切です。なるべく早く外科的治療を行うことになったとしても、その結果、炎症などを少なくするためには、血糖のコントロールをしていただいたほうがいいと思います。

山内　まず一つには増殖糖尿病網膜症は本当に進行した状況であるので、これは放っておくと突然失明ないし急激な視力低下がありうる。したがって、治療を開始して悪化したかどうか。たまたまその時期が重なってしまったか。そのあたりはよくわからない。一つにはそれが言えるのですね。

平形　はい、そうだと思います。

山内　もう一つは、眼科の先生のサイドからも、増殖糖尿病網膜症に対してはいろいろな治療が出てきていますので、それをスムーズに行うためには、ある程度のスピードで血糖コントロールをしてもらったほうが助かると。これも実際にある話なのですね。

平形　はい、そうです。手術とか網膜光凝固が適応の時期ですので、全身の状態がいいほど手術後の炎症も合併症も少ないと思います。

山内　少し戻りますが、眼科のこういう急速な症状の悪化ないし網膜症の悪化というものを見た大規模スタディというのは、実際問題としてあるのでしょうか。

平形　血糖コントロールに関しては、非常に古いスタディであるDCCTでも言われています。エビデンスの高いものとして厳格な血糖コントロール、血圧のコントロールも病態進行の抑制に重要であることは、KUMAMOTO studyも含めて、いろいろな疫学調査で知られています。ただ、一部の症例で一時的な視力低下が生じることもいわれています。それが先ほどお話しした黄斑浮腫の出現によるのかもしれません。しかし、最終的な長期予後にとっては早く厳格に血糖をコントロールするのが現在のエビデンスだと思います。

ただし、そのときに低血糖発作や高血圧の変化など、そういう多因子が加わってくるので、どういう症例で一時的な視力低下が起きるのか、それが黄斑浮腫によるものかどうか、どういうものに関係するかは、まだはっきりと分析が出ていないと思います。

山内　私は何十年、糖尿病の患者さんを見てきましたけれども、急速な血糖コントロールによって実際に網膜症が急速に悪化した症例というのはあまり見たことがないというのが実感です。この先生の質問は、メカニズムはどうなのかということなのですが、これも

まだわかっていないのですね。

平形　わかっていないですね。網膜症の進行は、特に増殖糖尿病網膜症は先ほど話したように、目の中の構造、特に目の中の硝子体という液体に新生血管が絡んでいるため、全身に関係なく、目の所見によって進行することが十分ありうるのです。とにかく患者さんに自覚症状がなく急に変化する。それが治療時期に一致する人がいるのです。やはり病態の説明をして、眼科の意見を必ず確認しておく。眼科の先生から患者さんにもよく病態を理解していただいておくことが一番大切だと思います。

山内　最後に、黄斑浮腫に対して、近年、抗VEGF薬が用いられることが多くなりましたが、現在、こちらに関する評価としてはいかがなのでしょうか。

平形　抗VEGF療法というものは、現在、黄斑浮腫の治療の第一選択となっています。黄斑浮腫といっても、先ほど話したように、比較的網膜症が軽いものから発症しうる。増殖期になれば、その頻度が上がる。黄斑浮腫にもいろいろな病態がありますが、黄斑領域の局所的な血管の瘤から限局して浮腫が起きるタイプがあります。そういうものに対しては、限定したところへのレーザー光凝固ということで、かなり早く治療ができます。一方、黄斑部の全体的にどことなく、すべての血管からびまん性に血液成分が漏出しているびまん性の黄斑浮腫に対しては、神経の環境をよくするという意味においては、今は抗VEGF療法が第一選択です。それは血管の透過性亢進にVEGFがかなり関与していることがわかったからです。

ただ、どうしてもほかの因子の関与で抗VEGF療法に反応が悪いものに対してはステロイドの局所投与を行います。線維の膜を伴っているような黄斑浮腫に対しては硝子体手術が選択肢になっています。

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（Ⅳ）

AIのヘルスケアへの応用

東京医科歯科大学ゲノム病理学分野教授
石　川　俊　平
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　人工知能、AIと略すことになると思いますが、AIの医療・介護、ヘルスケア領域への応用ということでうかがいます。

まず、人工知能、これはどういうものなのでしょうか。

石川　人工知能というと、人のようなかたちをして、人のようなことを考えて、人と同じようなことをするようなイメージをお持ちの方が多いと思うのですが、今応用されつつある人工知能というのは、どちらかというと人そのものというよりも、人が考えること、人がやりたいと思うようなことをいろいろなプログラムを使ってやるというような何かの目的に特化した、そういう人工知能のほうが今は使われていると思います。

齊藤　人工知能というのは、その知能が勉強しないといけないのでしょうか。

石川　そうですね。

齊藤　これはディープラーニングということなのですか。

石川　同じようにディープラーニングという言葉もよく聞かれるようになってきたのですが、これは特に最近の人工知能ブームの火つけ役になった非常に重要な手法の一つです。簡単にいうとニューラルネットワークといって、人の脳がものを考えるように、例えばニューロンやシナプスを仮定し、たくさんの画像を見せたり、たくさんの分子を見せたり、音声を聞かせたりと、柔軟に学習していく、そういうプログラムのことをいいます。

非常に柔軟性が高くて、いろいろな状況に応用できることが最近よくわかるようになってきました。医療分野であると主に画像ですね。CTの画像や病理の画像など、こういうものに幅広く応用できるようになってきました。

齊藤　今、医療への応用で画像が出てきましたけれども、病理あるいはCTはそれぞれの専門の先生がこれまで診断していたわけです。そこにAIを使っていくということですか。

石川　AIでよく使われているディー

プラーニングという手法は、非常に簡単というか、病理の画像だと、例えばがんの画像をたくさんコンピュータに読み込ませる。あとこれはがんであるとか、これはがんでないとか、そういう答えを用意する。そういうものを何千枚、何万枚とたくさん読ませていくと自動的に規則を見つけ出す。今まで規則というのは学者たちが自分で考えてプログラムしていたのですが、ニューラルネットワークが自分で考え答えを出してくれる、そういうものです。

例えばがんですと、もちろんこれががんであるかがんでないかの識別もそうなのですが、非常にプラクティカルな側面をいいますと、手術のリンパ節などで転移を探したりというのは非常に病理医の中では手間のかかる仕事です。それを自動でやってくれるとか、そういう病理診断の補助に使われる技術がまさにできつつあると思います。

齊藤　病理医の負担が非常に増えつつある中で、こういったものが大きな負担軽減につながるということでしょうか。

石川　そうですね。当たり前のことですが今まで病理医の診断は、いろいろなCTの画像解析も含めてですが、人の中にしか知識は蓄積してこなかった。これが病理医の方、放射線科医の方が引退しても、どんどん知識としてコンピューターの中に蓄えていけるので、それがいろいろなところで利用できるようになるということが一つのメリットだと思います。

齊藤　遠隔医療でも可能になってくるのですね。

石川　そうですね。そういう医療機関、僻地、僻地まで行かなくても、最近は一人病理医とか一人放射線科医のように、一人でやられている方が多いので、そういう方が客観性を持って、同じスタンダードでできるということです。患者さん自身が自分のいろいろな画像とか病理のスライドとかを持たれて、自分で判断するようなことも、おそらくオプションの一つとしてできるようになるのではないかと思います。

齊藤　医療の情報には言葉の、あるいは数字の情報もありますが、これはどうするのでしょうか。

石川　今、画像の話をしましたが、画像以外に多くの医療情報が存在するところ、カルテとかには、それぞれの診断医が書いた文書のようなかたちで、非構造化されたデータといいますが、そのまま残っているデータがたくさんあるわけです。こういうものを読み解いて、基本は例えば単語ごとに分解してその構築を理解してその意味も理解する、そういう人工知能もあるのです。これが最近よくいわれているIBMのワトソンなどで、いろいろな医療情報の中から重要な情報を見つけ出したり、最近だとゲノムの情報、例えばがんのシーケンスをしてそのファイルを入れ

ると、この変異が重要であるとか、その変異に対応する薬は何かとか、こういう治験が走っているとか、そういうものを医師に対しプライオリティーをつけて見せてくれるという技術ができつつあるのです。

実際に現在パブメドみたいなところだと、何千万も医療の文献があって、個人個人の医師では処理しきれないデータがあります。こういうワトソンのような、自然言語処理といいますが、言語をベースにした人工知能を使うと、非常に重要な情報が優先順位をつけて上がってきます。こちらも世界中でいろいろなアプリケーションが広がりつつあります。

齊藤　こういうAI領域もあるということですが、これは介護にも使われてきているのですか。

石川　介護になると家庭での介護を含めて、患者さんに対し介護士の方が手取り足取りやってくださっています。それもおそらく、よく言われていることですが、人工知能を搭載したロボットができるようになってくるだろうと思われます。

今までのロボットは、ロボットをつくる技術としてはあったのですが、何が足りなかったかというと、物を認識する能力でした。例えば片付けをするのに、ここにゴミがあります、コップがあります、そういうものをきちんと認識してつかむとか、そういうことはなかなかできなかったのです。それも、先ほど画像に人工知能が使われるという話がありましたが、実際の画像として物をとらえてつかむ。例えば、固いものなら固いもののつかみ方、やわらかいものならやわらかいもののつかみ方がありますが、そのように変えたり、料理をしたり、掃除をしたり、そういうところにもかなり人工知能は使われようとしています。

齊藤　国内、国外で今の状況、産業界はどのようになっていくのでしょうか。

石川　例えば、今言ったロボットでは、物をつかむようなロボット以外にも、例えば患者さんと会話するだけのロボットなら映画のセリフなどをずっと人工知能に読み込ませると同じような会話ができるようになるわけです。そういうものを製造する企業が出てきたり、当然今まで大量のデータをため込んでいたIT系企業も、まさに人工知能で医療分野にも乗り出してきます。

日本は特にものづくりなどが盛んですから自分たちでロボットをつくって、その中で物を認識して学習していく、ものづくりとカップリングしたような人工知能のあり方というものもあります。実際にそういう企業がたくさん出てきていますし、これらはヘルスケアだけが専門の企業というわけではありません。血液の中のいろいろな生化学の値までいかなくても人の姿勢や動き

方とか、そういう人の行動履歴をとらえるだけで十分ヘルスケアの情報になるのです。そういうものを家庭の中にセンサーとして置くのです。こうしたセンサーが病院の中以外にも、家庭の中でのヘルスケアという視点でたくさんのデータをためて人工知能に使われていくことが行われつつあります。

齊藤　そうなると、近い未来ではどうでしょう。

石川　今のようなロボットが出てきたり、かなり正確な診断が人工知能でできるようになると、医療の人の役割は当然変わってくると思うのです。状況によっては人工知能のほうが正確な判断を下すことも当然あっていいと思うのですが、先ほどのようなディープラーニングですと、時々「おっ」と思うような答えを出す。しかもその中身が、なぜそういう判断をしたかがなかなか見えにくいときがあるのです。そういうものも含めて人のコンパニオンとして使っていく使い方がしばらくは続いていくと思うのですが、それも将来的にはどんどん人のいろいろな機能を置き換えていくようなところは当然出てきていいと思います。

こうしたことによって、いろいろな人が仕事を失ってしまうのではということをよく聞くのですが、当然、将来的には仕事の内容はどんどん変わっていく。そういう創造的な破壊はあっていいと思うのですが、少なくとも今は人工知能が読み込むデータをつくるのにかなり人がいるのです。

齊藤　教えるほうの、ですね。

石川　データのノイズを取ったり、きれいなデータを用意したりと、今我々の研究を含めて人工知能の現場というのは、人工知能を導入することによって余計に人が必要な状況になっているのです。先ほどのIBMのワトソンなども、ワトソンヘルスケアというものをつくって、数千人の人を雇っているのです。そのほとんどが医師なのですが、何をしているかというと、機械に教え込むデータをきれいにして、これは合っている、これは間違っているというトレーニングを日々行っているのです。しばらくは人工知能のために人がたくさん必要になるという、ちょっと逆の状況になるかと思っています。

齊藤　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（Ⅳ）

がんの免疫療法

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門教授
河　上　　裕
（聞き手　大西　真）

大西　河上先生、がんの免疫療法のここ数年の進歩は目覚ましいものがあるかと思うのですが、そのあたりを教えていただけますか。

河上　がんの免疫療法は歴史があります。もともとは1900年ごろ、Coleyワクチンという細菌をつぶしたワクチンで始まったのですが、この５年間で大きな進歩があり、免疫チェックポイント阻害剤という薬が、いろいろながんで一定の効果を示すことから、日本でもすでに５つのがんで承認されました。これからどんどん進むと思います。

大西　具体的に、５つのがんというのは、どういうがんでしょうか。

河上　最初は悪性黒色腫という皮膚のがんで、２番目が肺がん、それから腎臓がんとホジキンリンパ腫と頭頸部がんの５つが今、承認されています。アメリカではそれに加えて、膀胱がんとマイクロサテライト不安定性がんも承認されています。

大西　ここ最近、だいぶ進歩してきたのですね。

河上　随分変わりました。

大西　今話に出た免疫チェックポイント阻害剤の現状ですが、オプジーボなどいろいろ話題になっていますが、免疫チェックポイント阻害剤の現状を少し詳しく教えていただけますか。

河上　がんの薬というと、多くのものはがん細胞を標的とする薬だったのですけれども、この免疫療法、チェックポイント阻害剤はT細胞というがんを攻撃する、特にキラーT細胞上の分子に対する阻害抗体で、アメリカでは最初にCTLA-４に対する阻害抗体（ヤーボイ）が承認され、その後PD-１に対する抗体（オプジーボとキートルーダ）が承認されたのです。

日本ではPD-１の抗体が世界で初めて承認されたのですが、最初は悪性黒色腫でしたが、腎臓がんや肺がんなどいろいろながんでも効くことがわかりました。ただ、単独投与では奏効率が10～30％です。実は効かない人のほうが多いということなので、これが今の課題になっています。

大西　様々な薬が出てきたのですね。次にT細胞養子免疫療法ですか、これは以前からも行われていたと思うのですが、最近はどのような状況なのでしょうか。

河上　チェックポイント阻害剤もT細胞上の分子に対する阻害抗体を投与しますが、エフェクター細胞は、いわゆるキラーT細胞です。私はもともとアメリカの国立がん研究所に10年いましたが、そこのボスのスティーブ・ローゼンバックは、養子免疫療法を世界一実施した研究者です。

最初はLAK療法も行いましたが、LAK細胞はがんに行かないという問題があり、その後、T細胞療法、特に培養腫瘍浸潤リンパ球を使ったTIL療法が行われました。これは一定の治療効果を少なくともメラノーマで示しました。しかし、多くのがんではうまくいかないこともあり、最近は人工的に遺伝子を改変してがんを攻撃するT細胞をつくることが行われています。

具体的には、がん抗原はいろいろあるので、がん抗原を認識するT細胞受容体、あるいはキメラ抗原受容体（CAR：chimeric antigen receptor）、これは抗体ががん抗原を認識する部位とT細胞の定常部位を隔合させて人工的につくるものですが、こういう人工的な操作をすると、自然では存在しない抗腫瘍T細胞をあっという間につくることが可能なのです。

特に、私はもともと血液内科医ですが、B細胞性の急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、これらで化学療法が効かない人にも、CD19というものをターゲットとしたCAR-T細胞が使用され、非常によく効くという結果が出ています。今、治験が進んでいますので、今後承認されると思います。

大西　随分盛んになっているのですね。

河上　非常に盛んに行われています。

大西　がん免疫療法の特徴、奏効率や治癒率、生存率などはどのようなぐあいですか。

河上　チェックポイント阻害剤は特にPD-１とその相手方のPD-L１の阻害抗体が一番注目されています。単独でも様々ながんで10～20％、多くて30％ぐらいですが、明らかに効きます。特徴的なのは、一度効いた人は比較的持続的な抗腫瘍効果があります。例えばCTLA-４の抗体、イピリムマブという薬は、10年生存が進行した悪性黒色腫で約20％なのです。

大西　すごいですね。

河上　それからPD-１抗体ニボルマブ、オプジーボでは５年生存が34％という成績が出ました。生存曲線を見ると、３年を超えるとだいたい平坦になるのです。ということは、３年を超えて生存する方は、かなり治癒に近い状態かもしれないということです。逆に効かないがんが幾つか挙がったぐらい

で、多くのがんに一定の効果が示されています。

大西　そうしますと、少し話が出ましたが、効く人と効かない人を事前にどう見分けるか、そのあたりの今後の課題を教えていただけますか。

河上　それが重要な課題です。奏効率がだいたい10～30％ですので、効く方と効かない方をできれば治療前、あるいは治療早期に見分けることが非常に重要です。それから、続けて効くものの、いったい、いつまで続けたらいいのかということもあって、それらを決めるのに、我々の世界ではバイオマーカーと呼ぶものを見つけることが、今、世界に注目されている第一課題です。

大西　幾つかその成果は出てきているのでしょうか。

河上　がん種によって機序が微妙に異なるので、がんごとに決めなければいけません。例えば悪性黒色腫などではT細胞が最初に治療をする前に、がんにきちんといること。T細胞が機能すると、インターフェロンなどが分泌されて、相手方のがん細胞や、がんの中にいる免疫細胞にPD-L１が発現します。エフェクターT細胞はPD-１を出しており、相手方のがん細胞や周りの細胞がPD-L１を出すようになる。PD-１とPD-L１が結合してT細胞を抑制して、がんが排除できない状況になっている方に、阻害抗体を投与すると効くことがわかりました。ということは、逆に言うと、PD-L１が出ている方や、T細胞ががんにいる方、インターフェロンγが少し出ている方は、そういうものが治療効果を予測するバイオマーカーになる可能性があるのです。

実は研究レベルではかなりのことができますが、実臨床となると簡単な検査しかできません。今唯一臨床で使われているのが、PD-L１です。肺がんの治療ではPD-１抗体投与前に、PD-L１が50％以上の肺がんに出ているとき、ファーストラインで抗体を使ってもいいと最近承認されています。今後いろいろなことが研究されると思います。

また、もっと機序を解析すると、がん細胞は遺伝子の異常の病気ですから、いろいろな遺伝子に傷がついています。そうすると突然変異に由来する変異抗原ができて、それに対してT細胞が反応していることがわかってきました。そうすると、例えばDNAシークエンスで、がん細胞のDNA突然変異数を測定して数が多いとT細胞応答が起こりやすくなる。それもバイオマーカーになるということで、研究レベルでは幾つかの因子が注目されて研究されています。将来的には臨床でも使えるようになると思います。

大西　いわゆる個別医療、プレシジョン・メディシン、そのあたりのアメリカや今後の日本の動向は非常に重要になっていくと思うのですが、そのあ

たりを教えていただけますか。

河上　免疫療法のためのバイオマーカーを見つけることは、まさにプレシジョン・メディシンで、アメリカではオバマ前大統領がプレシジョン・メディシンをスタートしたのです。政権が代わったので、今後どうなるか注目していますが。それから、新しいがん治療を開発するためのムーショットプロジェクトもスタートしました。遺伝子解析とか様々な解析によって個別化していく。免疫療法はそのうちの典型的な例です。例えば、DNAをシークエンスすることによって効く人、効かない人を見分ける研究がものすごく盛んに行われている状況です。

大西　今後はそういったことが臨床の現場でかなり応用されてくるのですね。

河上　少しずつ進んでいくと思います。

大西　特にどのあたりが日本では進んでいるのでしょうか。

河上　圧倒的にアメリカで研究が進んでいますが、日本人の場合は遺伝的な背景も環境因子も違うので、日本は日本でしっかりと、日本人に対し同じような研究をやらなければいけないですし、日本に多いがんもあります。例えば胃がんとか肝臓がんは日本に多いですので、その辺のがんは日本でしっかりやることが非常に重要だと思っています。

大西　それはまさに産学協同というか、そういった体制で行っていかなければいけない感じですね。

河上　そうですね。

大西　今後は非常に大きな展開が期待されると考えてよいでしょうか。

河上　どんどん進むと思います。

大西　患者さんにとってはいろいろなチョイスができる時代になったのですね。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（Ⅳ）

ウイルス療法

東京大学医科学研究所先端医療研究センター先端がん治療分野教授
藤　堂　具　紀
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　ウイルスを使ってがんを治療しようとする、非常に興味深いお話ですが、いつごろからこういうことを先生は発想されていたのでしょうか。

藤堂　もともとは、大学生のころから何となく、がんはウイルスで治るのではないかと、何の根拠もなく思っていました。私は脳外科医になってから、脳外科医の最大のチャレンジは悪性脳腫瘍の治療ということで研究を進めていたのですが、そのときに既存の治療法とは全く異なるアプローチでないと悪性脳腫瘍の根治は不可能だろうと考えていました。その矢先の1991年、「サイエンス」という雑誌に脳外科の先生がウイルスを用いてがんを治すという論文を発表されて、これがやるべきことだと思って、その研究に入ったのです。

齊藤　アメリカの脳外科医がそういった、基礎的な研究をされたということですが、どんなことを行ったのでしょうか。

藤堂　実はウイルスを使ったがん研究の歴史は比較的古くて、ウイルスががん細胞でよく増えることは昔から知られていました。文献をひもといてみると、1950年代や60年代には、いわゆる野生型ウイルスとか自然弱毒ウイルスを用いてがんを治すという、今でいう臨床試験が随分行われたのです。しかしそれが結局治療法として確立しなかったのは、病原性を人為的に制御する方法がなかったからです。

それを、1991年にマルトゥーザという脳外科の先生が単純ヘルペスウイルス１型の遺伝子を改変して、がん細胞だけで増えるウイルスを人工的につくって治療に用いるという論文を発表したのです。ウイルスの遺伝子組み換えという手法がウイルスの作用を人為的に制御する手段になることが発表され、それ以降、ウイルス療法の開発が飛躍的に進歩しています。

私はアメリカの、そのマルトゥーザ先生のところに留学して、1995年からウイルス療法の研究を始めました。

齊藤　まずつくられた第一世代の効

果を見たということですが、どんどん進歩しているということでしょうか。

藤堂　1991年に発表されたのは今でいう第一世代の単純ヘルペスウイルス１型で、これはウイルスの１つの遺伝子を改変させて、がん細胞でよりよく増えるように、正常ではあまり増えないようにしたウイルスなのです。しかし、それでは臨床に使うには、やや安全性に乏しいことから、その後、さらに第二世代、２つのウイルス遺伝子を改変させたウイルスがつくられました。

私は1995年にアメリカに行きましたので、当時、第二世代がちょうどできたばかりのころでした。私はそこのグループに加わって、第二世代のウイルスを悪性脳腫瘍の治療として臨床に応用する、いわゆるトランスレーショナルリサーチを行っていました。1998年には実際に第二世代のヘルペスウイルスを使った臨床試験を行ったのです。

齊藤　今から約20年前、そういうことが行われてきて、さらに進歩してきているのですね。

藤堂　そうです。実は第二世代のウイルスを臨床試験に持っていく過程で様々な、非臨床試験といいますか、前臨床の動物実験を行っています。そのときに一つ大きな発見をしました。ウイルスががん細胞を直接破壊するのがウイルス療法の原理ですが、ウイルスを腫瘍の中に打って、ウイルスががん細胞で増える過程で、さらに、がんに対する免疫ができてくることを見つけました。つまり、ウイルス療法という治療は、がんワクチンとして非常に効率よく働くという、一つの発見でした。

一方で、第二世代のヘルペスウイルスは臨床試験でも、また非臨床試験でも、安全であることは間違いないことがわかったのですが、効果の面でまだ改善の余地があると感じました。そこで安全性を保ったまま、がん細胞に対する効果を何とか上げられないかという発想で開発したのが第三世代、つまりもう一つ遺伝子改変を加えた、G47Δという名前をつけたウイルスなのです。それはがん細胞でよりよく増えるようになったことと、先ほど申し上げたがんに対するワクチン効果が強くなったこと、そういう２つの特徴を持っているものです。ですから、安全になって、かつ抗腫瘍効果が上がったという、臨床において非常に実用性の高いウイルスをつくって、それを持って2003年に日本に帰ってきました。

齊藤　作用機序の話がありましたが、がん細胞でウイルスが増えて、それが増殖するときに細胞が壊れるという、直接的効果というのでしょうか、それプラス、その過程でがんに対する免疫ができるのでしょうか。

藤堂　そうです。ウイルス療法の本来のメカニズムは、がん細胞だけで増えるように遺伝子組み換えをしたウイルスを使うのです。ですから、がん細

胞に感染させると、そこでウイルスが増えます。増える過程で、感染を受けたがん細胞は物理的に破壊されるのです。ですから、遺伝子治療ではなくて、ウイルス療法という名前になっているのです。

その増えたウイルスはまた周囲のがん細胞に感染して、また増えて壊して、増えて壊して、を繰り返していくのが、一義的なウイルス療法の効果のメカニズムなのです。さらに、がん細胞でウイルスが増えると、免疫がそのウイルスを排除するのですが、免疫がウイルスを排除する過程で、がん細胞と一緒に排除するので、免疫ががん細胞を認識するようになるのが２つ目のメカニズムです。そのがんに対する免疫が、今度はウイルスがなくなった後も働いて、むしろ後になってがん細胞を免疫が攻撃するようになるのです。

齊藤　アメリカ、ヨーロッパではすでにこのような治療が承認されているのですか。

藤堂　ウイルス療法の開発が進歩してから、世界では多くのグループがウイルス療法開発を行っています。今現在、ヘルペスウイルス以外にも、いろいろなウイルスを使ったウイルス療法の開発が行われています。我々と同じようにヘルペスウイルスを用いて開発を行った別のグループは、第二世代のヘルペスウイルスを用いて、悪性黒色腫に対する開発をどんどん欧米で進め、これが2015年、アメリカ、次いでヨーロッパで薬として国の認可を受けています。

齊藤　先生は主としてヘルペスウイルスを使われているということですけれども、これは何か特徴をとらえているのでしょうか。

藤堂　いろいろなウイルスが開発に用いられていると申しましたが、ヘルペスウイルスは特にがん治療に有利な特徴をたくさん持っています。１つは、ほぼあらゆる種類の細胞に感染ができるということで、いろいろながんに応用できるということになります。それから、抗ウイルス薬が存在するから、必要とあれば治療を中断することができます。非常に大きな特徴は、実はヘルペスウイルスは血中に抗体があっても、それが治療効果に影響しないということです。ヘルペスウイルスは、成人になると、７～８割の人はすでに抗体を持っているのですが、抗体があっても治療効果が下がらず、また何度でも繰り返して打つことができる。それから、先ほど申しましたように、ワクチン効果が非常に高いのがもう一つの特徴です。

齊藤　そういうものが広く使われるようになると、ヘルペスウイルスががん患者さんから周辺に出ていくことも起こり得ますね。

藤堂　そうですね。ですから、ウイルス療法が普及して、ほぼすべてのが

ん患者さんがウイルス療法を使う時代が来る、と私は思っています。そうなるとウイルスが体内から体外に出ていくことも考えて、環境への影響も考えなくてはいけません。ヘルペスウイルスは接触感染しかしなくて、しかもヒトのみを宿主とするウイルスで、さらにヒトのがん細胞でしか増えないのですから、環境への影響が全くないと言っても過言ではありません。

齊藤　当面の臨床に使われる過程としてはどういうことになりますか。

藤堂　将来どのように使われるかということですね。単純ヘルペスウイルス１型を用いたウイルス療法に関しては、腫瘍内投与が主になります。ただし、腫瘍内に投与しても、免疫を介して全身の転移あるいは再発予防に効くことになります。ですから、将来このウイルス療法が普通に使えるようになったとしたら、免疫の効果を考えて、がんのなるべく早い段階で使ったほうがいいのです。将来は、例えば、がんが見つかったらまず最初にウイルスを投与して、それから手術を計画するとか、あるいは抗がん剤で免疫が下がる前にウイルス療法を行うというように、今行われている標準治療をかなり様変わりさせるような使い方になるのではないかと思っています。

齊藤　いつごろそうなりそうでしょうか。

藤堂　日本で開発しているG47Δの臨床試験が非常にうまくいったと仮定して、薬になるまで約２年。でも、数年以内には日本でもウイルス療法が実用化されるだろうと考えています。

齊藤　その後、がん治療の考え方が大きく変わっていくだろうと。

藤堂　今、脳腫瘍を先頭に開発していますけれども、すべてのがんに対して適応がある。すべてのがん患者さんが使えるということですし、さらに今話題になっている免疫チェックポイント阻害薬と非常に相性がいいものですから、免疫を使ってがんを根治させる。それから、がん幹細胞も殺してしまうので、全摘できなかったがんも根治する可能性がでてくるという時代になると思います。

齊藤　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（Ⅳ）

難治がんへの取り組み

慶應義塾大学病理学教授
坂　元　亨　宇
（聞き手　大西　真）

大西　坂元先生、まず、難治がんがどういうものなのか教えていただけますか。

坂元　難治がんに関して、おそらく明確に定義されたものはないのだと思いますが、一般的にいわゆる５年生存率が低いがん、治りにくいがんということになると思います。そのように治療が困難ながんの原因として考えられるのが、患者さんが実際に病院に来て、診断された時点ですでに進行がんであること、あるいはある段階で見つかって、手術ができたとしても、手術による根治が難しいがんであること、あるいは仮に手術で十分根治できたと思っても、その後、早期に再発してしまうがんなどが、いわゆる難治がんに相当すると考えています。

大西　まず早期診断が困難な場合とはどういうケースがありますか。

坂元　実際、なかなか早期に診断されない、早期診断に関しても定義が比較的広く用いられていると思いますが、早期診断が難しい最大の理由としては、そもそも患者さん自身が症状を訴えにくいために、なかなか病気に気づかない。結果として病院に来ないので、診断されないということです。

一方で、最近ではいわゆる一般的な健康診断だけではなくて、がんになりやすい年齢や背景因子がある方を、ハイリスクグループと呼んでいると思いますが、そのような、よりリスクの高いグループがまだほとんどわかっていないがんなどにおいては、そのような囲い込みが医療側からもできない場合に、どうしても早期診断が難しくなるかと思います。

膵臓がんはそのような意味でも、症状も訴えにくいし、症状が出た段階では非常に進行している。あるいは、膵臓がんにどのような方がなりやすいかも、なかなかわかっていません。どのような方を積極的に診断・検査していいかがまだわかっていない状況だと思います。

大西　比較的早めに診断されても、なかなか根治が難しい場合があります

ね。そういう場合はどういったケースが考えられますか。

坂元　比較的早めに見つかったことに関しては、がんが比較的小さい段階と一般的に考えられると思いますが、がんの大きさが例えば２㎝ぐらいで比較的小さいと思われるがんであっても、すでに遠くに転移している場合もある。一番多いのはリンパ節への転移とか、周囲の臓器への浸潤が、塊としては２㎝ぐらいに見えていても、意外と周りまで浸潤している場合があります。このような場合は、その大きさから手術ができると思って手術をしていても、完全に手術で取り切れないことになります。

一方で、小さい段階で、なぜそのように早くから周りに浸潤や転移をするのかを考えると、がんというのは一般的には大きくなるにつれて徐々にたちが悪くなると考えられていますが、この難治がんと呼ばれるがんは非常に早い段階からがん自体のたちが悪い。いわゆる悪性度が高いと言えるのではないかと思います。

大西　その悪性度の高さはある程度予測できるのでしょうか。

坂元　これに関しては、今、悪性度を規定するいろいろな遺伝子や分子の異常、そしてその生物学的な特徴、例えばがん細胞の運動性が非常に高いとか、生存能が高いとか、いろいろなストレスや薬剤への抵抗性が強いとか、血管新生能が非常に高いとか、増殖能が高い、などの指標で検討されていると思います。また、そのような異常をきたすメカニズムというか、分子異常なども、ある程度はわかってきています。

ただ、これもまた非常に難しいのですが、先ほど紹介した膵臓がんは悪性度が非常に高いがんだと病理学的には考えられているのですが、その原因となる非常に珍しい遺伝子の異常などがあるかというと、必ずしもそうではない。まだまだよくわかっていないと言えるかと思います。

大西　もともと難治がんというと幾つか知られていますが、どういったがんが今まで言われていたのでしょうか。

坂元　代表的なものとしては、胃のスキルスがんです。これは比較的若い女性にも多くて、早期発見が難しいがんで、日本人に比較的多いがんとして、早期胃がんが治療されることが多い現在においても、いまだに難治のがんだと思われます。

肺のがんも一般的に難治のがんですが、肺のがんの中でも特に小細胞がん、これはいまだに早期診断も難しいですし、また、一時的には治療に反応しますけれども、ほとんどが早期に再発をきたし、ほとんどの症例でいまだに手術ができないことから非常に難治ながんだと思います。

そして、先ほどから話している膵臓

がん、これは膵臓にできるがんの中でもいわゆる浸潤性膵管がんと呼ばれるタイプのがんで、膵臓がんの中で最も頻度が多いのです。このタイプのがんは非常に難治ながんで、最近のデータでは頻度はまだ肝臓がんよりも少ないですが、がんの死因の５位にまでなってきていて、非常に大きな問題だと思います。

大西　だいぶ様変わりしてきたのですね。膵臓がん、早期発見は難しいと思うのですが、そのあたりの工夫はだいぶされているのでしょうか。

坂元　膵臓という場所が体の奥深いところにあって、まず患者さん自身が気づきにくく、痛みを訴えたときにはもうすでに神経などに浸潤しています。画像的にもなかなか診断が難しいので、健康診断の超音波などで膵管のちょっとした拡張や狭窄の異常が見つかる場合もありますが、これも非常に難しいと思われます。

画像診断よりも広くスクリーニング可能な方法として、血液の生化学的な検査、いわゆる腫瘍マーカーの診断も期待されています。従来から有効とされているCA19-９などは必ずしも早期診断には役立たない。ということで、今多くの研究者がもっと違うアプローチ、例えば血中DNAや血中のμRNA、あるいはアミノ酸などの低分子の変化を検出することで、膵臓がんを早期に見つけられないかという多くの取り組みがされてきています。

大西　リスクファクターは幾つか想定されているところもありますが、まだよくわからないところもあるのでしょうか。

坂元　ある程度の影響があるという意味では、糖尿病や喫煙などとの関係は言われていると思います。家族性に膵臓がんが発生するという方も、まれではありますがいます。特にアメリカなどでそのような症例を蓄積し、非常に強い遺伝的な要因などについても研究が進んでいると思います。しかし、まだまだそれはごく一部の例に限られますので、例えば肝臓がんにおける慢性肝炎のようなかたち、あるいはウイルス感染のようなかたちでリスクファクターが明確にあるかというと、なかなか難しいのが実情ではないかと思います。

大西　飲酒でよく膵炎などになりますけれども、必ずしも膵臓がんとは結びつかないのですか。

坂元　私の知っている範囲ではあまり関係なかったと思います。

大西　糖尿病の方や喫煙のほうが言われていますね。

坂元　糖尿病の場合もちょっと難しいのが、膵臓がんがあったために糖尿病になられる方もいますので、本当に糖尿病が原因なのか、結果の場合も含まれると思いますが、ただ、少なくとも何らかの影響はあると思います。

大西　加齢なども関係あるのでしょうか。最近増えているように思いますね。

坂元　加齢もあると思うのですけれども、中高年に多い、いわゆる通常のがんの中では比較的若めというか、40代、50代でも多く発症します。そういう意味では、まだそのあたりもよくわかっていないのです。

大西　ほかのがんとの関係はあまりいわれていないのですか。

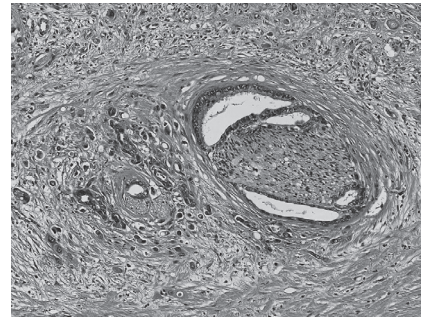
坂元　いわゆる多発性というか、家族性腫瘍で、複数のがんが生じることに関しても、膵臓がんの場合、必ずしもそういうものは多くはないと考えられています。

大西　遺伝子変化や病理などで、何か最近の知見はありますか。

坂元　病理学的に膵臓がんは非常に興味深いがんでして、これは表現が難しいのですが、一般にがんがどれぐらい正常からずれているかを分化度という尺度で表現します。高分化から中分化、低分化と。低分化になればなるほど正常構造からずれているのですが、膵臓がんは非常にたちが悪いわりに、顔つきは正常に近い高分化なものが多いのです。高分化な顔をしていて非常に浸潤性が強いのが、ほかのがんと大きく違うところです。

先ほど紹介したスキルス胃がんは低分化ながんですので、非常に浸潤性が強いことは理解しやすいのですが、膵臓がんは高分化な像が主体ですが、浸潤する先でいわゆる上皮間葉転換（EMT）と呼ばれる変化を非常に強く、顕著に起こすことがわかっています。場所に応じてEMTのような変化を起こし浸潤性を獲得するのです。

図　膵がんの組織像



間質に浸潤する低分化な腺がん（左）と、神経周囲に浸潤する高分化な腺がん（右）の両極端な像を認める。

一方で、これもまた非常に興味深いのですが、膵臓がんのもう一つの特徴である神経の周囲への浸潤、これが患者さんが痛みを訴える理由にもなっていますし、根治術が難しい理由にもなっています。神経に浸潤したところで、今度はまた逆に高分化な顔つきに変わってきます。これを上皮間葉転換の逆の間葉上皮転換と我々は考えているのですが、EMTや逆のMETがダイナミックに起きる、そういうことを自由に起こせるのが膵がんのたちの悪さに関係していると考えています。

大西　非常に独特なキャラクターがあるのですね。

坂元　非常にフレキシブルというか、可塑性が高い。今、可塑性というと、一般にiPSのような幹細胞、stem cellの話がよく出てきますが、膵臓がんの場合、未熟に幼若化はしないのですが、わりと顔かたちを自由自在に変えて、その環境に適した増え方をするため、なかなか通常の抗がん剤だけでは治療ができないのではないかと思っています。

大西　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（Ⅳ）

遺伝性腫瘍への取り組み

東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野教授
古　川　洋　一
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　遺伝性腫瘍ということでうかがいます。

家族性の腫瘍というのもありますが、どういう関係になりますか。

古川　家族性腫瘍と遺伝性腫瘍の定義は、遺伝性腫瘍は遺伝性がはっきりしている疾患群で、家族性腫瘍というのは家族歴が明白で腫瘍を発生している病気です。ですから遺伝性腫瘍のほうがさらに狭い疾患で、遺伝性腫瘍を含めて、家族歴のあるものが家族性腫瘍だという理解です。

齊藤　遺伝性腫瘍が起こってくる原因はわかりつつあるのでしょうか。

古川　それぞれの疾患で原因遺伝子が発見されていて、その原因遺伝子の機能から、どのようなメカニズムで腫瘍が発生するのかもわかってきつつあります。

例えば、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群という病気では、BRCA１あるいはBRCA２といった遺伝子が壊れて腫瘍ができます。それらの遺伝子は複製の際や、様々な刺激によって起こるDNAの損傷を修復する機能を持った蛋白質をコードしているので、BRCA１やBRCA２遺伝子が壊れていると、DNAの損傷が治せず、細胞の中にDNA損傷が蓄積していくことにより腫瘍細胞ができることが明らかになっています。

齊藤　どちらかというと、がんを起こりにくくするような遺伝子が弱くなっているということなのですね。

古川　そうです。多くの場合は、おっしゃるように腫瘍を抑制する遺伝子が壊れている場合が多いのですが、そのほかにも腫瘍を起こす遺伝子が変異によって活性化しているような遺伝性腫瘍もあるので、一概に腫瘍抑制遺伝子が壊れて腫瘍ができるとはいえません。

齊藤　遺伝性の腫瘍にはどのような腫瘍があるのでしょうか。

古川　先ほど申し上げた遺伝性の乳がん・卵巣がん症候群のほかにも、遺伝性の大腸がんであるLynch症候群、あるいは家族性大腸腺腫症といった病

気もあります。また、甲状腺がんを発症しやすいような家族性甲状腺がん症候群という病気もあります。そのほかにも頻度は少ないけれども様々な遺伝性腫瘍があって、腎がんを発症するものもあったり、脳腫瘍を起こすものもあったりで、病気としてはたくさんの種類があります。

齊藤　Lynch症候群はどういうものなのでしょう。

古川　Lynch症候群は、主に大腸がんを発症しやすい遺伝性の病気ですが、大腸がん以外にも、例えば子宮体がんや胆道がん、胃がん、尿路系の腫瘍を発生することがわかっていて、消化器科だけではなくて、婦人科や泌尿器科も関与する病気です。

齊藤　そのような各科にまたがる病気では、なかなか経過観察あるいは診断が難しいというか、時に落とし穴があるような病気なのですね。

古川　そうです。例えば、腫瘍を発症した方がたまたま婦人科であった場合に、家族歴の中の大腸がんに気づかなかったりとか、尿路系の腫瘍に気づかなかったりすると、病気が見逃されることがあるので、やはり専門家に正しく診断してもらって、その結果、正しい、適切なフォローアップをしていくことが大事です。

齊藤　例えば乳がんの患者さんの中では、遺伝性のものはどうやって見つけていくのでしょうか。

古川　主に家族歴が中心となります。けれども、家族歴以外にも、例えば乳がんのタイプであったり、乳がんの発症年齢であったり、そういう臨床情報を含めて総合的に臨床的な診断がなされます。しかし、一方で確実にその病気だという診断をするために、遺伝子検査が必要となることがあります。

齊藤　乳がん患者さんの中で、遺伝性のものらしいというのはどのぐらいいるのでしょうか。

古川　だいたい日本では年間６万人ぐらいの患者さんが乳がんを発症していますけれども、そのうちの３～５％ぐらいだといわれていて、だいたい1,800～3,000人ぐらいの遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の患者さんがいらっしゃると推測されています。卵巣がん患者さんは日本では年間9,000人ぐらい発症していますが、その中のおそらく10％、900人ぐらいが遺伝性乳がん・卵巣がん症候群だろうといわれています。

齊藤　かなりの数の患者さんがいらっしゃるようですけれども、患者さん本人や家族はそのことを知っているのでしょうか。

古川　それも人によりけりで、例えば有名なアメリカの女優さんの場合には、お母さん、叔母さん、それからお祖母さんも乳がんや卵巣がんを発症していたために、自分が病気になる前に、乳がんの家系であって、それらの病気になるかもしれないことを心配されて

いました。このように家族歴から本人が心配されているような方もいますし、家族歴ではなかなかわからなくて、心配されていない方もいます。

齊藤　家族歴の聴取に加えて、決定的なことは遺伝子検査になりますか。

古川　はい。遺伝子検査をすれば、ほとんど確実に遺伝性腫瘍かどうかわかるのですが、実は遺伝子検査というのは今のところ、遺伝性腫瘍に対してはほとんど保険収載されていないので、保険で検査をすることができません。また、遺伝子検査でわからない、変異が見つからないタイプの遺伝性腫瘍もあるので、そういった場合には遺伝子検査で100％診断できるわけではありません。ですから、臨床診断と遺伝子検査を総合的に判断して診断することが必要です。

齊藤　遺伝子検査はどういったタイミングで、未発症の家族の方等に勧めるのでしょうか。

古川　発症している方の場合には、確定診断や治療法の選択で必要となることがあります。未発症の近親者、家族やお子さんの場合には、必ずカウンセリングを受けていただいて、その検査が持つメリット、デメリットを十分に理解してもらってから、本人の判断で検査を受けてもらっています。ですから、発症された方から近親者に遺伝性腫瘍に関する情報を提供してもらって、本人に遺伝カウンセリングを受診してもらうことが第一だと思います。

齊藤　まず検査の前にカウンセリングですね。

古川　そうです。

齊藤　そのカウンセリングはどういったところでできますか。

古川　全国遺伝子医療部門連絡会議という会議があります。これは全国で遺伝カウンセリングや遺伝子検査を提供している施設の会議で、そのホームページの中でいろいろな遺伝性疾患のカウンセリングを提供している施設を紹介しています。この会議のホームページからカウンセリングを提供している施設の情報を入手し、カウンセリング外来を受診していただくことが推奨されます。

齊藤　実際、カウンセリングはどのような流れになっていくのでしょうか。

古川　カウンセリング外来はほとんどが予約制です。受診していただいた際には、まず相談者がどういう内容の情報を欲しいのか、どういう不安を持っていらっしゃるのか、どういうことを相談したいのかを全部うかがいます。家族歴あるいはこれまでの病状、あるいは患者さんがいれば、患者さんがどのような病気で、どのような治療を受けたのかなどの臨床情報をすべて聞いて、それらを総合的に判断して、必要な情報を提供しています。そのカウンセリングの中で、遺伝子検査がメリットがある場合には、選択肢の一つとし

て検査に関する情報提供をしています。

齊藤　先ほどアメリカの女優さんのお話が出ましたけれども、日本とアメリカでは考え方は多少違うのでしょうか。

古川　日本では遺伝性腫瘍に対する遺伝子検査はほとんど保険収載されていませんが、アメリカでは、オバマケアも含めていろいろな保険会社が、健康保険の中で検査を提供しています。ただし、それは患者さんであった場合で、近親者の場合にはそれぞれの近親者がカウンセリングを受けて遺伝情報を入手し、本人が健康管理の方法を決定している状態です。

齊藤　予防手術まで踏み切る方は日本では少ないということでしょうか。

古川　日本では予防手術を希望される方はそんなにたくさんはいらっしゃいません。ただし、本人が強く希望すれば、それを実施できる施設は幾つかあります。

齊藤　こういった家族を持つ患者さんを診た担当医の先生が、ご家族に勧めるとしたら、どういうことが大切でしょうか。

古川　まずは専門家の外来を受診していただいて、正しい情報を提供してもらい、それらを総合的にご本人に判断してもらうことが大事だと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。