てんかん

東京女子医科大学てんかん外来
久保田　有　一
（聞き手　池脇克則）

てんかんについて、発症の病態、診断、治療（漢方療法も含む）、予後、Up To Dateなどについてご教示ください。

＜青森県開業医＞

池脇　私自身、てんかんというと、頭の中のニューロンに過剰な刺激が起こり、そのうちに頭全体の電気的な嵐が起こって、そして全身の症状が起こるというようなイメージなのですが、専門の立場ですと、てんかんというのはどのように定義されるのでしょう。

久保田　先生がご指摘のとおり、大脳の異常な電気的興奮が周囲の神経細胞に伝わり、それが症状となって出る疾患です。ですので、症状としては、もちろん脳の全体に広がった場合は全身けいれんに至りますし、脳の一部分でおさまっている場合は部分的な症状、脳の発症場所に応じた症状、例えば聴覚野、すなわち音を理解する場所においては耳鳴りのような症状であったり、あとは視覚野であれば目のチカチカ、言語野であれば言葉がしゃべれなくなる。患者さんそれぞれ、発作が起こる場所によって症状が非常に違ってくる、多彩であるということがあります。

池脇　てんかんというのは基本的には複数回にわたって起こるのが一つの特徴と考えてよいですか。

久保田　そのとおりです。通常は繰り返し非誘発性の発作があることがてんかんの診断になっています。しかし近年、繰り返さなくても、すなわち過去に脳に傷がある場合、例えば脳卒中とか、頭部外傷などといった場合の後の１回のけいれん発作の場合も、てんかんと定義されることが、国際抗てんかん連盟から定義されました。今、実臨床では、１回のけいれんでも過去に脳の疾患を持っていた場合はてんかんであるというのが、非常に新しいトピックです。

池脇　てんかんの種類、分類について、大まかなところを教えてください。

久保田　大まかに、てんかんというのは、焦点性、部分性、すなわち脳の一部分から異常な電気的興奮が広がるタイプのものと、あとは全般性といって、脳が一気に発火するものに分けることができます。全般性の多くは、ほとんど幼少期から青年期に発症することが知られていて、成人もしくは壮年期、老年期に全般性のてんかんを発症することは少ないと考えていただいてよいと思います。青年期、成人期に発症するものはほとんど部分性、すなわち脳の一部に何らかの傷がついて起こるてんかんと理解していただければと思います。

池脇　先生が今言われたように幼少期に起こるとなると、小児科の先生が診断するのですね。

久保田　そうです。ですので、幼少期からのてんかんというのは、生涯にわたり薬をのむケースも多いのです。

池脇　何となくてんかんというのは、症候性とか特発性とか、あるいは全般とか部分とか、いろいろな分け方があって、なかなか整理しきれないのですが、この考え方の基本は、どういったものでしょうか。

久保田　焦点性か全般性というのが、基本的な分類です。それに加え、原因が明確な場合はいわゆる症候性、原因が明らかでないものは特発性と呼んでいます。これはてんかんの４分類法というのですが、こういったかたちで分類することもあります。

池脇　てんかんの疑いで成人の患者さんが受診されて、診断を進めていくわけですが、ほとんどの例では、先生の前ではてんかんを起こしていないのですね。

久保田　そうですね。

池脇　近い過去にそういうのがあっても、自身はあまり記憶がないことが多いので、周りの方の情報によることになりますが、これはなかなかたいへんですね。

久保田　そうですね。ですので、初回の発作では本人も覚えていない、家族も覚えていない、誰も覚えていないという状態なので現場証拠をとらえて、それで診断するのですが、初回だけではなかなか突き止められません。ですので、２回目の発作のときに、実際、患者さんのお母さんが少し前回よりも冷静になって、発作の全貌を見ることができたり、あとは近年ですと、スマートフォンなどであわてず発作の状態を動画で撮っていただくと、これもまた非常に診断にとって有益になります。

池脇　確かにそうですね。スマートフォンで撮れれば、言葉で表現するよりも、先生がそのまま見られますから。

久保田　ですので、我々は首の回旋、首が回るかどうか、手の左右差、こういったところで実際、焦点性か、全般

性かを分類します。なぜその分類が重要かというと、その次の治療が大きく異なってくるのです。てんかんに関しては、てんかんの発作分類がきちんとされてないと薬が選べない。薬が選べないと、いつまでたっても発作が止まらないまま、ずっと経過するケースもありますので、発作をよく観察することがてんかん診療においては極めて重要です。

池脇　まとめると、本人、家族の方が先生のところに行かれた。でも、その場ではてんかんの症状がないので、先生はある程度のイメージは持つけれども、そこで診断に至ることはまずない。そうすると、むしろ家族の方に、もし起こったときにはこういうところを注意してみなさいとか、あるいは動画を撮りなさい、そういう指示が大事だということですね。

久保田　そうです。特に発作の初めです。発作の最後になってしまうと全身けいれんを起こしてしまいますので、初めに患者さんがどういう状態であったかをよく観察することがすごく重要です。

池脇　てんかんの種類によって、使う薬はいろいろ変わってくるのだろうと思います。私の中では、バルプロ酸ナトリウムやカルバマゼピンが主流というイメージがあるのですが、今でもそれは基本的には変わらないのでしょうか。

久保田　基本的には全般性に対してはバルプロ酸ナトリウム、焦点性、部分性に関してはカルバマゼピンが、ガイドラインではエビデンスの高い薬剤として明記されています。しかし近年、新薬もいろいろ出てきていて、新薬は従来薬に比べて、例えば副作用の面で優れていたり、継続率が高いという点で、近年は非常に新薬の使用頻度も高くなっている現状も挙げられます。

池脇　質問にあるように漢方は使われるのでしょうか。

久保田　漢方そのもので発作を抑えることはありませんが、実際、てんかん発作を起こしやすい状況としては、患者さんが精神的なストレスや不安が非常に強いときです。こういったときに例えば僕の場合は抑肝散とか抑肝散陳皮半夏とか、こういったもので精神的な興奮とか高まりを少し鎮めるため、副次的な効果として漢方を使うことはしばしばあります。

池脇　中核的な治療ではないけれども、補助的という意味ですね。てんかんの領域で何かアップデートはありますか。

久保田　近年、日本を含め、世界中が超高齢社会に入っています。てんかんといいますと、子どもの病気という定着したイメージが昔からあると思うのですが、実は高齢化とともに、高齢者のてんかんが実は多いということが見直されているというか、認識され始

めています。実はてんかんの有病率、発症率は、小児期ももちろん高いのですが、その後、高齢者、50歳、65歳と、だんだん発症率が上がってくるということがあり、高齢者のてんかんというのも近年、非常に重要な社会的なトピックになっています。

といいますのは、けいれんを起こさないため、なかなか気づかれないのです。ただぼうっとしているだけの、非常に見づらいというか、わかりづらいてんかん発作であるため、時に認知症と間違えられたり、脳卒中と間違えられたりするケースもあります。こういった高齢者てんかんもあることを、社会の中でも認識していく必要があるのではないかと思います。

池脇　今、先生のお話を聞いて、ちょっと自分自身も自信がなくなりましたが、ちょっとぼうっとしているか、やや認知症ぎみというと、私の患者さんの中にもいそうな気がします。そのあたりを診断に結びつけるとなると、どうなるのでしょうか。

久保田　非常に診断は難しいと思います。といいますのは、通常の脳波検査でもなかなか異常が見つかりません。もちろん、MRIを撮っても異常がない方、脳の軽度萎縮がある方がほとんどで、明らかな病変とかスパイク、棘波、鋭波というのは検出できません。

私が思うに、一緒に同居している家族からの聴取は非常に重要で、何か違うと家族が連れてくることが多いのです。ですので、認知症との鑑別が難しいのです。一つのポイントは症状がいいときと悪いときがある。いいときは普通に接することができるが、何か違うときは、例えばテレビを見ていて、ちょっとぼうっとして、呼びかけても反応がないとか、あとは冷蔵庫の前で扉を開けっ放しで立っているとか、こういったちょっとしたことで、わずかな時間、すなわち数十秒から１分、長くて２分間、反応がまったくない。こういったものが高齢者てんかんの特徴です。

池脇　常に本人に接している家族の方が、ちょっとこれはおかしいぞ、と。そうしたら、高齢者のてんかんも考えて、診断に関しては先生方のような専門の方にお願いするということでよいでしょうか。

久保田　そうですね。特に開業医の先生方は、こういった疾患があることを頭の片隅に置いて診療に当たっていただければ。実際、高齢者てんかんの場合は薬で治りますので、認知症と違って、決して諦める必要はないため、患者さんに幸福をもたらすことがあると思います。

池脇　ありがとうございました。

生肉食における寄生虫および感染性疾患

国立感染症研究所感染症疫学センター室長
砂　川　富　正
（聞き手　山内俊一）

鶏肉、牛肉、豚肉の生食、加熱不十分時の寄生虫疾患、感染性胃腸炎発症の病態、診断、治療、Up To Date、予後についてご教示ください。

＜青森県開業医＞

山内　最近はグルメブームもあって、海外からもいろいろなものが入ってきています。日本全体として生肉の消費は増えているのでしょうか。

砂川　いろいろな食材が今、巷にあふれている中で、日本人のもともとの嗜好、例えば刺身とか、そういったものを食べていたこともあるのか、生の動物の肉などにしても、あまり抵抗なく食べる方が比較的多いように聞いています。そういった影響が食中毒や食品媒介性の感染症の中で一つインパクトを持ったかたちで出てきていると思っています。

山内　ただ、対象となるものは寄生虫まで入れるとものすごく広いと思われますので、実際に臨床現場で頻度的に多いもの、あるいは特に注意すべきものを中心にして、少し詳しくお話をうかがいたいと思います。先生としては例えばどのようなものを挙げられますか。

砂川　厚生労働省が集めている食中毒の情報がいろいろありますが、それの上位のものを見てみると、一番多いのはノロウイルスです。その次にカンピロバクター。第３位にアニサキスがあります。なので、今回はカンピロバクターと、動物というより魚ですが、アニサキスを挙げさせていただきます。あと、動物の肉の生食というか、そこに関係してくる感染症として注目を浴びていると私が認識しているものがE型肝炎です。これについてもちょっと触れさせていただきます。

山内　では、まずカンピロバクターですが、その前に、我々が生肉といいますと、昔からサルモネラがありまし

た。これは最近はあまり多くはないのでしょうか。

砂川　例えば、集団感染のようなことも時々発生しますし、患者さんの数でいきますと、カンピロバクターにしても、サルモネラにしても、腸炎ビブリオにしても、全般的に数は減っています。しかし、あとでお話しするカンピロバクターは例えば年間に数百万人ぐらいの患者さんが出ているという推定もあります。サルモネラの場合は百万人を超えるぐらいの患者数ではないかと推定されることもありますので、数としてはカンピロバクターよりは少ないけれども、健康被害としてはある程度起きているということになります。

山内　質問と少し違うのですが、サルモネラ菌は卵というイメージもあるのですが、やはり多いのでしょうか。

砂川　以前は生卵が原因となったサルモネラの感染症が随分あったといわれていますが、ここ最近は生卵の衛生管理が随分発達した状況を受けて、生卵によるサルモネラの感染症は随分減ったといわれていると思います。

山内　サルモネラやカンピロバクターでは、何日ぐらい前に食べたもので発症するか、潜伏期間はいかがでしょう。

砂川　サルモネラの場合には比較的短くて、例えば半日ぐらいで発症される方もあるようですが、多くの場合には１～２日ぐらい。これがサルモネラのエンテリティディスになると、もうちょっと長いようなこともあるようです。ところが、カンピロバクターになると、潜伏期間としてだいたい２日～１週間ぐらいといわれることが多いので、症状が出たときに、これはいったい何の食品を食べたことでこの症状が起きたのかということが、なかなか調査が難しいといったことがあると思います。

山内　なかなか推定するのが難しいというのも食中毒の一つの大きな問題点だと思いますね。カンピロバクターに話を戻しますが、これは罹患者が何百万人と、たいへんな数ですが、比較的一年中起こっているものなのでしょうか。

砂川　有名なところではよく鶏肉にカンピロバクターがついているようなことがあり、基本的にはどの季節でもカンピロバクターの食中毒は発生していると思います。特に、2016年は、鶏の刺身を鮨のようなかたちで食べた方が非常にたくさん、600人ぐらい食中毒を起こしてしまったという事例もあり、どの季節でも起こりうると思います。

山内　死亡例などもあるのでしょうか。

砂川　食中毒統計の中での死亡例は報告はされていないようですが、ちょっと気になり、死亡統計のようなものを確認してみたら、年間に数人ほど、

人口動態統計の中ではカンピロバクターによる死亡が報告されているようです。こういった死亡数は大概過小評価だったりすることがあるので、本当はもっと被害があるのではないかと思います。

山内　通常、最近はあまり積極的な治療はしないで、どちらかというと、絶食し水分補給をしてというかたちでやり過ごす。だんだん主流になってきていますが、おおむねそういった治療法でよいのでしょうか。

砂川　治療はなかなか難しいところだと思います。多くの場合は、通常の症状、下痢とか、感染性胃腸炎の症状でよいと思うのですが、中にはギランバレー症候群を発症される方もあって、そういった方の症状が非常にひどいと、手足が麻痺したり、場合によっては呼吸器をつけないと呼吸ができない状況になって、その間、数週間、非常に苦しむ。場合によっては死亡するような状況もあるので、カンピロバクターの感染症自体は決して軽症なものばかりではないと思っています。

山内　特に出血するようなものなどに関しては、場合によっては入院加療も必要なのですね。

砂川　そういうことだと思います。

山内　次に肝炎ウイルスですが、これはいかがでしょう。

砂川　E型肝炎というと、例えばA型肝炎との違いもありますが、比較的最近、検査ができるようになってきたウイルスの一つです。A型ではない、でも食品に関係する点では、大きな健康被害を及ぼすものになっています。最近は検査がどんどんできるようになってきたので、それに伴って患者さんとして報告される数が増えてきているという状況があります。

山内　抗体検査か何かできるようになったのですか。

砂川　2012年ごろからIgAで、E型肝炎の特異的IgAを測定する系が随分一般化してきていまして、それで診断されている方が非常に多いです。

山内　症状は通常の肝炎なのですか。

砂川　そうです。基本的に一般の急性肝炎で、症状はA型肝炎と基本的に一緒なのですが、特徴的なのが、特に途上国で多いことなのです。妊婦さんがE型肝炎に感染した場合の死亡率が高いということがいわれていて、例えばアフリカの東側で時々大流行するのですが、発生したときには妊婦さんをどうやって守るかがいつも大きな問題になっています。

山内　これも潜伏期間はあるのでしょうね。

砂川　潜伏期間は、A型肝炎がだいたい４週間ぐらいなのですが、E型肝炎の場合にはもうちょっと長くて、６週間ぐらいかかるので、だいたい何を食べたか覚えていない場合が多いです。ただ、豚の生レバーとか、ジビエの肉

とか、こういったものを食べた方では比較的報告が多いという状況もあるので、このようなものを食していなかったかというあたりを聞くことが多いと思います。

山内　あと、肉ではないですけれども、アニサキス、これはどちらかというとサバというイメージが強いですが。

砂川　そうですね。例えばシメサバとか、こういったものの中に比較的アニサキスの虫体が観察されることがあり、専門的に研究されている先生方がおられます。市中で売られているそういったものを取って調べてみると、例えば７％とか10％とか、そのぐらいの確率で虫体が見つかったことがあるという情報もあります。

ただ、そういった情報を聞くと、刺身とか寿司が怖くなってしまうこともあるかもしれませんが、例えば冷凍されたものは基本的には安全ですし、非常に慣れた調理をされる方は、そういったものが混ざらないように、また、最近は処理をきっちり行うことで、感染を起こりにくくしていると思います。

山内　一般的に生肉は、冷凍するとかなり感染率が違ってくると考えてよいですね。

砂川　そうですね。先ほど話が出ましたカンピロバクターなども、例えば2014年の厚生労働省の調査を見ると、町中で売られている生の鶏肉などに、多いところでは半分ぐらいに感染が見つかる例があるのですが、輸入された肉で見ると、これが２割ぐらいに減ったりするのです。その理由の一つとしては、海外で少ないのではなくて、おそらく冷凍された状況で入ってきて、いったん解凍しているので、そこで確率が減ったのだろうといわれたりしています。

山内　ありがとうございました。

脂肪性肝炎のヒアルロン酸上昇

国立国際医療研究センター肝炎免疫研究センター
肝炎情報センター肝疾患研修室長
是　永　匡　紹
（聞き手　山内俊一）

脂肪性肝障害と考えられる73歳女性のヒアルロン酸の上昇についてご教示ください。BMI 24.6、臍周囲径90.6㎝、20年以上糖尿病でエクア50㎎：メトグルコ1,000㎎/白で、A1cは6.2％、FBS 116㎎/dLです。AST/ALTは25/36～43/63と体重が1.0～３㎏増減すると並行してAST/ALTが上下します。γ-GTPは42、ALP 173、A1b 4.2、ウイルス性肝疾患はHBC抗体、HCVともに陰性です。その他、併存疾患としては、高脂血症あり、リバロ２㎎で加療中です。４型コラーゲン７Sが4.9（＜6.0）でしたが、ヒアルロン酸が126.6（＜50）と高値でした。ヒアルロン酸上昇に対してのご考察と今後経過をみるうえでの注意点をご教示ください。

＜京都府開業医＞

山内　是永先生、ヒアルロン酸といいますと、一般的には関節に絡むようなものというイメージがあるのですが、肝臓に関してはどういった位置づけになっているのでしょうか。

是永　ヒアルロン酸は、関節の潤滑油的な役目や、しわを伸ばすといった、どちらかというと、健康にいいようなイメージがあると思うのですが、ヒアルロン酸は線維をつくる細胞、肝臓でいうと伊東細胞が分泌するとされ、肝細胞の間（細胞外マトリックスと呼ばれる）に存在します。ですので肝硬変といって肝臓が硬くなってくると、ヒアルロン酸が伊東細胞から多く分泌されるようになります。通常であると肝臓が取り込んでくれて、分解・代謝してくれるのですが、肝硬変では肝臓が傷んだ状態で十分に分解できないので、血中に流れてくる。そういった意味で、ヒアルロン酸が高くなると、肝臓が硬くなっているのではということを疑う一つのマーカーです。

山内　肝硬変自体の病態といいます

と、肝臓線維化ですから、線維芽細胞みたいなものを出してくるあたりをとらえていると考えていいのですね。

是永　そのとおりです。

山内　実際、最近、画像診断に関してはどの程度、進捗状況があるのでしょうか。

是永　一般的に肝臓の画像診断は、腹部超音波検査、もしくはもう少し費用が高くなりますが、CT、MRIを施行します。ただし、「肝硬変」という診断は主観が強くなりますので、最近は保健承認（200点）にされている非侵襲的に肝臓の硬さを測る肝硬度測定法を利用する施設が増えています。フィブロスキャンという機器を用いて、体外から軽い振動を与えるような方法で、剪断波という横波のスピードを測り、肝臓の硬さを計測します。トンと当てるだけで、数分あれば簡単に肝臓の硬さが推測され、肝硬変の診断には有用です。数値が２けたを超えると、肝臓が少し硬い、肝硬変の疑いがありますということになり、精査を勧めることができます。

また、フィブロスキャンほど普及していませんが、MRIでも肝臓全体の硬さを見ることができます。フィブロスキャンは、測定部分の硬さしかわかりませんが、MRIではこの辺が硬いことまでわかり、患者さんにも理解しやすいといわれています。

山内　肝硬変の定義はそれでよいのですが、病態ないし実際の機能を見るということで、我々は昔から低アルブミンとか、血小板値が低いとか、コリンエステラーゼが低いとか、そういったもので代謝面を見ることも多かったのですが、今こういった機能と見た目、この２つの関連はどのように位置づけられているのでしょうか。

是永　昔はどちらかといえば「低栄養＝肝硬変」というイメージがあったのですが、「肝硬変」はすごく幅広い範疇を示しています。慢性肝炎といわれる肝炎の後期と肝硬変の初期といわれるところは非常に重なりが多く、低栄養でない肝硬変も存在しますので注意が必要です。

先ほど言われたアルブミン、コリンエステラーゼは肝臓の予備能を見るもので、その値の低下はいわゆる非代償期（＝肝硬変の進んだ状態）の可能性が高く、そうではない代償性の肝硬変のときにはまだ、アルブミンやコリンエステラーゼは低下していません。代謝性肝硬変を診断するときには、ほかの肝線維化マーカーを使わなければいけません。ヒアルロン酸も肝線維化マーカーと言われるものの一つですし、血小板値も臨床の場でよく使用される簡易法です。

超音波やMRIを施行して、予備能はよいが肝臓が硬くなっている患者さんは、最近ではよく見られますし、そういった事例を見つけなければいけませ

ん。アルブミンやコリンエステラーゼが低くなってから「肝硬変」というより、その前の状態で診断しなければいけないので、ヒアルロン酸やフィブロスキャンなどの線維化診断方法が必要とされているのが現状だと思います。またその背景には、食事の欧米化による栄養状態の改善や、様々な治療介入により、肝予備能が肝硬変になっても長く保たれている場合もありうるかもしれません。

山内　昔のイメージですと、肝硬変というと何となく末期で、がりがりにやせて、腹水がたまってみたいなイメージでしたが、最近の脂肪性肝炎（NASH）などに関連する肝硬変はけっこう栄養状態がいい方がいるのですね。

是永　そうですね。NASHの肝硬変といわれても、栄養状態がまだまだ保たれている方はいます。またアルコールも、最近少し控えながら、よく食べる患者さんもいる。そうなると、肥満状態の肝硬変の人は、お酒を飲まない肝硬変以外にもたくさん存在することになります。

山内　アルコール性の肝硬変も最近は、病状がだいぶ変わってきたのでしょうか。

是永　そう思います。先ほどおっしゃったとおり、以前はがりがりで、腹水あるいは吐・下血を繰り返してもお酒を飲み続けるという人が多かったのですが、最近は食事を十分に取り、お酒も控えながら通われてくると、非代償期に進行する前に肝臓がんが発見される患者さんが最近増えています。当院の肝臓内科に入院する肝臓がんの約40％はアルコール性肝硬変です。お酒を飲まないNASHといわれる患者さんとアルコールを比べると、多くの施設でアルコールに関与した肝がんがどんどん増えてきています。

山内　けっこう栄養状態も悪くないということですか。

是永　確かに腹水・黄疸、静脈瘤により吐・下血を繰り返す症例は、どちらかというと昔のイメージの低栄養の患者さんが多いという気がします。

山内　肝臓病では昔、ウイルス性が主体のころは、肝硬変になったら、もう次は肝臓がんに一定の率でいくような、末期は肝臓がんというイメージでしたが、これから肝不全の方向にいくケースが増えてくることも予想はされるのですか。

是永　そうですね。ウイルス性肝炎で発がんする確率と、脂肪性肝炎から発がんする確率を考慮しても、やはりウイルス性肝炎のほうが高いですので、脂肪性肝疾患でやせられないような患者さんであれば、炎症が継続し、線維化の進展が止まらず、肝がんができる前に肝不全になっていく症例も増えると思います。

また、今アルコールの話ばかりでしたが、質問のように女性であるという

ことは、閉経の後はホルモンバランス的に男性化傾向になります。そうなると内臓脂肪もたまりやすくなり、NASHが進展しやすい状況になります。女性の方でも、昔はやせていても、閉経の後に太ってしまうとNASHに対する注意が必要です。

山内　ないし、いわゆる隠れ肥満も出てくるのですね。

是永　そうですね。先ほどのとおり、体重はそんなに太っていなくても、骨格筋が少ない、体脂肪率が高い、しかも内臓脂肪が多いというのは、NASHの進展に対してかなりリスクが高いと思っていただければ幸いです。

山内　こういったあたりに関して、結局ヒアルロン酸のようなものを使って肝の線維化をきちんと見るのが大事なのですね。

是永　そうです。ただし、ヒアルロン酸は年齢とともに高くなったりとか、安静にしていないと高値になりやすいです。先ほど関節にもあると申し上げましたが、リウマチを持っている人は高値になりやすく、１回の測定で決めないことが重要だと思います。

また、ほかの肝線維化マーカーがあります。FIB４ indexは、ALT、ASTと年齢、血小板の４つを計算式に代入することによって、線維化が進んでいる人、もしくは線維化があまり進んでいない人の両極端を分けることができます。もちろん、多くは真ん中、いわゆるグレーゾーンに入るので、完璧なものではないのですが、一般的な採血で使用する項目で年齢を組み合わせることによって肝病態進行例を推測可能です。そのほかⅣ型７Sコラーゲンや最近、保険収載され、糖鎖を利用したM2BPGiという線維化マーカーがあります。同時に測ると保険が認められませんので気をつけていただきたいのですが、１つのマーカーで診断するのではなく数種類を測定し、経過をみることも必要です。

経過観察後に数値が上昇していく傾向にあれば、肝生検を考慮したり、積極的な治療介入を選択する必要があります。

山内　まだヒアルロン酸自体で肝硬変のステージ分類はできないのですね。

是永　そうですね。肝臓が硬くなっている可能性があります、というぐらいに思っていただければ幸いです。低くても肝硬変の可能性がゼロではないですし、高くても線維化が進んでいない場合もあるとお考えいただければと思います。

山内　経時的な変化を追うのには比較的適していると考えてよいですか。

是永　そうですね。ずっと高値ということになると、「肝線維化進展例」を考えていかなければいけないと思います。

山内　肝生検はしょっちゅうできませんから、そういった意味でも便利と

いえば便利ですが、今度は診断に関して用いられる可能性はあるのでしょうか。

是永　NASHの確定診断には、肝臓の組織を採取しないといけないのですが、おっしゃる通り、頻回にはできませんし、少量の組織から判定しないという問題もあります。本日挙げたマーカーは少量の血清や日常採血する項目で肝線維化を推測可能ですが、弱点もありいろいろ組み合わせて、肝硬変を疑ってほしいと思います。また施設は限られますが、フィブロスキャンやMRIで非侵襲的に肝硬度を予測することも可能です。

一つのマーカーのみで診断されず、また経過観察をしながら「肝線維化進展例」を見つけていただき、肝生検を勧めていただければと思っています。

山内　ありがとうございました。

がん細胞の悪性度

国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科長
平　岡　伸　介
（聞き手　池田志孝）

がん細胞の悪性度についてご教示ください。
１．測定方法または基準について
２．臓器別にがん細胞の悪性度を測定する場合に違いはあるか
臨床医が患者さんに説明する場合を想定して、わかりやすくお願いします。
＜岡山県開業医＞

池田　平岡先生、いろいろながんの種類があると思うのですが、どのような測定をして悪性度を決めているのでしょうか。

平岡　現在、一般的には病理組織学的な検査、それに合わせて免疫染色（免疫組織化学）を行って、がんの種類を決めていくのが中心的になっています。そのほか、細胞診とか、血液の細胞像、フローサイトメーターを使ったもの、それから血中のバイオマーカー、将来的には遺伝子検査もこの中に入ってくると思います。そういう検査を通して腫瘍のタイプ、腫瘍の分化度あるいはグレード、それから腫瘍の性質の増殖能や浸潤能、さらに各個々の腫瘍の性質を示すようなバイオマーカーを測っています。こういったものは、各臓器がんによってそれぞれ基準や測定する項目が異なっていますが、大まかには組織学的な検査が中心になっています。

池田　少し細かくうかがいたいと思うのですが、まずがんが悪性である、悪性度が高い、低い、これはどういったことを指しているのでしょうか。

平岡　がんと一言で言いましても、様々な性質のものがあります。ゆっくり大きくなる、おとなしいがんの一方で、急激に増大していくものもありますし、また、がんが発生して、そのすぐ直後から遠隔転移、かなり遠くの臓器に転移を起こして、急速に進行していくようなものもあります。がんの悪

性度は、がんの発育や増殖のスピード、また、がんが周囲の臓器へ浸潤する、広がっていく、かなり離れた臓器に広がっていく、そういった程度を評価して示されるような、大きながんの性質です。

例えば、悪性度の高いがんは、早期に遠隔転移を起こして、患者さんは亡くなってしまう、そういったものになります。ですので、がんの悪性度は、いわゆる生命予後因子になります。

池田　そういった性質を先ほどの方法で見ていくとのことですが、悪性度を決める要因、がんの本来の性質とは、どのようなものがあるのでしょうか。

平岡　先ほど申し上げたように、がんには様々なタイプがある。これまでそういったがんの種類、タイプによって性格、悪性度が違っていることがわかってきています。それを決めるために組織学的な検討等を行っているのですが、がんの種類によって生物学的な態度や臨床像がかなり変わってくるのです。

一例を申し上げますと、甲状腺の乳頭がんは、かなり緩やかながんの一例です。一方で膵がんは非常に悪性度が高いがんとして知られています。両方とも腺がんですが、発生する臓器や組織型によって非常にbehavior、生物学的態度や臨床像が変わってくることが知られています。

臓器によって、悪性度の違うがんが発生しやすいことも知られています。臓器別の悪性度の違いとは、各臓器ごとの５年生存率にも反映されています。

池田　例えば、膵がんの予後はよくないのはわかっていますし、甲状腺乳頭がんはいいということですが、それぞれの細胞で分化度など、どのような分子を発現しているから悪性度が低い、高いというのがわかるのでしょうか。

平岡　多くのがんの種類においては、同じ臓器から発生した同じタイプのがんの中でも、分化度の違い、あるいは臓器によっては、グレードと呼んでいますが、その違いによって悪性度が違うことが知られています。一般的には分化度が高いもの、組織グレードが低いものは悪性度が低くて、逆に分化度が低いもの、組織グレードが高くなってくるものは悪性度が高いことが知られています。

この分化度とは何かといいますと、がんが正常の対象である細胞とどの程度かけ離れているか。正常の細胞であれば、個々の細胞が非常に整った形をしていて、整然とした組織構築をしていますが、これががんになると、個々の細胞の形が非常に不整になってくる。それから、核の異型性が出てくる。構築も非常に乱れてくる。しかし、もとの正常対象とどの程度かけ離れているかで分化度は決まってきます。ですので、高分化ですと、比較的もとの組織に類似しているが、低分化あるいは未

分化と呼ばれるようながんになってくると、もとの組織とはおよそかけ離れた組織像を呈するようになってきます。

池田　バイオマーカーの考えも同じようなのでしょうか。例えば、未分化のものが出すバイオマーカーとか、あるいは高分化のものが出すバイオマーカーとか、こういうものも知られているのでしょうか。

平岡　そういうものが調べられている場合もありますが、もう一つバイオマーカーでおもしろいところは、同じような分化度のがんでも、バイオマーカーとして、ある特定の分子や遺伝子の発現の違いによって悪性度が変わってくる点にあります。そういったものが悪性度と関連するようなバイオマーカーとして注目されているのです。

池田　悪性度というと、増殖能とか浸潤、転移能ですが、増殖能にはどういったマーカーがあるのでしょうか。

平岡　腫瘍が増殖する際には分裂を起こすので、一つは組織学的に腫瘍細胞の中で分裂を起こしている細胞が、一定の面積当たり幾つあるのかをカウントする、それが一つの指標になっています。

もう一つは、Ki-67という分子がありまして、これは細胞が分裂するときに発現してくる分子です。この分子を免疫染色（免疫組織化学）で染めることによって、分裂期に入っている細胞を選り分けることができます。したがって、ある一定の面積あるいは細胞の中で幾つの細胞がこのKi-67を発現しているかによって、盛んに分裂をしているがんなのか、それともあまり分裂をしていないがんなのかを調べることができます。これによって増殖能を測ることができます。

池田　あとは浸潤、転移能ですが、何か評価する方法はあるのでしょうか。

平岡　一つは、がんがもとの原発の組織から周囲の組織に浸潤しているのを見ることもありますし、リンパ管、静脈等の脈管への侵襲、神経への浸潤、こういった像を見ることによって浸潤性が強いものかどうかを測ることができます。

池田　これまで悪性度を決める要因をお話ししていただいたのですが、次に、臓器別にがん細胞の悪性度を測定する場合に違いはあるかという質問です。なかなか難しいかと思いますが、違いはありますか。

平岡　各臓器ごとにがんのタイプが異なっていますので、実際には各臓器別のがんの悪性度を測定する方法がそれぞれ異なっています。もちろん、オーバーラップして共通している部分もあるのですが、異なっている部分がかなりあります。これらは臓器別のがん取扱規約やガイドラインに記載されていますので、各臓器ごとのをご覧いただけると非常によくわかると思います。

池田　たくさんのがん種があります

ので、ここで全部ご紹介することは無理だと思うのですが、最近よくDNA検査をがんでやると書いてあるのを見ます。あの目的は何なのでしょうか。

平岡　多くの場合は薬の治療ターゲットになるような分子を発現しているか、遺伝子を発現しているか、あるいはその遺伝子異常があるか、これらを見るために行っているものが大部分です。

池田　それをもって悪性度を見ているのではなくて、遺伝子のパターンでこの薬を使おうと、そういうことなのでしょうか。

平岡　現状では、悪性度というよりも、治療選択のために検討されている、測られているということだと思います。

池田　当面は、今、先生に網羅していただいた測定法を用いて、がんの種類と悪性度をまず把握して治療していく。そして中には、そういう遺伝子検査等でオーダーメイドの治療も入れていく、そういうことなのですね。

平岡　はい、そうです。

池田　まだ当分は今のやり方が続いていくのでしょうか。

平岡　そうだと思います。ただ、最近、遺伝子の検査が進んできましたので、今後、この遺伝子が発現していると非常に悪性度が高いというような、マーカーになる遺伝子を測ることによって、悪性度が遺伝子検査によっても測定できるようになる。近い将来、そうなると思われます。

池田　どうもありがとうございました。

骨代謝マーカー

群馬大学整形外科講師
飯　塚　陽　一
（聞き手　池田志孝）

骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの臨床的意義についてご教示ください（特に、治療薬の選択時、治療効果判定時における解釈について）。

＜群馬県開業医＞

池田　飯塚先生、まず骨代謝マーカーとはどのようなものなのでしょうか。

飯塚　骨代謝マーカーの話をする前に、骨代謝、特に骨のリモデリングについて簡単に説明させていただきたいと思います。

人間の体の中には、古い骨は破骨細胞という細胞によって吸収され、さらに骨が吸収された部位には骨芽細胞によって新しい骨が形成される、そういった現象が起こっているのですが、この骨の新陳代謝を骨リモデリングといいます。

骨組織の強さ、すなわち骨強度は骨密度と骨質の２つの要因によって規定されるのですが、骨密度を維持するためには骨のリモデリングが起こっている部位で骨吸収と骨形成の量が等しくならなければならないのです。しかしながら、加齢や閉経、すなわちエストロゲンの欠乏などによって破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回るようになってしまうと、最終的には骨密度が低下して骨粗鬆症となってしまう、このような骨代謝の状態を評価する方法の一つに骨代謝マーカーの測定というものがあるわけです。

池田　この場合、年齢によっての推移というのはあるのでしょうか。あるいは、性別の推移といいますか。

飯塚　性差に関しては各マーカーでありまして、各マーカーの基準値も性差別に示されています。骨代謝マーカーの評価をするときは基本的に性別ごとの基準値をもとに評価することになります。

池田　次に骨代謝マーカーにはどのようなものがあるのでしょうか。

飯塚　骨代謝マーカーは、骨吸収の状態を評価できる骨吸収マーカーというものと、先ほど申し上げた骨形成の状態を評価できる骨形成マーカーというものがあります。さらには、骨マトリックス関連マーカーといわれるものもあります。

骨吸収マーカーには血清マーカーと尿中マーカーというものがあり、血清の骨吸収マーカーの中には酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b分画（TRACP-5b）ですとか、Ⅰ型コラーゲン架橋Nテロペプチド（NTX）、あるいは、Ⅰ型コラーゲン架橋Cテロペプチド（CTX）といったものがあります。また、尿中の骨吸収マーカーでは今申し上げたNTX、CTXのほかに、デオキシピリジノリン（DPD）というものの測定が可能になっています。

一方で骨形成マーカーに関しては、骨型アルカリホスファターゼ（BAP）や、あるいは最近ではⅠ型プロコラーゲンNプロペプチド（P1NP）といったものがあります。

このように骨代謝マーカーにはいろいろあるのですが、これまでの研究結果から、こういった骨代謝マーカー値が上昇した場合には、骨折の予測因子になることや、あるいは骨密度とは独立した骨折の危険因子であることも判明しています。また、骨代謝マーカーと骨吸収抑制薬による骨密度上昇効果との関連性や、非椎体骨折抑制効果との関連性についてもこれまで明らかにされています。

このように、骨代謝マーカーで骨代謝回転を評価することによって、治療の必要性や有効性をある程度理解することが可能になります。また、この骨代謝マーカーの値を患者さんに直接示すことで患者さんの病識が高まることになり、服薬アドヒアランスの向上につながるのではないかと考えられます。

ちなみに、骨粗鬆症と診断された患者さんでは、治療開始時と、治療を開始してから６カ月以内と、２回、骨代謝マーカーの測定が保険上は認められています。

池田　ちょっと複雑ですね。選択の仕方がいろいろあると思うのですが、例えば実際に治療薬を選択されるとき、骨代謝マーカーはどのように使われるのでしょうか。

飯塚　治療薬の選択を行う際には、骨代謝マーカーを測定し、もし骨代謝マーカー、特に骨吸収マーカーが高値であれば、これは骨代謝回転が亢進している、すなわち、骨吸収が亢進していることを意味していますので、こういった場合にはビスホスホネートですとか、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、あるいは最近ではデノスマブ、そういった骨吸収を抑制する薬を選択することが理にかなっていると言えます。

ただ、注意が必要なのは、骨吸収マ

ーカーが異常な高値を示している場合には、そもそも骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の可能性もあります。そういった点には注意をしていただく必要があります。

逆に、治療薬を選択するときに骨代謝マーカーが低値であった場合は、骨代謝回転が抑制されていることを意味しますので、こういった場合には骨形成増加作用によって骨代謝回転を促進させるような薬、骨形成促進薬であるテリパラチドを選択するのが理論上よいと言えます。

最後に、先ほどもちょっと触れましたが、骨マトリックス関連マーカーというものがありまして、その中の低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）が上昇している場合には、これはビタミンKの不足を意味しますので、当然ビタミンK_2を投与するのがいいのではないかと思います。

このように、薬物の投与前に骨代謝マーカーを測定することによって、骨代謝回転の状態に基づいた、理論上、合目的的な薬物の選択が可能となるのですが、骨代謝マーカーの測定や測定値の解釈を行う際には注意すべき点が幾つかありますので、この点についても話させていただこうと思います。

まず骨代謝マーカーには日内変動があるということです。一般にマーカーは朝高くて、午後になるとだんだん低下するのです。TRACP-5bですとかBAP、P1NPといった血清マーカーは有意な日内変動があまり見られないのですが、逆に尿中マーカーは日内変動が比較的大きいことが知られています。そういうことから尿中マーカーを測定する際には、早朝の空腹時での検体採取が理想的だといわれています。

２番目の注意点は慢性の腎臓病、特にステージⅢ以上の腎機能障害がある場合には、骨代謝マーカーの測定値に影響する場合があるということです。ですから、慢性腎臓病の患者さんでは腎機能の影響が比較的少ないとされているマーカー、すなわち先ほど出ましたTRACP-5bとかBAP、P1NPなどを選択するのがよいのではないかと思います。

３番目は骨折が発生した場合、一時的に骨代謝マーカーが上昇することがあるということです。ですから、骨粗鬆性の骨折が生じた患者さんの場合は、骨代謝マーカー値の解釈に注意が必要です。ただし、骨折が発生してから24時間以内であれば骨折の影響は少ないという報告もありますので、骨折を受傷されてから１日以内に病院に受診された患者さんであれば、その骨代謝マーカーの解釈は通常どおりに行ってよいと思います。

骨代謝マーカーの測定あるいはその解釈を行う際は、今お話しさせていただいた注意点に留意して行っていただければと思います。

池田　治療を開始して、治療効果判定時に骨代謝マーカーを使うということになると思うのですけれども、どのように行われるのでしょうか。

飯塚　治療効果判定時における骨代謝マーカー値の解釈については、まず骨代謝マーカーによって治療効果の判定が可能な薬剤は、そもそも骨代謝に強い影響を及ぼす薬剤のみであることを覚えておく必要があります。すなわち、具体的に名前を挙げると、ビスホスホネート、SERM、女性ホルモン、テリパラチド、ビタミンD_3製剤であるエルデカルシトール、ビタミンK_2、デノスマブ、こういった薬が骨代謝マーカーによる治療効果判定が可能な薬剤といえます。一方でエルデカルシトール以外のビタミンD_3製剤とか、イプリフラボン、カルシウム、あるいはカルシトニンといった薬は、骨代謝マーカーによる効果判定はそもそも困難ということです。

それでは骨代謝マーカーによる治療効果判定が可能な薬剤で治療を行った場合、どのように治療効果を評価するのかというと、基本的には治療効果は骨代謝マーカーの変化によって評価することになります。

例えば、骨吸収薬を投与した場合には、通常、投与後３カ月ぐらいで骨吸収マーカー値の有意な低下が見え始めます。ですから、骨吸収マーカーは治療を開始する時点と、治療を開始してからだいたい３～６カ月の間隔を空けた時点の２回の測定を行い、マーカー値の変化を評価して、厳密には、マーカーごとに定められた最小有意変化（MSC）を超える変化を示しているかを評価して、治療効果を判定することになります。治療効果判定時にマーカー値の有意な変化が見られれば、その治療は効果があるので継続してもよいと解釈できます。

骨形成マーカーの変化は、骨吸収マーカーの低下に３カ月ぐらい遅れて低下してきますので、その測定は治療開始時と骨吸収マーカーよりちょっと遅めの６カ月程度の間隔を空けた時点で行い、評価するのがよいのではないかと思います。

また、最近よく使われている骨形成促進薬であるテリパラチドですが、テリパラチドの連日投与製剤を投与した場合には、骨形成マーカーの中でも特にP1NPの変化が著しいことが知られていまして、治療を開始した時点と、治療開始から４カ月程度の間隔を空けた時点でP1NPの測定を行うことによって、治療効果を判定するのがよいと思います。

ただし、同じテリパラチドでも週１回投与する製剤の場合は、P1NPは３カ月ぐらいまでは高値を示しますが、６カ月以降は逆に低値になる傾向を示しますので、注意が必要かと思います。

池田　効果判定をしたとき、マーカ

ーがあまり変化を示さない場合があると思うのですが、これはどのように対処されるのでしょうか。

飯塚　治療効果判定を行って、骨代謝マーカー値が有意な変化を認めなかった場合、薬物療法の効果がなかったと判断することになります。ただ、そういった場合は、すぐに薬物を変更するのではなくて、そもそも患者さんがその薬をしっかり服用できていたかどうか、服薬状況を確認することが大切だと思います。当然ですけれども、薬のコンプライアンスが不良であれば薬の効果を十分得ることはできません。

また、尿あるいは血液の採取時間が治療前と治療後で同じ時間であったか、そういったことを確認することも大事だと思います。

さらに、ビスホスホネートの場合には、薬を服用する時間と食事の摂取時間との関係が吸収に大きく影響します。ですから、両者の時間差についても、それが適切かどうか確認する必要もあるかと思います。

それらの点を確認して、それでも最終的にマーカー値の有意な変化が見られなかった原因が明らかでなかった場合には、薬物の変更等を初めて検討する。そういった流れで考えていくのがいいのではないかと思います。

池田　マーカー一つ検査するにも、例えば日内変動とか、腎臓病のあるなしとか、非常に難しい背景があって、それらをすべて理解したうえで検査していくということですね。たいへん難しい病態ですね。どうもありがとうございました。

臨床症状のないPSA上昇

山王病院泌尿器科部長
中　島　　淳
（聞き手　池田志孝）

臨床症状のないPSA値上昇についてご教示ください。

87歳と88歳の後期高齢者の男性です。どちらの方も長年にわたり高血圧などの生活習慣病のために当院で経過観察治療をしています。定期的な血液検査でPSA値が、それぞれ15.0、7.2と上昇を認めました。２人とも著明な臨床症状（夜間頻尿、排尿困難など）は、ありません。泌尿器科専門医にコンサルトしたところ、臨床症状がなく、また年齢を考慮すると積極的な精密検査の必要はないとのことです。当院で経過観察をする場合の対応や注意点があればご教示ください。

＜兵庫県開業医＞

池田　中島先生、PSAとはどのようなもので、いつごろから報告されているのでしょうか。

中島　PSAとは、prostate specific antigenの略で、前立腺特異抗原といいます。前立腺に存在するセリンプロテアーゼに分類されるタンパク質分解酵素の一種とされていまして、臨床的には前立腺がん、あるいは前立腺肥大症や前立腺炎などで上昇するといわれています。1960～70年にかけて発見されて、臨床応用は90年ごろからだったと思います。

池田　生理的にはこれはどのような働きをしているのでしょうか。

中島　今わかっているのは、先ほど申し上げましたように、セリンプロテアーゼの一種であって、精液の粘度を調整する作用を持っているようです。ただ、前立腺がなくても普通に生活できるわけですから、生命維持に必要なものではないのかもしれません。

池田　精液の粘稠度を下げることによって、何かアドバンテージ、例えば受精しやすくなるとか、そういうことなのでしょうか。

中島　おそらくそうなのだろうと思います。

池田　逆に、こういった精液中にあるようなものが、前立腺がんや炎症、あるいは前立腺肥大などになると、どうして血中に上がってくるのでしょうか。

中島　難しい質問ですが、がんでは組織学的構築が正常からかけ離れていって、精路に出ていくPSAが、血中にあふれ漏れ出てくる。あるいは、血中に入らないようなバリアが、がんなどで破壊されて血液中に流出することなどが想定されますが、詳細ははっきりしません。前立腺肥大症でも上がってくることがありますので。

池田　質問ですと、87歳と88歳の後期高齢者で、調べたらPSAが15.0、7.2と上昇したということですが、高齢者ではPSAはよく調べられるのでしょうか。あるいは、高齢者でPSAは上がるのでしょうか。

中島　前立腺がん検診については、わが国においては年齢の上限はありません。欧米においては、余命10年以内では前立腺がん検診の対象にはしないことが書かれていますが、日本においては検診上の年齢上限は設定されていません。

また、PSAというのは年齢とともに徐々に上がってきます。一般にはPSAのカットオフ値を４に設定しています。４を超えると前立腺がんを疑って、前立腺生検をお勧めするのが泌尿器科の一般臨床です。

PSA４～10、いわゆるグレーゾーンでは前立腺がんと診断される確率は約30％ぐらいで、PSA 10～20では30～45％ぐらいの前立腺がんの確率といわれています。一方では、生前、臨床的に前立腺がんの徴候が認められずに、他因死した死後の解剖で確認されるラテントがんがあります。50歳以上では治療を必要としなかったラテントがんの確率が約20％、80代では30～50％ぐらいあるという報告もあります。そうすると、80代後半のこの患者さんにおいては、前立腺がんを持っている確率は高いと思わざるを得ないと思います。

池田　一方、２人とも臨床症状はなくて、泌尿器の専門医にもコンサルトしたけれども、症状がないから積極的な検査、多分生検のことだと思うのですが、しないということです。これは現在の考え方では通常の考え方なのでしょうか。

中島　前立腺がんが存在するかしないかもさることながら、おそらく、前立腺がんであったとして、治療を必要とするかどうか、これが多くの泌尿器科医の関心事の一つだと思います。米国のNational comprehensive cancer network（NCCN）のガイドラインでは、５年以下の余命で症状のない前立腺がんは、いわゆるハイリスクがんを除いて、それ以上の精査や治療は必要

ないとうたっています。

池田　逆にハイリスクというのはどういうクライテリアなのでしょうか。

中島　ハイリスクというのは、PSAが20を超える、あるいは前立腺がんが前立腺の被膜を超えて局所で進行している、もう一つは組織学的悪性度の指標であるグリソンスコアが10段階のうち８以上である、こういったものを指します。

この患者さんにおいては、PSAは20未満です。そして、石のように固く触れる前立腺がん病巣が前立腺の外まで進展しているかどうかは、簡便な方法として泌尿器科医は直腸診で見極めますが、泌尿器科受診時にチェックされていると思います。とすると、最後のグリソンスコアがどうかになるのですが、こればかりは生検をする以外に情報が得られませんから、そのあたりはご本人と家族に十分説明をして、生検をするかどうか決めなければいけません。

ちなみに、87歳あるいは88歳というのは、2017年の厚生労働省の生命表で平均余命約５年に相当します。

池田　そういう意味では、この年齢から見ても、積極的に生検を行う意義はあまりないのですね。

中島　意義がないとは言いきれませんが、生検を決めるうえでは、もう一方、生検の不利益も納得していただかなければいけません。生検の合併症として、日本泌尿器科学会の調査では、血尿12％とか、直腸出血5.9％、尿閉1.1％、38度以上の発熱1.1％のように、ある程度の合併症があることが報告されていますので、先ほど申し上げた臨床所見に加えて、生検の不利益、特に合併症等についても、本人、家族にお話をして、個々の症例で決めていくのが、このような高齢者における実際の医療ではないかと思っています。その際には高齢となった患者さんでは、個人差が大きい健康状態なども方針を決めるうえで考慮しなければならない点だと思います。

池田　おそらく質問の先生はそういったことをすべて踏まえて、経過観察する場合、対応や注意点について具体的にどのようにフォローアップしていくべきでしょうか。

中島　基本的には定期的なPSAのフォローアップと、可能ならば直腸診が望まれます。PSA高値症例の保険診療上のルールがあり、前立腺がん疑いという傷病名で、PSAが４以上であって、前立腺がんの確定診断がつかない、この患者さんのような場合には、３カ月以上空けてPSAの算定が可能となっています。

なお、PSAを２回以上算定するにあたっては、PSA検査実施日と検査値を診療報酬明細書の摘要欄に記載することとされていますので、そのルールを守っていただいて、定期的にPSAを測

定いただく。変化があったときに専門医に即相談されるのがよいかと思います。

池田　ちなみに、PSA検査は別に泌尿器科の専門の先生でなくても、きちんとレセプトにそう記載してあれば認められるのですね。

中島　認められています。

池田　そういう意味では、レセプトに詳細を記載しつつ、３カ月おきにやっていくことになるのですが、直腸診もなかなか内科あるいは泌尿器科以外の先生方には難しいと思うのですが、慣れるとけっこうできるものなのでしょうか。

中島　前立腺がん病巣は、石のように固い、stony hard lesionと昔からよくいわれています。私たちは慣れているものですからわかりますが、あまりやったことがない方にはちょっと慣れないと難しいかもしれません。

池田　一般の泌尿器科以外の先生方がフォローアップすると、中心はPSAになってくるのですね。

中島　そうです。ただ、前立腺の形や硬さなどについて左右差をみるとか、そういうことはできるかと思います。ぜひ一般の内科の先生方も、直腸診で前立腺を触知できますので、左右差がないかとか、右に比べて左がおかしいとか、そういうものを触知できれば、よりいいかと思います。

池田　習うより慣れろという感じがあると思うのですが。

中島　高齢の方のPSA上昇は実に奥が深いものですから、一般の内科の先生方が「やっぱりこれは難しいな」という場合には、遠慮なく泌尿器科の専門医に相談されてよいかと思います。

実際、前立腺がんを持っている確率が高いのは間違いないと思うのですが、私たちのジレンマは、命を救って生活の質を保ちつつ、あるいは改善するであろうという根拠のもとで前立腺がんの診断、治療が決定されていくわけですが、高齢前立腺がんではその根拠の確立自体が難しいと思っています。

ですから、実臨床においては、PSAや直腸診の臨床所見など、あるいは健康状態、年齢、生検の不利益などについても、患者さんとご家族に十分お話をして、個々の患者さんで方針を決めていくのが原則だと思っています。実際は時間をかけた診療を行っているのが現状だと思います。

池田　基本的にインフォームドコンセントをきちんと取って、それから個別の対応をしていくということですね。

中島　はい。

池田　ありがとうございました。

妊婦に処方可能な薬剤

虎の門病院薬剤部長
林　　昌　洋
（聞き手　池田志孝）

妊婦に処方可能な薬剤についてご教示ください。

一般内科の診療所に勤務しています。休日診療の当直医をしていると、時々妊娠されている方が受診します。先日は、インフルエンザA型が陽性でした。特にインフルエンザ、風邪、感染性胃腸炎などで使用できる薬をご教示ください。

＜広島県開業医＞

池田　妊婦さんに処方可能な薬剤についての質問です。この先生は一般内科の診療所に勤務されていて、特に休日等、時々妊婦さんの診察をするということですが、たくさん分野がありますけれども、まずインフルエンザ感染症で妊婦さんに投薬できる薬はあるのでしょうか。

林　処方できる抗インフルエンザ薬があります。代表的な抗インフルエンザウイルス薬であるタミフル、リレンザなどの添付文書には「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されていて、少し処方に躊躇される先生もいるかと思われます。インフルエンザウイルス感染症では38度以上の高熱が出て、頭痛、関節痛、筋肉痛などの症状が認められます。妊婦さんがインフルエンザウイルスに感染すると、重篤な合併症を起こしやすいことがわかっていますし、また自然流産や早産、低出生体重児、胎児死亡などのリスクも増加するという報告がありますので、治療上の必要性は高いと評価されています。

米国の疾患予防局（CDC）は、妊婦および分娩後２週以内の褥婦の方がインフルエンザウイルス感染と診断された場合には、重症化予防のために、症状出現後48時間以内にタミフルまたはリレンザによる治療を行うように推奨しています。わが国でも、日本産科婦人科学会のガイドライン等でも同じ判断を示しています。添付文書だけでは

わかりにくいと思いますが、抗インフルエンザ薬にも、使えるものがあります。

池田　表現上では、治療上の有益性が危険性を上回る。まさにその状態なわけですね。

林　はい、その通りです。

池田　一般の先生方が気にされるのは、抗インフルエンザウイルス薬は催奇形性がないか、胎児毒性があるのではないかとか、そんなことを心配されると思うのですけれども、これはどうなのでしょうか。

林　薬全般にそうなのですが、妊婦を対象とした臨床試験は、胎児への影響や倫理的配慮から実際には実施が困難で、添付文書には明確な記載が盛り込めないのが現状のようです。

一方で、治療上の必要性があって、催奇形性のリスクが高い器官形成期に、今回のようなタミフルを服用して子宮内で薬物に暴露されたお子さんに関する疫学研究が複数報告されています。

実際に、例えば2009年の報告になりますが、虎の門病院と国立成育医療研究センターにおいて妊娠第１三半期、これは妊娠初期で、赤ちゃんの器官形成期を含むものになりますが（**図１**）、この時期にオセルタミビルを使用した妊婦さんが出産した児、86例の解析研究で、先天異常のリスクの増加は認められませんでした（**表１**）。

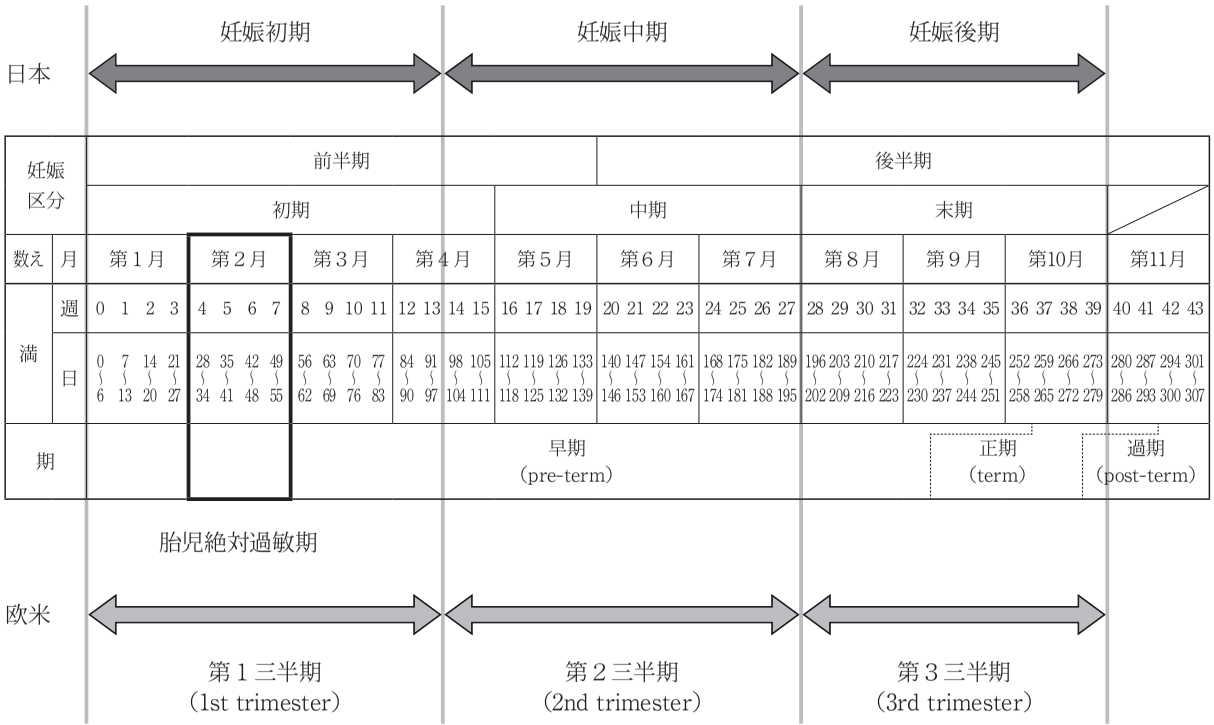
続いて、2013年には富山大学をはじめ、国内の多施設共同研究によって、妊娠第１三半期にタミフルを使用された156例の妊婦さんたちとリレンザを使用された15例の妊婦さんたちのお子さんに関して研究が進められて、先天異常のリスクの増加は認められなかったことが報告されています。

そのほか、薬をかえてみますと、2014年に北海道大学を初め、国内の多施設共同研究によって妊娠中にイナビルの吸入を使用した112例の妊婦さんのお子さんに関しても検討がされていて、先天異常のリスクの増加は認められなかったことが報告されています。

一般に健康なカップルのお子さんにおいても、先天異常が認められる確率がおよそ２～３％程度あることが知られています。いずれの研究においても、タミフル、リレンザ、イナビルなどのノイラミニダーゼ阻害剤に分類される抗インフルエンザ薬については、胎児へのリスクは増加しなかったと報告されています。ですので、催奇形性リスクの増加は示されていないと考えることができます。

池田　合わせて300例以上の症例があって、催奇形性はあまりないということですね。それは非常に安心な面がありますが、妊婦さんは薬の影響で自分の子どもに何か起こることを心配するわけですけれども、その際、十分な説明と同意が必要と思うのですけれども、そのポイントはどのようなものが

図１　国内外の妊娠時期の分類と胎児過敏期



（産科婦人科用語集・用語解説集　改訂第３版（2013年５月１日）より引用、一部改変）

表１　妊娠第１三半期におけるオセルタミビル治療と妊娠転帰

	虎の門病院 65例	国立成育医療研究センター 25例
胎児曝露時期	妊娠１～12週	妊娠２～10週
自然流産	1	2
人工流産	0	1
分娩週数	35～41週	35～42週
早産	2	2
出生児体重（g）	2,090～3,810	2,418～3,480
低出生体重児	3	4
先天異常を有する児	1	0

※妊娠初期にオセルタミビルを使用した90例のうち３例に自然流産、１例に先天異常が認められた。生殖発生のベースラインリスクの範囲内（自然流産10～15％程度、先天異常２～３％）であり、限られたデータではあるが胎児リスクの大幅な増加は認められなかった。

（Canadian Medical Association Journal, JULY 7, 2009：181（1-2）より引用、一部改変）

あるのでしょうか。

林　私どもでも妊婦さんにいろいろ薬のリスクや、リスク・ベネフィットの説明をすることが多々あります。薬物と先天異常の関係を妊婦さんやパートナーに説明する際の基本として、まず人類、私たち全般の生殖発生のベースラインリスクとしまして、２～３％の偶発的な先天異常の確率があること、この事実を共有した上で、薬がこのリスクを増やすのか、増やさないのかということを基に情報を共有することが原則になります。

例えば、「健康なカップルのお子さんにも時として先天異常が見つかることがあります。日本や先進国の間で調査をすると、２～３％と報告されています。元気な赤ちゃんの誕生を私どもも応援していますが、この確率は人類みな同じに持っているものです」などと説明をしています。

併せて、先ほどご紹介した疫学研究の結果をわかりやすく紹介して、情報共有することも大事だと思います。例えば、妊婦さんに対しては、難しい表現ではなく、「この薬を使用していた妊婦さんの胎児における先天異常のリスクは、服用しなかった健康な妊婦さ

んと変わりません。変わらなかったことが確認され、報告されています。つまり、薬によるリスクの増加はまずないと考えてよいことになります」などの説明がありますし、あるいはもう少し簡潔に、「薬による先天異常のリスクの増加は認められていないことが、服用した先輩妊婦さんたちの使用経験からもわかってきました」などと説明して、安心してもらえる判断の材料にしていただくのが大事だと思います。

池田　昨今、いろいろなことで医療訴訟とかありますけれども、逆に言いますと、先ほど先生がCDCとか、日本産科婦人科学会のガイドラインで、使うべきだと書いてあるので、そういうことも説明しないと、説明が足りなくて薬を拒否されるということも逆によくないということですね。

林　ベネフィットとリスク、両方をお伝えする必要があると思います。妊婦さんに、公的機関や学会も使う必要があるというベネフィットを認めていることを伝えることも、もう一つ大事なポイントだと思います。

池田　もう一つ質問では、インフルエンザとわかればいいのですけれども、いわゆる風邪の中でいろいろなウイルスも関係している状態で、この症状を何とかしてほしいと妊婦さんがおっしゃった場合に、どのような薬を投与するのかということですけれども。

林　少し広くなりますが、インフルエンザ等で高熱が持続している母体の状態は、母親自身にとってもそうですけれども、胎児にとっても有益ではないことがわかっています。ですので、妊娠中に処方できる代表的な解熱鎮痛薬としてアセトアミノフェンがあります。イブプロフェンやロキソプロフェンなどのNSAIDsは、一般に妊娠初期に使用した場合であっても催奇形性が認められるものではありませんが、妊娠後期に使用すると、胎児の動脈管の収縮を惹起するので、基本的には避けるべきとされています。アセトアミノフェンは動脈管収縮作用が軽度であることに加えて、妊娠第１三半期に使用した妊婦のお子さんに関して先天異常のリスクの増加は認められなかったことが、比較的規模の大きい疫学研究で報告されています。

一方、妊娠によって感染症の頻度や重症度が高くなる感染症があることも知られています。例えば、気管支喘息ですとか糖尿病合併妊婦さんなどでは、細菌性肺炎などの感染症リスクが高いと判断されています。抗菌薬の処方が必要になる症例もあるかと思われますが、妊婦さんに処方し得る抗菌薬として一般にペニシリン系あるいはマクロライド系の抗生物質が選択されています。逆に、フルオロキノロン系、あるいはテトラサイクリン系、アミノグリコシド系などは処方を避けることが推奨されます。症例ごとの判断になると

思われますが、アンピシリン、あるいはアモキシシリン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンなどが選択し得る抗生物質として候補に挙げられると思います。

池田　この辺を選択しておくと安全ということですけれども、風邪の症状に鼻炎等の、どうしても抗ヒスタミン薬が必要な感じの症状があると思うのですけれども、安全な抗ヒスタミン薬とかはありますか。

林　処方しやすい薬として、妊娠中の投薬は使用歴が長く、広く使われていて、妊婦使用例における胎児への影響を評価した疫学調査があって、リスクの増加と関連しなかったという結論が出ているものが安全面から推奨されます。抗ヒスタミン薬であれば、クロルフェニラミン、あるいはセチリジン、ほかの症状で咳どめなどに関しましては、デキストロメトルファンなどが妊婦使用実績が多く、児の先天異常のリスクが増加しないことが報告されています。

池田　この辺は安全ということで、逆に言いますと、よく使われているものですね。

林　そうですね。歴史もあって、よく使ってきていて、まず問題ないという証拠が出てきているものが使いやすいと思います。

池田　最後に感染性胃腸炎について、どのような薬を処方できるかということですけれども、この症状も幾つもあると思うのですが、例えば吐いてしまうとか、そういったことで制吐剤の安全なものはあるのでしょうか。

林　吐き気どめに関しましては、メトクロプラミド、商品名ですと、プリンペランが疫学研究などもありまして、児への影響がまずないとされています。このほか、整腸剤であれば、ビオフェルミンなどの生菌製剤も併せて使用されることも可能だと思います。

逆に、ドンペリドン、商品名ナウゼリンに関しましては、動物実験に端を発していますが、妊婦禁忌と添付文書上、位置づけられていますので、妊婦さんへの処方は控える必要があります。

もちろん、下痢、嘔吐などの症状に伴って脱水になっていらっしゃるかと思いますので、電解質補液などを行う輸液類については、大きな問題はないことは明らかだと思います。

池田　我々もよくナウゼリンなどは出してしまうのですけれども、これはだめで、プリンペランは大丈夫ということですね。

林　はい。ただし、妊娠と気付かずにドンペリドンを服用した妊婦のお子さんに関する疫学研究では、リスクの増加は認められなかったとの報告もあります。気付かずに服用した場合は、専門の妊婦服薬カウンセリングを受診するのも方法です。

池田　ありがとうございました。

味覚障害

東京歯科大学臨床検査病理学講座主任教授
井　上　　孝
（聞き手　池田志孝）

味覚障害の原因・発生機序・診断法・治療についてご教示ください。
抗がん剤による味覚障害では「甘いものがおいしく感じられない」と訴える患者さんがいますが、一般的な症状でしょうか。

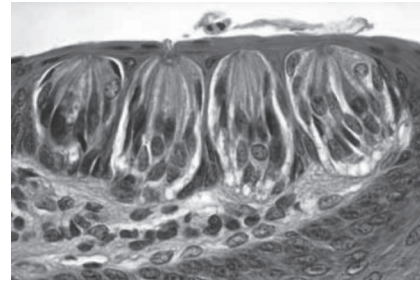
＜石川県開業医＞

池田　味覚障害を訴えて患者さんが先生のところに来たとき、まずどのように味覚障害を診断されるのでしょうか。

井上　多くの場合は原因が何であるかを突きとめなければいけませんので、問診が非常に重要になってくるかと思います。患者さんの訴えの中には、常に何かしらの味を感じているという人、特定の味だけを感じないという人、味が識別しにくいという人、それから甘いものを食べても苦く感じてしまうという人がいますので、その診断をまず的確にしなければいけません。

そのためには、味蕾の中に存在する味細胞が味の物質を受け取って中枢に送る経路のどこに原因があるかを調べ、治療につなげなくてはいけません。

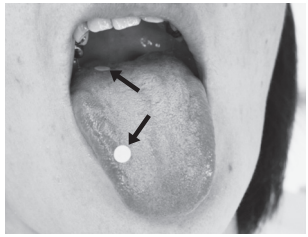
味蕾と味細胞



池田　味覚障害はかなり自覚的なことなので、他覚的に本当に味覚障害があるというのは証明できるのでしょうか。

井上　保険でも認められていますが、濾紙ディスク法という、甘み、苦み、塩味、酸味の４種類を５濃度、つまり薄いほうから高濃度までを、舌の縁、

濾紙ディスク法味覚検査



舌縁部ないしは舌根部の味蕾が存在するところに、濾紙を貼付し、どの濃度で味を感じるか味質の測定を行う検査があります。この検査で、ある程度はその患者さんが本当に味が識別できるのかが同定できます。

池田　この検査は、歯科の先生、あるいは口腔外科の先生なら誰でもできるのでしょうか。

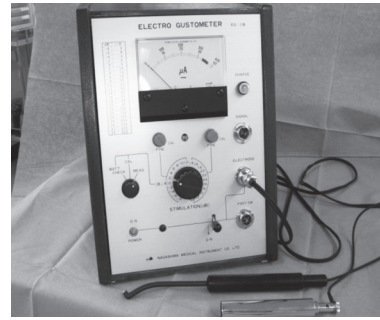
井上　標榜されているところであればできますが、苦みに関してはキニーネを使いますので、歯科医師ないしは医師の免許がないとできません。

池田　ある程度限られたところで行われているのですね。

井上　そうですね。あまり多くの機関では行っていないかと思います。

池田　これはどのくらいの点数と時間がかかるのでしょうか。

電気味覚検査



井上　４味を５濃度で調べると、１時間程度かかるのですが、一連の検査で300点です。

池田　このほかに何か検査はありますか。

井上　実は味を感じる細胞には２種類あり、イオンチャンネルを通過する、例えば塩であると、Naclですから、ナトリウムが通過することによって電位が起こる。これを調べるために電気味覚検査というものがあり、電流を流してみて、そこで患者さんが反応するかどうかを調べます。

池田　それはどちらかというとイオンチャンネルの細胞ということですね。

井上　そうですね。

池田　先ほどの濾紙ディスク法は受容体の細胞もある程度検査できるのですか。

井上　４味質を検査できます。

池田　味質もわかるのですね。この

２つを使って、この患者さんは味覚障害があるのだろうとなると、原因にはどのようなものがあるのでしょうか。

井上　まず味を感じる物質が、味細胞の入り口に到達できないと電位が起きないですから、味蕾の上を、例えばカンジダであるとか、バイオフィルムのようなものが覆ってしまうと、味物質が到達できず、味覚異常の大きな原因となります。

池田　あとは、食べ物ですから、唾液等で溶けて味蕾に入っていくのですが、これは年齢によるものなのでしょうか、唾液が少ない方、そういった方も味覚が落ちるのでしょうか。

井上　そうです。味覚障害を訴えてくる患者さんは、女性だと50代、男性だと60代にピークがあり、やはり唾液が加齢に伴って出ないことに加えて、多くの薬をのんでいて、いわゆる口渇が副作用として存在するような方は味覚異常を訴えやすくなると思います。

池田　味蕾まで味の物質が到達していないのですね。

井上　そうです。

池田　よく知られているものに、もう一つ亜鉛がありますが、亜鉛が単純に足りてないのでしょうか。

井上　通常、１日15mgぐらい必要ですが、今の若い人たちも含めて、十分取れている人は少ないようです。亜鉛がなぜ重要かというと、欠念によって味細胞が分裂する能力が弱くなってしまうのです。代謝が悪くなっていることが原因になります。

池田　それからもう一つ、薬剤の種類によっては、亜鉛をキレートして、結果的に亜鉛の濃度が少なくなってしまうことがあるのですが、これは、抗がん剤とかそういうものにあるのでしょうか。

井上　抗がん剤の種類によっても亜鉛をキレートしてしまうものはありますが、抗がん剤の種類によっては、その作用がないものもあります。ただ、もう一つは抗がん剤をのまれている方はほかの薬ものまれていると思います。そちらの影響のほうが大きい場合もあるかと思います。抗不安薬とか抗菌薬、抗炎症薬等も、もし併用していると、そちらのほうにも亜鉛をキレートしてしまう成分が入っている場合もあります。

池田　抗がん剤だけでなくて、それと一緒に使われている薬も疑わなければいけないのですね。

井上　そういうことです。

池田　非常に難しい状態ですね。

井上　そうですね。

池田　抗がん剤による味覚障害で甘いものがおいしく感じられない患者さんが多いのではないかという質問なのですが、これはどうでしょうか。

井上　これもエビデンスがあるものではないのですが、先ほど話した受容体がある細胞と、イオンチャンネルを

持つ細胞のターンオーバーに、おそらく時間的な差があって、抗がん剤の種類によっては甘いものを受容する細胞がうまくターンオーバーしないことも考えられます。ただ、この辺は推測の域をなかなか出ないところで、難しいのです。甘いものは感じないが、ほかの味質はわかるという患者さんがいるときには、それを受容する細胞のターンオーバーの種類の違いも考えたほうがいいと思います。

池田　抗がん剤としてひとくくりにすることはできないのですね。

井上　できませんね。

池田　そのほか、末梢神経障害とか中枢神経障害、こういったものでは味覚障害は出るものなのでしょうか。

井上　舌の前方部は顔面神経の鼓索神経枝が、後方部の1/3は舌咽神経支配ですので、例えば歯を抜いたり、あごの手術をしたり、扁桃腺の手術をすると、舌咽神経の枝を傷つけて一時的に味覚障害が出る、といったこともあります。

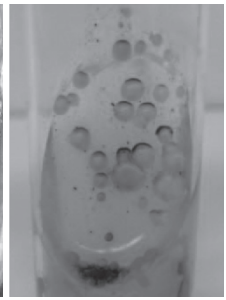
池田　なかなか複合的ですね。それと、例えば脳梗塞とかで味覚障害は出るのでしょうか。

井上　私の患者さんでも、お１人だけ味を全く感じない方がいます。この方は味覚を司る中枢での受容がない。要するに、脳で味覚が受け取れないことになるのだと思いますので、治療法はほぼないと言っていいのかもしれません。

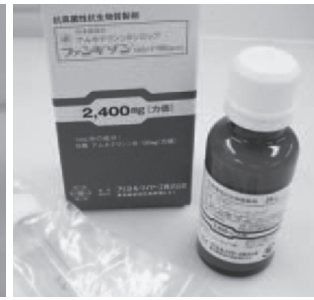
池田　いろいろ問診あるいは病歴をチェックされて、だいたいこれが原因であろうということですが、例えばカンジダだと、どういう治療をされるのでしょうか。

井上　カンジダは、まず口腔内を歯科衛生士、ないしは歯科医師がきれいにするのと同時に、抗真菌薬、ファンギゾンシロップ等を２週間程度投与していただくと、よくなる方もいらっし

舌苔



カンジダ
培養検査



カンジダ治療薬
（ファンギゾンシロップ）

ゃいます。

池田　それと、たぶん一番頻度が多いのが、加齢とか、薬によって唾液が少なくなる。この場合はどのような治療をされるのでしょうか。

井上　基本的に、もし原因が抗がん剤である場合は、もし抗がん剤をやめることができるとしたら、数カ月後に味覚が戻ってくるといわれています。しかし、がんの治療をやめるわけにはいかないので、この辺は非常に難しいところだと思います。また、高齢の方々は、そのほかにも様々な薬をのんでいます。それを全部やめろというわけにもいきませんし、この辺は医療連携でやっていかなければいけないところだと思います。

池田　ちなみに、いろいろな薬でキレートされてしまう亜鉛について、亜鉛の血中濃度は調べられるのでしょうか。

井上　これは血液検査をすることによって調べることができます。当院では血液検査も併用して診断に生かしています。

池田　この場合は亜鉛を投与するのでしょうか。

井上　亜鉛を多く含んでいる食物を取っていただいたり、また亜鉛製剤を取っていただいたりということをお勧めしています。

池田　それで薬剤投与を続けながら何とか亜鉛濃度を上げて、うまくいくことがあるのでしょうか。

井上　20％ぐらいの方は改善していきますし、全く変わらないという方よりは、少しよくなったという患者さんのほうが多いような気がします。

池田　いろいろ複雑な原因によって生じているので、やはり専門の先生に本当に味覚障害があるかどうか、まず見ていただいて、それから治療、診断と、それが一番重要ですね。

井上　そうですね。

池田　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（Ⅷ）

希少がんへの取り組み

国立がん研究センター希少がんセンター長
川　井　　章
（聞き手　大西　真）

大西　川井先生、本日は「希少がんへの取り組み」というテーマでうかがいたいと思います。

まず、希少がんの定義、具体的にどのようながんがあるのかなど、幾つか教えていただけたらと思います。

川井　希少がんというのは、まだ医療者の間でもあまりなじみのない言葉だと思うのですけれども、実は日本でこの定義が定められたのはついこの２～３年のことでして、2015年、厚生労働省の『希少がん医療・支援のあり方に関する検討会』で日本における「希少がん」の定義が次のように定められたところです。がんの発生率（罹患率）が人口10万人当たり６例未満のがんであり、数が少ないがゆえに診療あるいは受療上の不利益を被っているもの、となります。

大西　具体的ながんの名前を幾つか挙げていただけますか。

川井　いわゆる肉腫といわれるものはすべて希少がんといってよいと思います。また、非常にまれな目の網膜芽細胞腫、脳の膠芽腫、小腸がん、中皮腫など、その種類は190種類以上にのぼるといわれています。

大西　まれなだけに対応が少し遅れているところもあるので重要だということですね。

川井　そうだと思います。

大西　そもそもこういった希少がんが議論や検討に上がったきっかけとはどういうところにあったのでしょうか。

川井　希少がんの問題が議論の俎上に上がったのは、2012年に定められた第２期のがん対策推進基本計画の中で、希少がんについての取り組みが必要だという問題提起がなされたことが大きいと思っています。

大西　具体的には何か検討されたのでしょうか。

川井　希少がんに共通した問題として、情報不足のために患者さんがどこの医療機関を受診したらよいかわからない、反対に医師から見ても、十分なエビデンスに基づく診療が難しい、病理診断が困難、さらには新しい治療開

発が遅れがちである、ということがあげられると思います。

大西　こういったことをきちんとしないと治療成績に影響するのですね。

川井　そうです。調べてみると、希少がんは、５大がんなど数の多いがんに比べて生存率も悪いことが明らかになっています。

大西　次に具体的な取り組みについて教えていただけますか。

川井　まず希少がんに対する初めての国際シンポジウムが2015年に開催されました。引き続いて、厚生労働省で『希少がん医療・支援のあり方に対する検討会』が数回にわたって行われ、そこで先ほどの希少がんの定義であるとか、病理診断の問題など、希少がんに関わる様々な問題点について検討が行われました。

大西　具体的な結果や成果についても触れていただけますか。

川井　まず、希少がんに対して実際に診療を行いながらその問題点を探る拠点として、国立がん研究センターに希少がんセンターが設置されました。センターといっても、実際に診療にあたるのは、国立がん研究センター病院の各診療科の医師で、専従スタッフは看護師と事務員のみの小さな組織です。しかし、この希少がんセンターがハブとなって、希少がんに関わる様々な診療科の連携をサポートし、必要な疾患についてはmultidisciplinaryな取り組みを主導しています。また、一つ特記すべき取り組みとして、希少がんホットラインという希少がん患者さんの医療、受診相談に対応する電話相談窓口を開設しました。これまでに9,000件を超える希少がん患者さんからの相談をいただいています。患者さんご本人から、あるいはご家族、最近では医療者の方からも、ホットラインのことを知った、このような状況だがどうしたらいいだろうかというお問い合わせを受けるようになっています。実際に始めてみて、その反響の大きさから、本当に大きなアンメットニーズがここにあったんだな、ということを感じています。

大西　国立がん研究センターにそういう窓口をつくられたということですが、全国でみると広いですがほかでは、どういう整備になっているのですか。

川井　そこは本当にこれからの課題だと思います。５大がんをふくめ、日本のがん対策は均てん化を一つのキーワードにして進んできたと理解しています。均てん化というのは確かに非常に重要な医療の基本だと思うのですけれども、極めてまれな腫瘍まで均てん化した診療体制にすると、非常に層の薄い診療になってしまって、一人の医者は年に１例、あるいは一生の間に１例しか同様の患者さんを診ないことになってしまう可能性があります。これでは、とても十分な経験や知識をもっ

てその患者さんを診ることができないのは明らかです。診療の質を担保する、あるいは患者さん同士の情報交換を促すという意味でも、希少がんにおいては、ある程度の集約化というか、均てん化とは逆のベクトルが必要ではないかということが今、議論されています。

大西　現在ではがんセンターのほうに集まってくるようになっていますね。

川井　おそらく希少がん全体の数から考えると、がんセンターだけでは対応不可能なことは明らかです。道州制というか、それぐらいのエリアに一つずつ、国立がん研究センターの希少がんセンターのような機能を持ったセンターあるいは相談窓口があってもよいのではないかと考えています。

大西　今後の課題ということですね。次に、希少がん対策ワーキンググループというものができたとか。具体的に教えていただけますか。

川井　では、具体的に希少がんの診療をどうしたらいいのかということになると、実際には希少がんごとにそれぞれ置かれている状況が違うと考えられます。２つの代表的な希少がんからまず検討してみることにしました。

１つ目は、希少がんの中では比較的数の多い四肢の軟部肉腫を取り上げました。四肢の軟部肉腫に対してどのような診療体制が望ましいのか。特に、軟部肉腫というのは外科的な治療から、放射線、内科的な治療、正確な病理診断と、いわゆる集学的な診療が必要ですので、そういう希少がんをどのような診療体制で診たらいいのかという要件の検討から始めました。

２つ目は、目の腫瘍を取り上げました。代表的な小児の目の悪性腫瘍である網膜芽細胞腫、これは日本全国で年間数十例しか発生しない超レアな希少がんですが、現在、その６割が国立がん研究センターで診察されています。

１つ目の軟部肉腫が均てん化された状態で診療されている希少がんとすると、目の腫瘍は反対に、非常に集約化されたかたちで診られている希少がんと言えます。集約化には良い点も多いのですが、反対に、例えば今診ている先生に何かがあると日本全国の診療がとまってしまうというようなリスクも伴っています。

この２つのモデルを考えながら、希少がんの診療をどうするのがいいかを検討しています。

大西　次に、医薬品・医療機器総合機構（PMDA）ですか、それとの関係もいろいろあるのでしょうか。

川井　希少がんの最後の問題として、現在の診療もさることながら、新しい治療手段・薬の開発が他のがんに比べて遅れていることが指摘されます。新しく有効な薬や医療機器を、迅速に希少がんの患者さんに届けるためには、５大がんとは異なるレギュレーションが必要ではないかと言われています。

５大がんなどでは薬剤などの承認に際して必ず求められる第Ⅲ相試験が、希少がんにおいてはしばしば実行不可能です。国際共同試験を行ったとしても難しい場合もあります。このような希少がんに対して、頻度の高い他のがんと同じレギュレーションを求めると、未来永劫、希少がんには薬が入ってこないということになってしまいます。

そこを、科学性・倫理性を確保しながら、安全性を担保しながら、どのようなレギュレーションによって患者さんに、より早く有用な薬を届けることができるのかが今、PMDA等で議論されています。

大西　そうしますと、希少がんの治療開発の枠組みというのは今後どのように構築されていくのでしょうか。

川井　そういうレギュレーションの視点が一つと、もう一つは営利企業としてのモチベーション、インセンティブの問題があると思います。企業としては、どうしても５大がんのような患者さんの多い＝市場が大きい領域でないと開発費用が戻ってこない。利益が見込めませんので、希少がんは企業主導の治験がなかなか行われ難い領域と考えられます。そこで登場するのが医師主導治験ですけれども、そういう医師主導治験を現在のゲノム医療に基づいて積極的に推薦していく。患者さんのレジストリーを取りながら、希少がんに対する医師主導あるいは企業治験をエンカレッジしていこうという枠組みが、現在、国立がん研究センターを中心として、マスターキープロジェクトという名前で始まったところです。

大西　国際的な希少がんの取り組みというのはどのような状況になっているのでしょうか。先ほどちょっとシンポジウムの話もありましたが。

川井　国際的には、IRCI（International Rare Cancer Initiative）という組織が作られています。これはアメリカのNCIとヨーロッパのEORTC、本年度から日本のJCOGと国立がんセンターも加入しましたが、希少がんの治療開発、まさしく今話題に上った難しい課題に対して、国際的なハーモナイゼーションを取って開発を進めていこうという取り組みです。

大西　むしろ国際的に協力して取り組んでいったほうが、いろいろ進むということがあるのですね。

川井　国際共同治験というのはお金もかかるし、いろいろとたいへんですが、患者さんの数を考えると、そうしないと開発がなかなか進まない領域だと、世界の人も思っているのだと思います。

大西　その辺の協力が必要なのですね。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（Ⅷ）

がんの早期診断

国立がん研究センター研究所
早期診断バイオマーカー開発部門ユニット長
本　田　一　文
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　がんの早期診断、特に先生が今研究として非常に熱心に取り組んでいる膵がんですが、膵がんは人間ドック等でわかっても、早期ではなく、予後が悪いことで有名ですね。

本田　現状で膵がんが見つかる人の８割ぐらいが４期の膵がんになってしまって、なかなか手術適応がないような状況です。その５年生存率は５％より下になってしまいますし、できるだけ早い状況で見つけられればと考えている次第です。

齊藤　患者さんへの負担やコストなど条件がありますね。

本田　膵がんの早期診断に関しては、充足されていないニーズが２点あります。１つは、固形がんの中では膵がんは最悪な予後ですから、できるだけ痛くない方法とか、あとは患者さんにダメージがなく低侵襲で診断できるような方法が必要だと思います。もう１点は、ここも重要だと思うのですけれども、腫瘍自体が低頻度なのです。そうなると、罹患率が低いために医療経済性に見合った検診のプログラムそのものができないといけないと感じています。

齊藤　かなりチャレンジングですが、先生は血液のバイオマーカーを使ってここに挑戦しているということですか。

本田　先ほど申しましたとおり、最初にまずは低侵襲な方法で膵がん、もしくは膵がんになるかもしれないハイリスクな疾患を持っている人を濃縮したいと思っています。すなわち、血液検査のような簡単な方法で、膵がんになりやすい人、もしくは膵がんの前癌病変といわれているようなIPMNとか、膵がんリスクの高い慢性膵炎などをつかまえられるような、もちろん早期膵がんも含めてですけれども、バイオマーカーをつくって、まず最初に一括で網にかけ、ファーストスクリーニングでそういう人たちをとらえる。次に高解像度な画像等でそういった患者さん、被験者さんをより精度高くつかまえたいと思っている次第です。

齊藤　血液検査を使いたいというこ

とですか。

本田　はい。我々は実は数年前からそういったことを考えて、血液の中のプロテオーム解析というのですが、蛋白質を網羅的に解析する方法を使って、バイオマーカーの候補をつかまえてきました。それで最近わかってきたのが、HDLを構成するタンパク質であるアポリポプロテインＡ２というものです。

アポリポプロテインＡ２は、本来血液の中では二量体をつくって循環しているのですが、そのC末端の切断異常が膵がんなどでは認められます。その切断異常を質量分析でとらえることによって、早期膵がんや、膵がんリスク疾患を判別しようとしてきたのですが、質量分析で臨床検査をするのはたいへんです。最近そういうものも簡単にわかるような一般検査であるELISAキットの作製に成功し、CA19-９より高い判別性能を持つことを日本国内の７つのマルチコホートスタディおよび米国の国立がん研究所（National Cancer Institute＝NCI）の早期診断研究ネットワーク（Early Detection Research Network＝EDRN）と一緒に証明してきました。

齊藤　アポリポプロテインＡ２のC末端の切断異常というのは、どういう異常なのですか。

本田　C末端は本来は二量体なので、ATQ-ATQかATQ-AT、もしくはAT-ATというかたちで、３つのアイソフォームが血液中を循環します。膵がんになると、ここのところは今研究している最中なのですが、なぜか非常に切断が進むAT-ATというパターンか全然切断されないATQ-ATQというパターンになってしまって、中間体のATQ-ATというアイソフォームがどんどん少なくなっていくのです。それは、膵がんだけでなく例えば慢性膵炎やIPMNみたいな膵がんの前癌病変にもよく見られるパターンです。

齊藤　前癌病変をまずそれで見つけてしまおうということですね。日本人の検査で、ある程度めどが立ったということですね。

本田　はい。

齊藤　アメリカの患者さんでもいいのですか。

本田　はい。それもNCIのEDRNからそういった検体をたくさんいただいて、こちらでも測ってお返しする。ブラインドで、我々は何が来たのかさっぱりわからなかったのですが、最終的にはNCIがすべて計算して、あなたのバイオマーカーはCA19-9よりはきちっと膵がんを見つけていますねという結果をいただいています。

齊藤　人種を超えてということですね。

本田　はい。

齊藤　有望なマーカーが見つかったということですが、研究としてはどういうことが進んでいるのでしょうか。

本田　今、AMEDの支援をいただいて、神戸大学が関連した健診センターを７施設、ネットワーク化して、このバイオマーカーを使って実験的な膵がん検診がスタートしています。

齊藤　日本人の健診受診者の血液で陽性に出る人を見つけているのですね。

本田　はい。陽性に出た被験者さんから同意をいただいて、今、造影CTもしくは超音波内視鏡を使って、本当に膵臓が異常があるかどうかを確認しています。ここ２年間で約5,000人ぐらいの登録をしてきました。

齊藤　その成績がよく出れば、さらに進められるのですね。

本田　そうですね。今のところ研究として行ってきたことは、膵がんと診断された検体を使って鑑別性能を見ていたわけですから、それが正しい結果なのかどうか、少しバイアスがかかってしまいました。今回は完全に前向きで行っているので、そこからもし膵がんや膵がんの前癌病変、リスク疾患が見つかってくるようだと、それが一つの証拠になってくるのかと思います。

齊藤　膵がん患者さんのがんがはっきり出る前から検査でわかるか、ということも検討されているのですか。

本田　今、ヨーロッパに50万人のコホートの研究があります。ヨーロッパの10カ国ぐらいで、疾患が診断される前から血液を集めているのですが、WHO-IARC、EPICというコホートがあって、そちらには膵がんが診断される５年前から血液を集めています。そういった患者さんが50万人中200人ぐらいいるそうなのです。今、WHOとハイデルベルグのドイツがんセンターと倫理審査を行って終わったところなので、これからその血液を輸入して、何年前までがん診断がさかのぼれるかという研究を計画しています。

齊藤　それがわかってくると、逆に検診でわかった陽性患者さんが、何年後ぐらいから危ないという推測ができますね。

本田　そういうこともわかってくるかもしれません。

齊藤　先生がつくった検査法が市販され、広く日本の検査センターでもできるようになるのでしょうか。

本田　現在、このキットそのものは研究用試薬として市販されています。なので、多くの研究者の先生に、本当にそういうことができるかどうか、ぜひ使って試していただきたいと思っています。

もう１点、これは診断用キットとして体外診断の承認を得たいと思っていて、今、企業とともにそのための準備を進めています。

齊藤　これが人間ドック等で普通に使われてくる時期はかなり近いのでしょうか。

本田　３～５年ぐらいの間には実現させたいと思っています。

齊藤　膵がんは現段階では見つかったときにはもう遅いことが多いから、とても重要なポイントですね。

本田　はい。

齊藤　糖尿病患者さんが今増えていて、なおかつ膵がんとの関係が知られていますが、これはどうでしょうか。

本田　50歳を過ぎて糖尿病を発症した患者さんの中に、２年以内に膵がんが出る方が多いといわれています。そういった人たちにも応用して、もし早くつかまえることができれば非常にいいと思っています。

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（Ⅷ）

健康寿命の延伸に向けた取り組み

国立がん研究センター社会と健康研究センター長
津　金　昌一郎
（聞き手　大西　真）

大西　津金先生、「健康寿命の延伸に向けた取り組み」というテーマでうかがいたいと思います。

まず最初に、がん予防と健康寿命延伸との関係について、教えていただけますでしょうか。

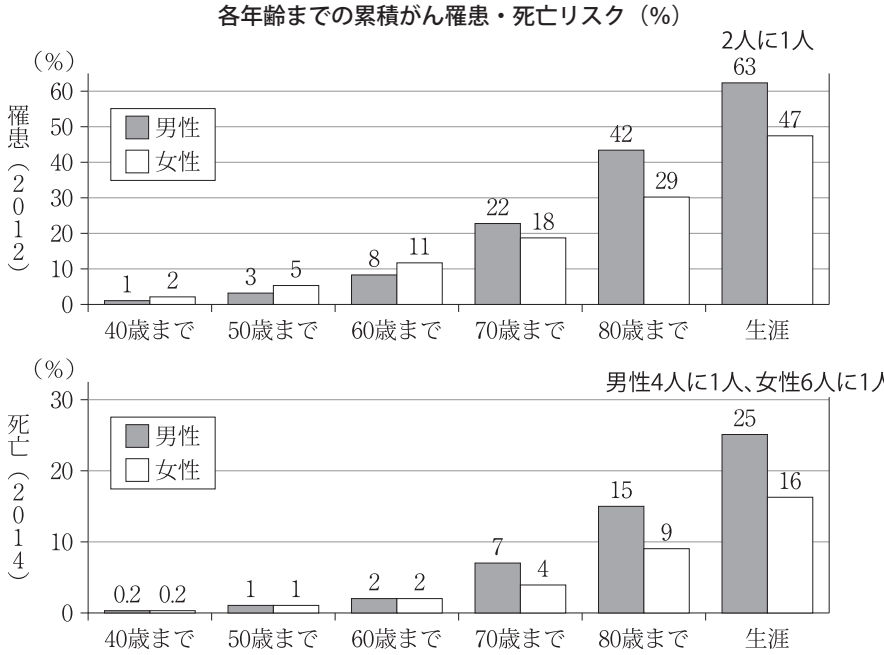
津金　がん予防（１次予防）は生活習慣と関係があります。がんを予防するための生活習慣の改善というのは、例えば循環器疾患や呼吸器疾患など結局いろいろな病気と共通しているという側面があります。がんの予防というものをあえて意図して生活習慣改善に取り組むと、結果としていろいろほかの病気の予防につながり、特にがん予防と健康寿命の延伸ということを言っているわけです。

大西　全国調査のデータなど、様々な統計データがありますね。

津金　がんの統計でいえば、例えば今、日本人の３人に１人はがんが原因で亡くなっているといわれています。これは今の日本人が、少子高齢化という人口構成の中で、がんで亡くなるのが1/3を占めるということになるのです。

ただ、がんというのは、罹患も死亡も年齢依存性があって、高齢になればなるほどなりやすくなり、その結果としてがんで亡くなる確率が高まるという側面があって、例えば40歳までにがんになる人は男性の１％ぐらいで、女性も２％ぐらい。女性は子宮頸がんとか乳がんとか、若いときになるがんがあるので、若いときも少し高いのですけれども、ただ、その後、どんどんなる確率が高まって、生涯では２人に１人はがんと診断されるというのが現状だということです。

死亡に関しても、がんで死亡するのは、50歳までは１％ぐらいの確率です。それが年齢とともに高くなって、今は男性は４人に１人ががんで亡くなるだろう。２人に１人ががんになって、そのうちの２人に１人ががんで亡くなる。女性においては２人に１人ががんになり、そのうちの３人に１人、トータルでは６人に１人が亡くなるということ



で、がんは極めて年齢依存性が高いのです。その結果として、日本人は今、がんで亡くなる方、がんになる方が増えている。

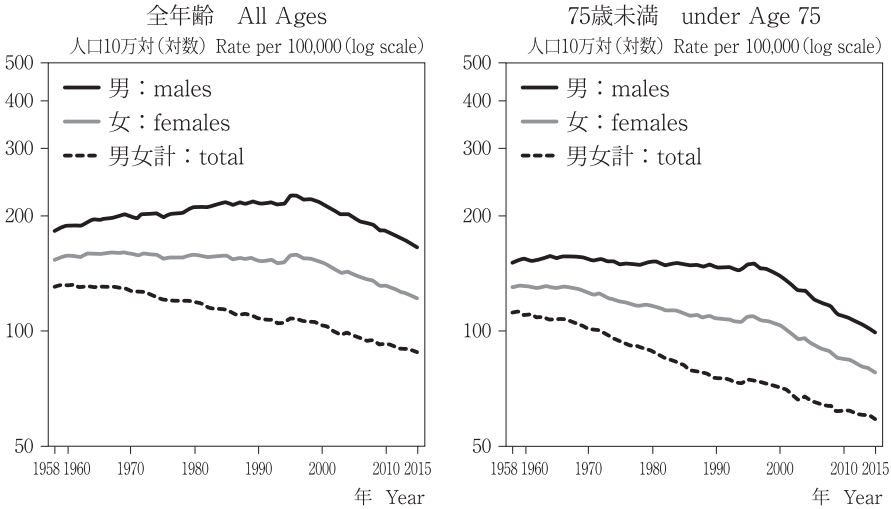
ただ、年齢構成が昔も今も同じだと仮定すると、実は男性のがんの死亡率は1990年代ぐらいまで少し増加傾向だったのですけれども、今は減少傾向にある。女性に関しては、戦後、1960年ぐらいから一貫して減少傾向にあるのです。さらに、75歳未満に限ってみると、男女ともに、戦後、横ばいから減少傾向にあって、決してがんになりやすい環境になっているというわけではないのです。

大西　２人に１人とかというと、ちょっとびっくりする高い値ですけれども、加齢とかなり関係があるということですね。

津金　そうですね。ただ、がんが死因になるというのは、20代などでは１割ぐらいなのです。それがやはり年齢とともに高くなって、男性では65～69歳の47％ががんが死因になる。女性においては55～59歳が最大で、58％です。ところが、それ以降はがんが死因になる割合は低下してきて、100歳以上になると１割もないのです（**図**）。がん

がん年齢調整死亡率の年次推移：全がん

男性：戦後の増加傾向から1990年代後半より減少傾向
女性：戦後一貫して減少傾向
75歳未満に限ると、男女とも1960年代から減少傾向



「がんの統計'16」（公益財団法人がん研究振興財団）

の死亡率がずっと高くなるという事実は変わらないのですけれども、高齢になってくると、ほかの病気で死ぬ確率がそれ以上に高まってくるという側面があります。

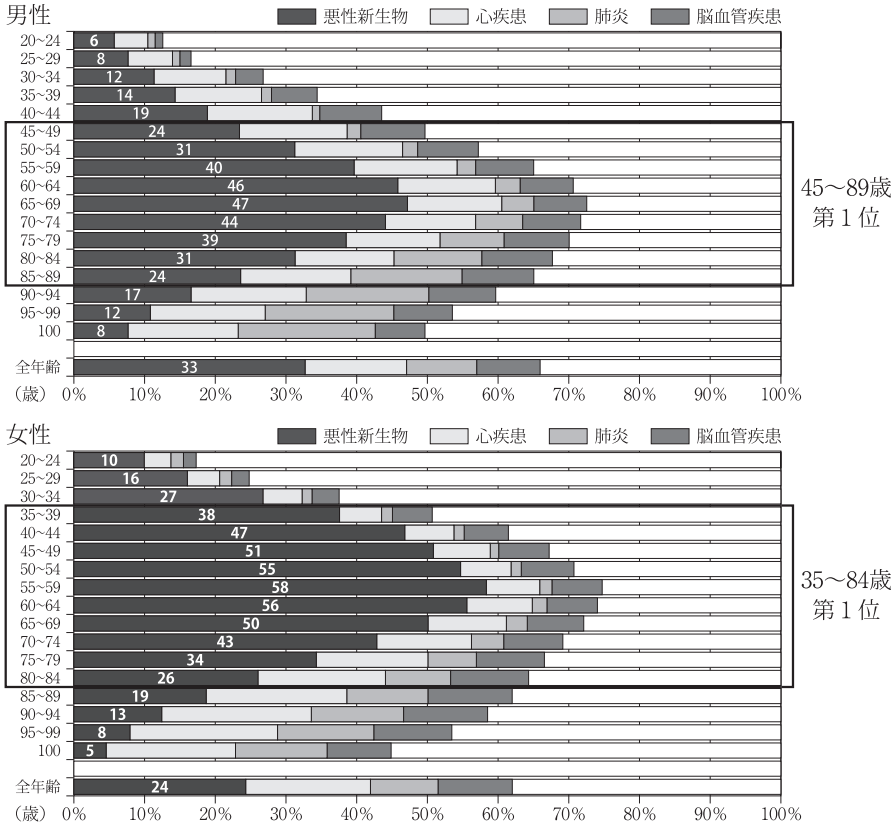
ただ、がんの重要なところは、働き盛りの人や、家庭的にも重要な方が亡くなる場合の大きな原因になっているという側面があるのです。ところが、高齢になってくると、がんの死亡率はそのまま増えるのですが、ほかの病気の影響が大きくなって、認知機能が低下したりとか、脳卒中になって介護が必要になったり、がんというものの相対的な比重は低下するのです。

ただ、働き盛りの死因としては非常に重要なので、まずがんにならないよう心掛ける。がんになったとしても、早期発見して治す。不幸にもがんになった場合は、最善の治療をして延命していくことが重要だと考えます。

大西　日本人のがんの原因とがんの予防法、この辺がけっこう重要な点だと思いますが、そのあたりを教えていただけますでしょうか。

津金　がんが予防できるということ

がんの実態：年齢階級別主要死因の割合（2012年）



（厚生労働省人口動態統計）

は、例えば胃がんが減っているとか、大腸がんが増えているとか、そういう時代的な推移があったり、日本人は胃がんが多かったのが、アメリカに移住すると胃がんが少なくなるとか、大腸がんが増えるとかいうのがあるわけです。それから、一卵性双生児は遺伝子配列は100％一緒だけれども、必ずしも同じがんにならないということで、環境的な要因が大きくて、がんは予防できるということがわかってきています。

どういう人ががんになりやすいのか、なりにくいのかという、いわゆる疫学

研究がたくさん行われていて、日本人のがんの原因がだんだん明らかになっています。現在、男性においては日本人のがんの最大の原因はたばこです。自分の喫煙が約３割ですけれども、受動喫煙も0.2％を占める。次は感染に関するがんが多い。

大西　肝炎ウイルスとか。

津金　肝炎ウイルス、ヘリコバクターピロリ菌、ヒトパピローマウイルス、あるいはヒトT細胞性白血病ウイルス、こういうものが男性では２番目の原因です。

３番目は飲酒です。これが９％ぐらいを占める。

それから、塩分とか、野菜、果物の摂取不足とか、そういう食事の要因とか、それから肥満ですね。ただ、日本人は食生活がいいとか、日本人は欧米などに比べて、それほど太っている人は多くはない。そういうことで、がんの原因の割合としては必ずしも大きくはないのです。

一方、日本人の女性においては最大の原因は感染が一番多くて、だいたい18％。特にヒトパピローマウイルスの子宮頸がんが加わってきます。たばこが続いて女性でも５％。これはなぜかというと、日本の女性は喫煙者が少ない。その結果として、がん自体も少ないし、がんの原因である割合も小さいということです。それから、女性の場合は受動喫煙が原因であることが非常に多いです。

それから、飲酒とか、先ほど言った食生活とか肥満というものが続きますけれども、それほど割合としては大きくはない。

大西　肥満の反対に、やせもよくないということを聞くのですけれども。

津金　やはりやせ、すなわち栄養状態が悪いというのは、免疫力などの問題にもかかわってくるので、栄養をちゃんと取って、ある程度太っているというか、太り過ぎてはもちろんいけないのですけれども、やせて栄養状態が悪いということは決して好ましい状態ではないということになります。

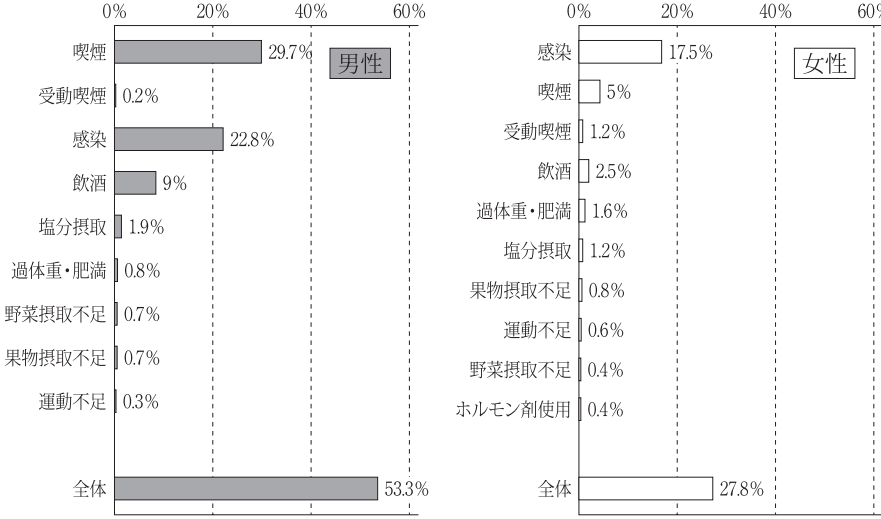
大西　飲酒も適度ならいいということですか。

津金　がんに関しては、飲めば飲むほどリスクは高まるだろうと考えられていますが、脳梗塞や心筋梗塞に対する予防効果があるので、適度な飲酒に関してはよいのではないかといわれています。

大西　先ほど食事のことが出ましたが、食生活の変化もけっこう関係あるのでしょうか。

津金　やはりバランスよく、いろいろなものを食べる。肉も、魚も、野菜も、果物も。そういう食生活が大事だということが実際データ的にも示されています。実は欧米型というのも、ある程度適度な欧米型のことで、日本の昔の食事、つまり米と漬物と味噌汁と

日本人のがんの原因*



＊過剰相対リスクとリスクの保有割合から推計される。
※棒グラフ中の項目「全体」は、他の項目の合計の数値ではなく、２つ以上の生活習慣が複合して原因となる「がんの罹患」も含めた数値です。

（Inoue. M. et al.：Ann Oncol. 2012；23（5）：1362-9より作成）

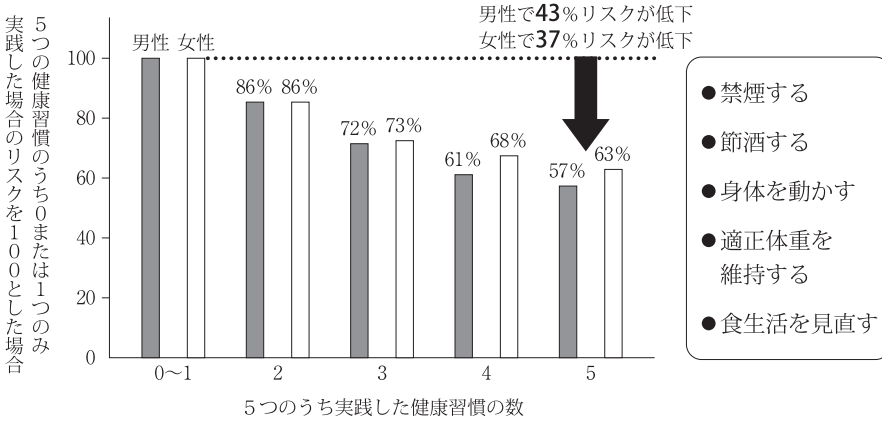
日本人のためのがんの予防法

―現状において日本人に推奨できる科学的根拠に基づく予防法―

喫煙	たばこは吸わない。他人のたばこの煙を避ける。
飲酒	飲むなら、節度のある飲酒をする。
食事	食事は偏らずバランスよく取る。 ＊塩蔵食品、食塩の摂取は最小限にする。 ＊野菜や果物不足にならない。 ＊飲食物を熱い状態で取らない。
身体活動	日常生活を活動的に。
体形	適正な範囲に。
感染	肝炎ウイルス感染検査と適切な措置を。 機会があればピロリ菌検査を。

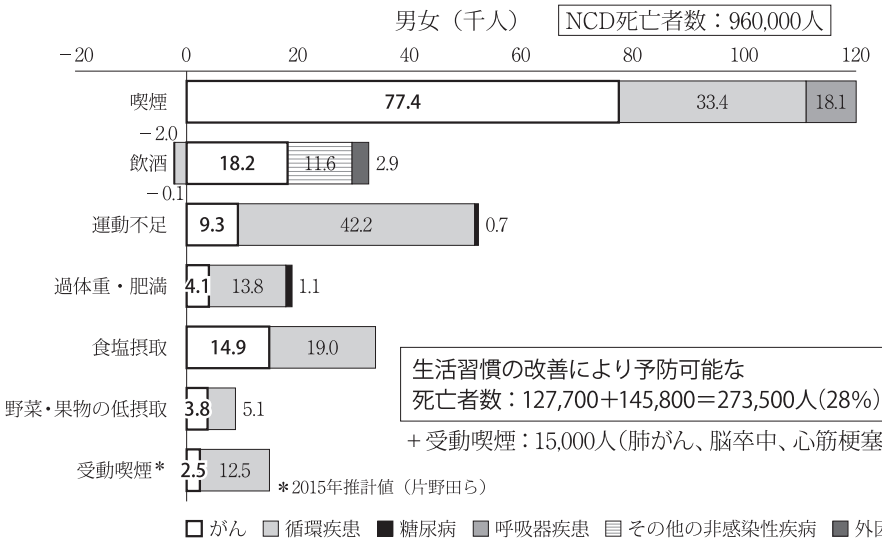
（http://ganjoho.jp/public/pre_scr/prevention/evidence.ht_basedml）

５つの健康習慣を実践することでがんになるリスクが低くなる



（Sasazuki. S. et al.：Prev. Med., 2012；54（2）：112-6より作成）

５つの生活習慣に起因する死亡者数（2007年に対する推計値）



（Ikeda N, et al. PlosMed 2012；9（1）：e1001160.）

メザシとか、そういう伝統的な食事は決していいわけではないのです。

大西　塩分も多いですしね。

津金　はい。そこに大豆や野菜、そういういろいろなものを食べて、魚を食べるという健康的な食生活に、プラスアルファとして肉とか乳製品が加わってきて、ある程度脂肪も取れて、カルシウムとか、そういうものも取れる。そういう要素も必要だということがわかってきています。

大西　最後に、がん予防における課題がありましたら教えていただけますでしょうか。

津金　がんの原因がわかってきているので、今言った喫煙、過剰飲酒、偏った食生活、身体活動量不足、やせ・肥満、これらを改善することでがんの多くは予防できるということはわかっているのです。ただ、例えば日本人のいまだに男性においては喫煙者が多くいるとか、そういう現状がある。それから、受動喫煙に暴露されている人もたくさんいる。

大西　問題になってきていますね。

津金　エビデンス・プラクティス・ギャップといわれるもので、エビデンスはわかっているのだけれども、なかなか実践ができていないという側面があるので、そこをもうちょっと正していくということが大事です。そのためには環境整備というか、例えば屋内での喫煙を禁止する法律や、たばこを値上げする、運動しやすい環境をつくるなど、そういう環境整備も重要だろうと思います。

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（Ⅷ）

がんサバイバーシップ

国立がん研究センターがん対策情報センターがんサバイバーシップ支援部長
高　橋　　都
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　がんのサバイバーシップについてうかがいます。まず、サバイバーシップとはどういったことなのでしょうか。

高橋　この言葉はカタカナのまま使われていて、なかなか日本語になじみにくいのですが、「がんとわかったその後を生きていくプロセス全体のこと」と考えるとわかりやすいと思います。サバイバーシップ研究とかサバイバーシップケアでは、がんになって、当初予定された治療が一段落して、その先に進む段階の方、社会復帰を考える方が直面する悩みや困りごとに取り組むことが多いです。

齊藤　今、がんになる患者さんも多いですが、実際、どのぐらいの数が考えられますか。

高橋　推計ですが、１年間に新たにがんと診断される方が日本全国で100万人ほどといわれています。そのうちの約1/3は働く世代です。

齊藤　がんも治るようになってきたことから、そういう方が増えているのでしょうか。

高橋　治癒の一つの目安といわれる５年相対生存率は、一番新しいデータでだいたい62～63％といわれていますが、がんの種類によっては８～９割に達しているものもあります。

齊藤　職場に復帰したときに、周りの方がちょっと怖いというようなイメージはまだあるのでしょうか。

高橋　がんのイメージというのはまだまだ偏っていて、統計的な数字と一般の方々のがんイメージに乖離があると思うのです。例えば、「日本人の２人に１人が一生のどこかでがんになる」と疫学的にはいわれていますが、私たちが行ったアンケートでは、２人に１人ががんになると考えている方はアンケート対象者の１割にも満たなかったのです。一般の人は、がんのことを実際よりまれな病気だと考えています。また同じ調査では、５年相対生存率も実際よりずっと低いと思われていました。一般の人の間では、がんという病気はまだまだ、「まれで治りにく

い病気」と捉えられているのだと思います。

齊藤　そういう背景があると、職場復帰するときに、周りがいろいろ反応していくわけですが、今は就労を支援する枠組みはあるのですか。

高橋　がん対策推進基本計画という、国のがん対策の枠組みや、2016年の暮れに可決・成立した改正がん対策基本法の中でも、就労支援は重要課題として盛り込まれています。例えば基本法の中では事業主はがんになった方の継続就労に努めるようにと。もちろん状況にもよるのですが、継続就労を支援することが努力義務として盛られています。

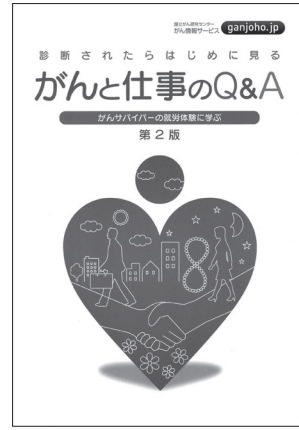
齊藤　そうなると、主治医と会社の総務・人事、産業医、本人、それらの関係性が重要ということでしょうか。

高橋　もちろんサバイバーシップの社会的な支援は就労だけではないのですが、就労という観点から見ると、働く場でがん治療と仕事を両立させようとする本人を取り巻く方々と治療のスタッフが、本人を仲立ちにして正確な情報を共有することがとても重要だと思います。両立に向けたQ&A集も出ています（**図**）。

齊藤　がんの治療をする医師は、治った後まではなかなか手が回らないことになりやすいのでしょうか。

高橋　治療が多角化していますし、入院期間も短くなってきて、治療の現場が病棟からどんどん外来に移ってきています。治療医は、患者さんのことを「治療に集中する専属患者さん」と思いがちですが、実は患者さんは社会的な役割をもつ存在なので、仕事も含めて様々な事情を持っていることへの理解が大事だと思います。

図



その一方で、がん治療医は非常に多忙です。治療医がすべてを対応するのではなく、社会的な支援のエキスパートは院内にほかにいますから、例えばソーシャルワーカーや相談員、そういう「暮らし支援のプロ」に治療のスタッフが患者さんを上手につなげる仕組みも大事になってくると思います。

齊藤　がんの専門医も、治療だけではなくて、今の社会的背景も考えて、周りの皆さんの力を借りていくということですね。

高橋　はい。

齊藤　がんになると仕事ができないのではないかと、会社を辞めてしまう人もいるのではないでしょうか。

高橋　国内で複数行われているアンケートですと、２～４割ぐらいの方が診断時に働いていた職場を辞めるというデータが出ています。そこでとても問題なのは、辞めるタイミングです。治療開始前に辞めた方が４割ほどに上るのです。しかも、辞めた方の３割ぐらいは、診断直後に辞めている。がん診断にびっくりして、「ああ、もうこれは無理だろう」と思って離職してしまいます。こういう「びっくり離職」を防ぐために、確定診断がついた時点で治療スタッフの方が「早まって仕事を辞めないでください」とひとこと伝えるのも大事だと思います。

齊藤　そこが非常に重要なのですね。そこを乗り越えて復帰する場合に、産業医も非常に重要ですが、産業医がいない職場もかなりあるとなると、本人の力も重要になってきますか。

高橋　本人の伝える力はとても重要になってくると思います。今、自分が受けている治療や、今後のスケジュール、自分の仕事に影響しそうな副作用、そして、どういう配慮があればとても助かるか。その辺を本人から提案していただくと、会社側も対応が楽になります。同時に総務や人事も、あわてず、その方の個別的な状況や本人の希望をよく聞くのが大事だと思います。もちろん、職場に産業医がいらっしゃれば、仲介をしていただけるので、最大限、産業医とつながることだと思います。

齊藤　本人の力について、これも主治医の教えというか、情報提供力が大きいでしょうね。

高橋　はい。主治医の情報提供力でとても左右されると思います。わかりやすく説明する、あとで復習できるように何らかの文書にして渡す、そういう基本的なことが効果的だと思います。それから、医学的な情報提供だけではなくて、「大丈夫、まだまだ働けますよ」とか、「困ったら相談してください」というようなちょっとした励ましがとても本人の力になります。そういう声を患者さんからよくうかがいます。

齊藤　医師も忙しくてたいへんでしょうから、そういったことに加えて、うまく周りのリソースを使うということでしょうか。

高橋　はい。そこが重要だと思うのです。もちろん、医師が全部説明する必要はなくて、病院内の相談窓口を伝えていただくだけでもよいと思います。

齊藤　現在は周囲の協力である程度仕事を継続していくことが可能になるわけですが、一方では、かなり治りにくい患者さんでも仕事を続けたい方がいらっしゃいますね。そういった場合はどういった点が重要になってきますか。

高橋　本人がどこまで仕事の継続を希望するか、家族がそれをどのように見守っているのか。本人と家族の意向がずれることもあります。ですから、その辺をよく聞き取ることが大事だと思います。現実的にどこまで働けそうか、正直なところを、治療スタッフと本人、家族、職場関係者がざっくばらんに話し合う必要が生じます。もちろん、職場での安全配慮も必要ですので、本人が希望するだけで通るかというと必ずしもそうではないのですが、正確な情報が共有されることで、職場の了解のもとに本人の希望がかなえられているケースは少なくないと思います。

齊藤　本人、家族、主治医、様々な人たちがいるので、そこを総合的にうまくコミュニケーションを取っていくということでしょうか。

高橋　そうですね。終末期に限らないことですが、コミュニケーションがうまく取れていれば、たとえ継続就労が難しい状況になっても、「辞めさせられた」ではなくて、「いろいろ話し合った結果、退職という判断になった」という納得が生まれると思います。

齊藤　産業医の力も重要なのですね。

高橋　産業医の力は本当に重要だと思います。特に、開業医はプライマリケアの現場で、かかりつけ医として患者さんと会う一方で、産業医という立場で働いている方も多いと思います。両方の視点を持っていると思うのですね。がん患者さんはほかの持病を持っていることもあるので、がん治療の現場で話ができなくても、かかりつけ医とゆっくり話ができることもあります。かかりつけ医に就労の相談にも乗っていただければ、患者さんはたいへん心強いと思います。

齊藤　ありがとうございました。

参考資料

1．がんと仕事のQ＆A第２版
厚生労働省科学研究費高橋班が、がんサバイバーの体験談をもとに作成した本人・家族向けのQ＆A集。医療者も活用できる。国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス」から全文をダウンロードできる。
http://ganjoho.jp/public/support/work/qa/index.html
（2017年10月16日アクセス）

2．がんと共に働く～知る・伝える・動き出す
国立がん研究センターがん対策情報センターが、日経BP社と協働で運営する情報サイト。がん治療と仕事を両立する体験者の事例や、企業の取り組み事例を紹介している。国内の関連情報のポータルサイトでもある。
http://special.nikkeibp.co.jp/atclh/work_with_cancer/
（2017年10月16日アクセス）

新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて（Ⅷ）

がん治療の将来展望

国立がん研究センター理事長
中　釜　　斉
（聞き手　中村治雄）

中村　中釜先生、先生におつくりいただいた「新しい日本のがん対策―予防・根治・共生に向けて」というシリーズの最後を飾るのですが、将来展望についてうかがえればありがたいと思っています。

最近、私ども素人にとりましても、がん診療はかなり進歩し、少し将来が明るくなったかという印象を受けます。まず専門医の養成として、欧米ではオンコロジーのデパートメントを独立して持っている大学がほとんどかと思うのですが、日本でも将来、そういう方向へ行くのでしょうか。

中釜　先生のご指摘のように、最近のがん医療に関しては、医療技術の進歩によって５年生存率も着実に改善しています。今、５年生存率は62％ぐらい、がん専門の病院だと69％と、かなり治療は改善してきています。そういう中において、がん専門の、例えばオンコロジストという医療者の養成は非常に重要になってくると思います。後ほどお話ししようかと思っていたのですが、ゲノムという視点から、今後は、肺、肝臓、消化器、そういう臓器横断的な治療戦略が必要になってくることを考えると、オンコロジストの養成は急務だろうと考えています。

中村　まず専門医の養成は将来どうなるかということでうかがいました。あともう一つ、率直なところ、患者さんを拝見していて、この人に告知をして大丈夫かなと心配になる患者さんがいるのですが、中釜先生ご自身はどういう立場をとっているのでしょうか。

中釜　私自身は今、診療の現場で治療をしていませんが、国立がん研究センターにおいては、がんの治療を希望されて来られる患者さんがほとんどなので、そういう方々に対しては基本的にはがんであることを告知します。もちろん、がんの告知をされたときに、患者さんは多くの場合、不安を抱いたり、不安定になるので、そういうものに対する総合的な対処が必要になってくると思うのです。単に告知をするだけではなくて、それによって患者さん

が受ける心的な影響もきちんと見ていく必要があるだろうと思います。

ただ同時に、がんを告知し、きちんとがんと向き合ってもらって、医療者としっかりとしたコミュニケーションを取って治療に取り組むことは、ひいてはその治療効果という意味においても患者さんにメリットがあるので、そういう意味でも丁寧に告知をすることが必要だろうと考えています。

中村　先生のご意見として、将来どういう方向へ行くでしょうか。

中釜　がんの治療は本当に急速に進歩しています。例えば治療方法としては、外科的な治療、内科的な治療、放射線治療、それから免疫治療。がんのゲノム医療、こういうものも今後新しい技術の開発が盛んになってくると思います。外科的な治療においては、これまで以上に、より低侵襲な治療、例えばロボットを使ったり、内視鏡、鏡視下でやる手術はどんどん進歩するでしょうし、患者さんにとってより負担の少ない方向へ進むと思うのです。

例えば、内視鏡にしても、今、８Ｋというような非常に高精度な画像を導入して治療を行っています。そうするとより安全性が高まるでしょう。それから放射線治療においても、まだまだ日本では欧米に比べると少なく、放射線治療を受ける患者さんの割合は30％前後なのです。欧米は６～７割の方が放射線治療を何らかのかたちで受けており、しかも放射線治療もかなり技術的に進歩してきているところから、放射線治療を組み合わせた治療法がどんどん進んでいくだろうと思います。それによって腫瘍が縮小して、その後、外科的手術をすれば、患者さんの負担も減ります。そういうことも実現できると思います。

内科的には、いわゆる分子標的治療薬が最近どんどん増えていて、これから開発も一層進むでしょう。実際、2000年以降の新しい薬の開発は分子標的治療薬がほとんどなのです。これによって患者さんの負担が減ります。というのは、この薬はある程度がんに特異的に効くので、正常な細胞へのダメージが少ないからです。そのために患者さんの負担が少ないことから、どんどん開発が進んでいくでしょうし、分子標的治療薬のどういう薬を使うかにおいても、ゲノム医療、つまりゲノムを解析して、その結果に基づき、より適切で最適な治療法の選択が進んでいくのではないかと考えます。

中村　お金がかかりそうに思うのですけれども。

中釜　医療経済的な問題は非常に重要です。ただ、本当に効く人に適切な治療を選んでいけばよいのだと思います。これまでは効くか効かないかわからないけれども使うこともありました。例えば、最近よく使われている免疫チェックポイント阻害剤は非常に効果が

あるのですが、本当に効果がある方は10〜20％程度と言われています。どういう方に本当に効くのかがまだまだわりません。そうすると、ゲノムや免疫的な応答力を調べて、この方には効くということがきちんと調べられれば、無駄な治療をしなくて済みます。医療経済という意味では、私は個人的に期待しています。

中村　今の話は、例えばPD-L１とかそういうものですね。

中釜　そういう話もそうですね。

中村　例えば、PD-L１の発現がほとんどないがんを見た場合に、それにPD-L１を発現させて攻撃しやすくするようなことはできるのでしょうか。

中釜　それは具体的に考えたことはなかったのですが、PD-L１がいいのか、何かがん細胞が発現しているものを認識するような抗体を発現させて攻撃する、そういうことはあり得ますし、先生がおっしゃるようなことの類似の方法は今後取られていくだろうと思います。

中村　PD-L１にこだわるわけではないのですが、そういったことを利用すると、予防的な処置の方向へも入りますか。

中釜　免疫を使った治療方法というのは、患者さんの負担はより少ないだろうと思います。ただし、副作用が全くないわけではないですし、自己免疫という重篤な副作用もあります。その患者さんのがん細胞、あるいは前がん病変にどういう特徴的な蛋白が発現しているのか、そういうことがわかれば、その蛋白を攻撃するような、非常に効率的な免疫療法は可能性としてあると思います。

現に、あまり細かいことはわからなくても、例えば遺伝子の異常がたくさんあるようながんがあるのです。ミスマッチ修復系の異常がある方は正常にはない蛋白質を発現している可能性があります。そういう方には免疫チェックポイント阻害剤がよく効くということもあるので、そういうデータをどんどん蓄積していく必要があるだろうと考えます。

中村　そういった場合に、やはり組織を取らないといけない。

中釜　そうです。

中村　血液ではまだわからないのですか。

中釜　そうです。そこも重要なポイントです。現状では組織でないとわからないのですが、それを例えば血液から診断できないかというのが、リキッドバイオプシーという方法です。血液に漏れてきているがん細胞そのものを効率的に集めてきて解析する方法も今、試みられています。腫瘍細胞ではなくて、そこから漏れているDNAとかRNAを使って診断する、そういう方法もあります。できるだけ生検等の手技を経ないで、患者さんの負担が少ない方法

もこれから発展していくと思いますが、まだ研究段階です。

中村　例えば、microRNAでしょうか、そういったものも含めて、バイオマーカーの検索はこれからも進んでいくのですね。

中釜　そう思います。今、診断マーカーとしてのmicroRNA、それが含まれるexosomeの解析はどんどん進んでいます。またexosomeに関しては単に診断だけではなくて、治療への展開も可能性として考えられているので、そういう新しい領域が今後進んでいくだろうと思います。

中村　シークエンサーなどが使われることになるかと思うのですが、高価になってしまいますか。

中釜　そこをより安く、安価に行う技術の開発も、非常に求められると思います。

中村　先生としては、そういう方向に必ずいけると。

中釜　そうですね。それから、先ほどのご指摘のように、治療をするだけではなくて、高齢社会になるにつれ、がん患者さんが今後も増えていきます。がんになるリスクの高い人をどうやって効率よく見つけて、その方ががんにならないように予防するのか、予防的な介入としてどういう方法があるのかも、積極的に変えていく必要があると思います。薬ではなくて、例えば食事など生活習慣でがんの発症を抑えられるような、そういう方法もこれからますます研究していく必要があるだろうと思いますし、個人的にはそういう方向で期待を持っています。

中村　optimisticに。

中釜　そうです。

中村　ウイルスなどであれば感染予防でいけると思うのですが、そうでない場合にはまだ、microRNAを含め、バイオマーカーを見つけることが大事なのですね。

中釜　遺伝性、家族性の腫瘍のような遺伝的にリスクの高い人は早期に見つけて、丁寧にフォローし、経過を見ることは、一つの具体的な方法として確実な予防方法だと思います。

中村　専門家の先生方のご努力で、将来は少しずつ明るくなっていくのがわかりました。ありがとうございました。