

一般社団法人
日本癌治療学会

第19回がん臨床試験協力・参加
メディカルスタッフのためのセミナー

日時：2021年10月23日（土）8:00～11:30

会場：第10会場

（パシフィコ横浜 アネックスホール2階「F201+F202」）

第19回がん臨床試験協力・参加メディカルスタッフのためのセミナー

「形、機能、命を守る」

司会：安部 能成（千葉県立保健医療大学 健康科学部リハビリテーション学科）

森田 智視（京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学）

巻頭言	．．．．．1
MS-1 癌臨床試験に必要な統計学	．．．．．2
大庭 幸治（東京大学大学院 情報学環）	
MS-2 医師主導型臨床試験の質保証	．．．．．7
森田 智視（京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学）	
MS-3 がん緩和ケアの話	．．．．．9
安部 能成（千葉県立保健医療大学 健康科学部リハビリテーション学科）	
MS-4 第7回認定 CRC 認定式	
桐田 忠昭（奈良県立医科大学 口腔外科）	
MS-5 腫瘍性疾患に対する画像診断	．．．．．15
中本 裕士（京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座（画像診断学・核医学））	
MS-6 内視鏡外科手術ロボット支援手術の臨床研究	．．．．．20
小林 道也（高知大学医学部 がん治療センター）	
MS-7 がんに対する免疫療法	．．．．．25
前田 嘉信（岡山大学病院 血液・腫瘍内科）	

巻頭言 「形、機能、命を守る」

安部 能成（千葉県立保健医療大学 健康科学部リハビリテーション学科）

森田 智視（京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学）

癌治療法の臨床開発のためには質の高い臨床試験や臨床研究を実施することが求められる。医師だけで臨床試験を実施することはもはや不可能であり、メディカルスタッフとの協働なくして成り立たないと言ってもよいだろう。本セミナーは臨床試験推進の要であるメディカルスタッフの教育・育成のために毎年開催している。臨床試験の推進は、癌治療の水準向上に直接的にも間接的にもつながるため、日本癌治療学会が最も重点化している教育システムの中の一つである。

治験および臨床研究法対応の臨床試験以外の臨床研究は、これまで「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の下で実施されてきた。本年3月に「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」として二つの倫理指針が統合され、すでに本格施行されている臨床研究法とともに的確に対応していくことが肝要である。

本セミナーでは、臨床試験を計画しその結果を解釈する際に必要な統計的知識と質管理のためのポイントを整理し、癌治療における緩和ケア、新規癌治療開発の際の一つの重要な鍵となる画像診断について、さらに、内視鏡外科手術と免疫療法について最新のトピックスを紹介する予定である。臨床試験を推進していくうえで、参加者の皆様にとって本セミナーが役に立つものになることを期待している。

MS-1 癌臨床試験に必要な統計学

大庭 幸治（東京大学大学院 情報学環）

臨床試験の目的は、まず、対象とする治療法の有効性・安全性を、正しく（バイアスなく）評価することにある。その上で、評価された治療法をより多くの人に適用する価値があるかどうかを判断することになる。統計学は、このプロセスに大きくかかわる学問であるため、臨床試験を計画・実施・分析・解釈するには統計学の本的な概念を理解しておくことが望ましい。本稿では、実施計画書（プロトコル）内に出てくる統計関連の用語、特にランダム化比較試験で使われる統計学的用語を中心に説明する。

1. 評価項目（エンドポイント）

臨床試験では、主に、その試験の目的を達成するために最も重視される主要評価項目と、主要評価項目に関する結果をサポートするための副次的評価項目、に分類されている。主要評価項目は統計学的に結論を出すために可能な限り 1 つに絞り込まれることが多い。また、既に述べた検証的試験であれば、その治療において臨床的にもっとも重要な評価項目を選ぶのが基本となる。癌臨床試験では、多くの場合、生存期間がそれに該当する。ただし、探索的試験では、臨床的に重要な評価項目である生存期間での効果を予測しうるサロゲートマーカー、もしくは代替指標で評価が行われることが多い。例えば、奏効率などはその代表的な例である。

主要評価項目は、試験の結論に直結する評価項目であるため、主要評価項目と副次的評価項目とでは、試験の中での重要度が全く異なる。そのため、主要評価項目に関しては、誤りなくデータを取れるように計画しておくことが重要となる。また、主要評価項目として、全生存期間を調べたいが、中々死亡が起きないような疾患の場合、無再発生存期

間（Relapse-Free Survival）など、再発も含めた評価項目を主要評価項目とする場合もある。特に、期間に関する評価項目は、複数のイベントにより構成されることになるため、その定義をはっきりと理解しておく必要がある。また、試験期間中にイベントを発症しなかった場合、または、途中で脱落してしまった場合には、「打ち切り（Censoring）」として取り扱われる。打ち切りに関しても、評価項目により定義が異なるため混乱しやすいため、事前の確認が重要である。

2. ランダム化（無作為化）

既存治療群と試験治療群とを比較する際に、試験治療は大学病院で行い、既存治療は市民病院で行い、その後、2つの治療を比較する、という試験を行うと、どのような問題が起きるだろうか？まず、治療を行う場に依存して、例えば、大学病院には比較的重症な患者さんが、市民病院には比較的軽症な患者さんが来院して治療が行われるといったことが考えられる。そうすると、比較している治療以外に結果に影響を及ぼす因子がばらついてしまい、本当は試験治療に優れた効果があったとしても、重症な患者さんが多いために、集団としてみると比較的軽症の患者さんの多い既存治療群と、効果が変わらないように見えるかもしれない。このような本当に評価したい真の効果をゆがめる現象をバイアスといい、ここで説明した結果に影響を及ぼす因子が比較したい集団で異なることによって生じるバイアスを交絡（Confounding）という。

それでは、重症度が問題なのであれば、どちらの病院でも重症度が Stage II で Performance Status が 1 以下の患者さんで比較すればよいと考えるか

もしれない。しかし、この場合でも、例えば、測定しきれない遺伝情報や生活習慣、食習慣など、様々な測定可能な交絡因子、測定不可能な交絡因子によってやはり結果はゆがめられてしまう。

測定不可能な因子による交絡をも取り除く唯一の方法が、ランダム化（無作為化）と呼ばれる方法である。基本的には、コンピューターによって決定される乱数に基づいて、割り付けられる治療法を決定する。多施設臨床試験の場合、ファックスやインターネットを用いた中央登録方式により、割付が管理されるのが一般的である。古くは、インターネットなどの設備が整っていなかったため、また、割付から治療までの時間が短く登録・割付センターからの連絡を待つことができなかったため、事前に割付の順番を決めて封筒に入れて各施設に配布しておき、適格な患者さんが来たら決められた順番通りに封筒をあけて治療を決定する封筒法が多用されていた時期もあったが、患者が来る前に封筒をあけてしまうといった割付違反が頻発したため、今でも一部では行われているものの、行うべきでない方法とされている。

割付方法には、単純ランダム化、層別ランダム化、置換ブロック法、最小化法など、様々なものが提案されている。登録する被験者数が多い（数千例）試験であれば、単純ランダム化でも十分に群間の背景が均等になるが、被験者数が少ない場合は、たまたま、一部の因子で偏りが出てしまうことがある。その偏った因子が、結果へ与える影響が大きい因子であれば、ランダム化していたとしてもバイアスが入ってしまう。そのため、特に結果への影響が大きい因子として知られているものは、割付の際にあらかじめ優先的に群間で均等になるように計画することがある。層別ランダム化や最小化法はこのための手法であり、優先的に均等にする因子のことを、それぞれの手法に対応させて層別因子、割付調整因子、と呼ぶのが一般的である。米国の癌

研究グループである South West Oncology Group (SWOG) によると、癌臨床試験の規模（多くても数百程度）であれば、層別因子・割付調整因子は3つとすることを提案している（Clinical Trials in Oncology 3rd ed., 2012）。

3. 解析対象集団

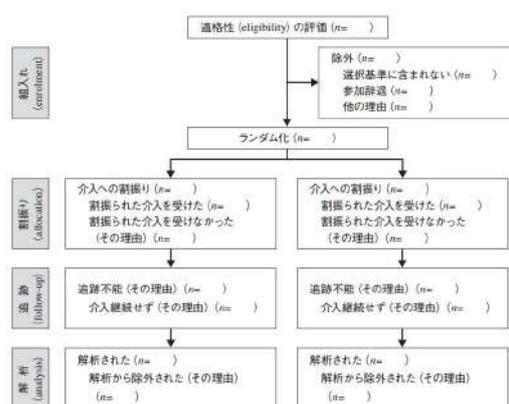
ランダム化比較試験における解析対象集団のゴールドスタンダードは、Intention-To-Treat (ITT) 集団である。ITT の原則とは、ランダム化割付された後の被験者は予定した治療スケジュールを遂行したかどうかにかかわらず、最後まで追跡され、割付けられた群に基づいて解析されることをいう。つまり、たとえ途中でプロトコル違反をしようとも、途中で来院しなくなろうとも、割付けられた後の情報に基づいて、解析対象集団を変えないということになる。最初に述べた検証的試験や、Effectiveness Trial では、必須の考え方となっている。ただし、割り付けられたものによくよく調べると本当は適格外であった場合（割付後の不適格ではないことに注意）、機械的に割付は行われたが一度も来院せず、全くデータがない場合、同意撤回され、同意撤回する前までのデータの利用を拒否された場合、といった割付と関係のない理由に基づいて除外することは ITT の原則からは外れないと考えられる。このような集団は、Full Analysis Set (FAS) もしくは modified ITT 集団、と呼ばれたりする。ただし、近年は ITT の原則が広く浸透してきているため、特別な理由がない限りは基本的には ITT 集団に基づいた解析対象集団とした方がよいであろう。

一方で、特に Efficacy Trial では、プロトコル治療を遵守しているかどうかは非常に重要な事項であり、プロトコルを遵守した集団 (Per Protocol Set; PPS) を対象に解析を行うこともある。これは、ITT 集団での結果と、PPS での結果との食い違いがな

いかどうかを確認するためである。この作業を結果の頑健性（ロバストネス）の確認、と呼ぶ。どちらの解析対象集団に基づいても結論が変わらない場合は、多少の対象集団の食い違いが結果に影響しない、という意味で、結果の頑健性があると言われる。

ランダム化比較試験を論文として結果を発表する際には、図1のようなCONSORT Flow Chartを作成する必要がある。これは、解析対象集団が、全登録例、全割付例からどのように変化したかを明確にするためのものである。そのため、データを取る際には、あらかじめこの分類を行うことができるように記録を残しておく必要がある。

図1 CONSORT Flow chart (CONSORT 2010 声明 ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン, 2010)

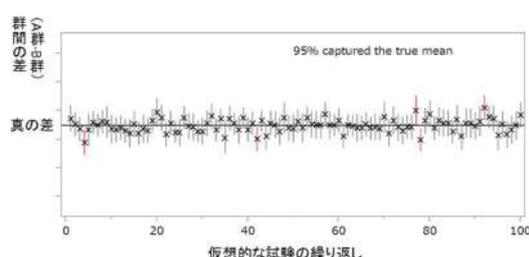


4. 統計的検定と、第I種の過誤確率（ α エラー）、第II種の過誤確率（ β エラー）

臨床試験で統計解析を用いる主な理由は、結果には、主に患者個々の特性要因による不確実性が伴うからである。もう少し具体的に言うと、ある集団をランダムに2群に分けて試験を実施した場合に得られる結果と、同じ集団を再びランダムに2群に分けて試験を実施した場合、ランダム化を行うたびに割付結果は異なるため、群間を比較した際

に得られる結果は全く同じにはならない。このバラつきを、偶然誤差と呼ぶ。実際に、何度もランダム化を行うわけではないので、この仮想的な試験の再現によるバラつきは理論的に（もしくはシミュレーションによって）計算される。例えば、イメージとしては次の図2のような形である。

図2 仮想的なランダム化の繰り返しに基づく結果のバラつき



縦軸は群間の差、横軸は仮想的に繰り返した試験の番号と思えばよい。ランダム化をすると、結果がバラつくとしてもそれはランダムなので、真の群間の差を中心にして、結果はランダムにばらつくことになる。

実際に行う試験は1回のみであるため、図2の中でもどれに該当するか分からず、ましてやそもそも真の群間の差は分からない。そこで、統計学では、「帰無仮説」と「対立仮説」という2つの仮説を立てる。試験治療が既存の治療よりも奏効率が高いかどうかを判定したい場合には、2つの仮説は以下ようになる。

帰無仮説：試験治療の奏効率－既存治療の奏効率＝0（奏効率の差は0）

対立仮説：試験治療の奏効率－既存治療の奏効率≠0（奏効率に差が0ではない）

この2つの仮説のうち、次のような手順で、どちらが正しいかを実際に行う1回の臨床試験から判定する。

- 1) 帰無仮説が正しいと「仮定」する。

- 2) 帰無仮説が正しければ、図2の「真の差」は0であり、その周りに結果はばらつくはずである。
- 3) 実際の臨床試験の結果が得られたら、帰無仮説の下でその結果よりも極端な値が観察される確率(P 値)を計算する。 P 値が事前に設定した5%よりも小さければ、帰無仮説が正しい確率はかなり低いと考え、「帰無仮説が正しい」という仮定が適切ではない、つまり、対立仮説(=差が0ではない)が正しい(統計的有意差あり)、と結論付ける。

この判定方法を、統計学的検定と呼ぶ。この時、対立仮説を採択した場合でも、実際には帰無仮説が正しい可能性は5%あることになるが、この過誤(エラー)はしょうがないと考えているともいえる。この、本当は帰無仮説が正しいにもかかわらず、対立仮説が正しいと判断する過誤を、第I種の過誤(α エラー)という。また、本当は対立仮説が正しいにも関わらず、たまたま差が0に近い値をとってしまって、有意差ありと言えなかった過誤を、第II種の過誤という。人数が多くなると、ランダムなバラつきが小さくなるため、それぞれの過誤は小さくなる。そのため、臨床試験では、計画段階でこのエラーをコントロールするために、事前に必要被験者数を算出している。

5. 生存時間データ

癌臨床試験では、イベントを発生するまでの時間を評価項目とすることが多い。このようなデータを生存時間データ(time-to-event データ)と呼ぶ。生存時間データでは、イベントを発生するまでの時間が評価の対象となる。問題は、追跡期間中にイベントを起こさない被験者も存在し、この場合、その被験者のイベントを起こすまでの時間は、不明であるということである。このイベントを起こさない被験者のことを打ち切り症例、もしくは単に打ち切り、と呼ぶ。打ち切りは、追跡

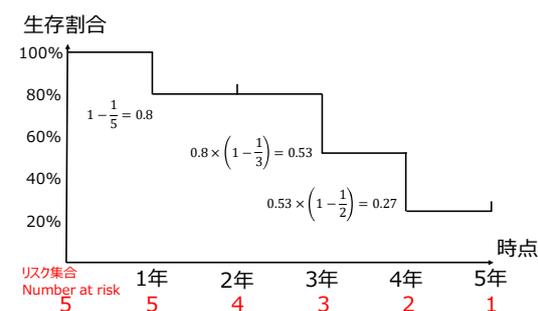
終了時点だけではなく、追跡途中にも急な転居などの理由で発生する。

例えば、表1のようなデータが得られる。

表1 生存時間データの例

ID	生存時間 (もしくは打ち切り時間)	イベント=1 (打ち切り=0)
1	1年	1
2	2年	0
3	3年	1
4	4年	1
5	5年	0

全員5年まで追跡されていれば、5年生存割合は、(生存者数/登録者数)で計算することができる。ただし、表1のようなデータでは、1名転居により消息不明で2年目で打ち切りとなっており、最終追跡時点である5年目でイベントを発生していない人が1名いる。この場合、打ち切りがランダムに発生していると仮定した上で、時点の生存割合を評価する方法をKaplan-Meier法といい、図3のようなKaplan-Meier曲線として図示される。



打ち切りにはランダムな打ち切りを仮定しているが、例えば、片方の群では有害事象(例えば、脳卒中などによる転院)が発生していて、打ち切りがランダムでないといった状況は考えられる。このような場合、まずは、何があっても最後まで主要なイベントの有無を調べる、という事、さらに打ち切りとなる場合にも可能であればその理由

を集計できるようにデータを取っておくことが生
存時間データの解析にあたっては、重要となるこ

とを理解しておく必要がある。

MS-2 医師主導型臨床試験の質保証

森田 智視（京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学）

要旨

本邦から発信される臨床試験データの信頼性・信憑性を確保するため、様々な取り組みが行われている。データ管理やモニタリング体制はもとより中央倫理審査体制の整備も進んでいる。本講演では、介入臨床試験におけるデータの質保証体制について議論したい。

1. はじめに

臨床試験のデータの信頼性確保のための体制整備が継続的に行われている。臨床研究実施のための倫理指針も統合され、医師主導型介入臨床試験（以下、介入臨床試験）においてもますますデータの質を的確に保証するよう求められている。限られたマンパワーで適切に対応するには困難を伴うが何とかしていかなければならない。本講演では、介入臨床試験におけるデータの質保証体制の構築に向けた対応策を議論する。

2. 支援体制の構築

医師主導型の介入臨床試験を事例とし、臨床試験の質担保のための支援体制について議論する。中央支援組織機能側、実施医療機関側の何れにおいても標準的な作業手順を規定した標準業務手順書（SOP）の整備が必須である。SOP に従った作業が行われていることを確認（モニタリング・監査）することで臨床試験の質確保が可能になる。中央支援組織機能としては、SOP の整備、リスクベースモニタリングを用いたモニタリング/データマネジメントの一貫した品質管理体制の整備が求められる。実施医療機関側における対応については、データの品質管理に関する教育の実施、倫理委員会との連携、各診療科で任命された臨床試験の担当者を対象としたトレーニングの実施、介入臨床試験における適切なデータの品質管理の実施状況を確認する体制整備が重要である

3. モニタリング・監査

モニタリングは新統合指針の発行後、介入臨床試験に対して必須になった。監査も選択的であるが実施が望まれる。病院内で多数実施されている介入臨床試験を効果的かつ効率的にモニタリング業務を支援するためには、どのように優先順位をつけるか、どこまでの支援を実施するかが検討課題であろう。当該試験の目的、難易度や被験者の安全性に及ぼす影響等を考慮してリスク評価を行い、それらのリスクに基づいてモニタリング手法を選択し、モニタリング計画を作成・実施して行くことがますます求められている。モニタリング支援を行う試験を決定するまでのプロセスの確立、試験計画段階からのデータマネージャーとのデータの質確保に関する協議が必要である。監査については現段階ではマンパワーの点からも実施対象となる試験の絞り込みなど現実的な問題に直面することが多い。

4. 臨床試験データの管理・解析

臨床試験で収集するデータの管理体制および解析チーム体制、そのための体制整備についても議論したい。

5. 考察

介入臨床試験のデータ質保証体制の構築に向けた病院“全体”にわたる体制整備が極めて重要である。実運用にて生じた問題を解決しつつ、継続的な対応策の見直しを行っていくことが求められる。臨床試験に携わる医師を含む医療スタッフに対する教育も相当に重要であろう。

MS-3 がん緩和ケアの話

安部 能成（千葉県立保健医療大学 健康科学部リハビリテーション学科）

がん緩和ケアの起源

がん緩和ケアはホスピスに始まったという説がある。その際、1967年に設立された英国のセントクリストファーズ・ホスピス（St. Christopher's Hospice）が近代ホスピスの嚆矢であるといわれる。その創始者のソンドース（Dame Cicely Saunders:1918-2005）が近代ホスピスを開発したという。しかし、ソンドースは自分がホスピスの創始者であると表明したことはない。それどころか“Hospice find me.”と発言している。

大正生まれのソンドースは、第2次世界大戦に際し、看護師として貢献しようと考え、大学を辞めて看護師となった。ところが、持病の腰痛のために断念せざるを得なくなり、大学に戻って病院ソーシャルワーカー（almoner）となった。その後、ポーランド移民のがん患者と出会う。

その人と死別した後、医学の道を志し、30歳にして医学部生となり、東ロンドンのアイルランド系カトリック修道会が1900年に創設したホスピスでケアの研修を重ねたのである。

その経歴からみても「創始者」でないことは明らかであろう。ソンドースの貢献は、進行・末期がん患者に対するトータル・ペイン・アプローチ（total pain approach）の提唱にこそある。

がんの治癒こそ第一の願望

病に伏したい人はいないだろう。この世に生を受けて以来、怪我や病気に遭遇しながら、そのたびに医療のお世話になり、今日まで生き長らえている。その積み重ねが人生であるが、この世に生を受けたものは死から逃れられない定めがある。

織田信長の時代から太平洋戦争の終了まで、日本人の人生は50年といわれてきたが、21世紀の

今日、人生の延長がみられる。厚生労働省の「簡易生命表（令和元年）」によれば、男性81.41年、女性87.45年という平均余命である。

実は死亡原因も変化してきた。人生50年時代の20世紀初頭では、感染症、事故、周産期が3大死因であった。人生の始まりで落命し、あるいは、青年期に感染症の代表例であった結核で亡くなることも多かった。事故も若年労働者や軍隊が中心であった点を勘案すれば、若い世代の死亡が多かったことを推定できる。

日本人の人生が80年時代となった21世紀の今日、厚生労働省の死亡統計（2018年）によれば、男女とも悪性腫瘍、心疾患、肺炎が3大死因である。いずれも生活習慣を契機としての発病が言われており、かつては成人病という名称もあったように高齢社会の特色をなす疾患である。

死亡原因の変化は、疾病罹患の経過も変化させた。20世紀初頭の3大死因は急性疾患が多かったので発病から死亡までは短期間で、障害者となる機会は少なかった。これに対して21世紀の3大死因は慢性疾患であり、発病と死亡の間に障害者となる生活期間がみられるようになった。

医学的リハビリテーションが社会制度に取り入れられたのは、第二次世界大戦後に発足した英国の国民医療サービス（NHS）で、大量に発生した傷痍軍人に対応するため、感染症治療と機能回復に中核が置かれてからである。

急性疾患の場合、死に逝く過程を考える時間がなかったが、慢性疾患では死に方を考える余裕が生まれた。自然に任せる人、最後の日まで闘病する人、安楽な死亡を迎えるための医療を希望する人もある。ここに、安らかな終焉を支える手段としてのホスピス／緩和ケアの起源がある。

緩和ケアという言葉の起源

緩和ケア (Palliative care) という言葉の起源は意外に新しい。1975年、カナダで最初のホスピス病棟が開設された頃、Hospice という言葉が「救貧院」という意味合いが強いことを回避するために別の言葉を探した際、Intensive Care Unit：集中治療室にならって Palliative Care Unit：緩和ケア室という言葉が使用された。

その前年の1974年に北米初のホスピスがコネチカット州に開設された際には The Connecticut Hospice という名称が用いられており、緩和ケアの文言は見られない。この際、ホスピスと緩和ケアは同義語として使用されていたのである。

このホスピスの起源は中世の欧州まで遡れる。宗教者が巡礼者を介抱したことが起源とされるが、身寄りのない者や貧困な高齢者を収容する施設でもあった。いずれにせよ、死に逝く者を看取することに重点はなかった。

我国にホスピスを紹介した先駆者の岡村昭彦によると世界初の「近代ホスピス」の起源はカトリック国アイルランドの首都ダブリンに1879(明治12)年に設立された「死に逝く人々のためのホスピス」Our Lady's Hospice (聖母マリア・ホスピス)である。当時のアイルランドは英国の植民地支配下にあり、看取られずに死を迎える人が多かった。それを見かねた修道女らが貧者の看取りのためのホスピスを建設したのである。

その修道女らの組織こそ1815年発足の「愛の姉妹会」で、創始者はマザー・メアリー・エイケンヘッド (Mary Aikenhead：1787-1858)であった。アイルランドでも、ホスピスは欧州大陸で中世以来の伝統を持つ巡礼者の介抱、という意味であり、看取りを目的としてはいない。「貧者を看取るホスピス」の発足の際、修道女がカトリック国フランスに派遣され、研修を受けたことからフランスのホスピスの影響が分かる。

人生の終焉とホスピス

19世紀後半には人生の終焉に際し、看取る場所としてホスピスが開設されていた。したがって、1967年に「ホスピスが開始された」という記述は歴史的に見れば誤りである。

けれども、1967年に St Christopher's Hospice が誕生した意義は失われない。創設者のソンドースの表現した Modern hospice の意味は、時代背景としての「近代」ではなく、旧来とは異なる「進歩的」を意味した。つまり、臨床活動、教育と研修、研究の3本柱で構築されたホスピスという意味である。その観点に立てば、伝統的なホスピスとの構造的な相違は明瞭であった。

病気の治癒が困難であっても、その日が訪れるまで如何に人生を充実させるか、という生き方を探索する場がホスピスなのである。ソンドースの編著にも Hospice：the living idea, 1981があり、進歩的ホスピスでは看取りだけが目的ではなく、いかに生きるか、を再確認する場所である。

緩和ケアにおける革新的人間関係

ソンドースが展開したホスピス運動は、旧来の医療とは異なる革命性を持っていた。誤解を恐れずに端的に表現すれば、治癒させる力を背景とした医師の権威の否定である。

たしかに、あらゆる病気を治癒させることはできない。進行がんも、その一つである。患者 (Patient：耐え忍ぶ人) は治癒を希求するからこそ、その他の希望を捨てて耐え忍ぶのである。しかしながら、治癒しないことが明らかとなれば、患者は耐え忍ぶ必然性がなくなる。

近代科学を背景に持つ医療では医師が主役であったが、治癒の期待できないホスピスケアでは主客が入れ替わる。さらに正確に表現すれば、死すべき存在として、患者も医師も人として対等な関係にある。これは、伝統的な上意下達式の医師—患

者関係を否定するものであった。

ホスピス・コミュニティでは、水平な人間関係において、患者も職員もボランティアさえ対等な関係を持ち、お互いの残された人生を尊重する。人は誰も確実に死を迎えるが、その順番が相違するだけ、という視点に立脚するのである。

がん患者の痛みとホスピス

ソンドースは、自身でホスピスを設立する以前に、修道会が運営するホスピスでケアを学んだ。ここでは、ケアする者とケアされる者との水平な人間関係において寄り添う姿が見られた。その場面でソンドースは、ケアされる者の心の声を聴いたのである。

このような態度で患者に接することにより、ソンドースは痛みの持つ重要な性質を発見する。当時、ホスピスケアの対象は進行・末期がんが多かった。ある女性のがん患者が背中中の痛みを訴えた。その場に寄り添って患者の話を聞いていると、体の痛みに始まり、心のわだかまり、家族の仕事の心配から金銭的懸念、魂の問題にまで広がり、「すべてが痛み」という発言を聴くに至る。

このような体験から、がん患者に困難をもたらす苦痛(Pain)は、身体的、精神・心理的、社会的、経済的、魂の問題など多方面への広がりをもつことを発見して、Total painと表現した。これが緩和ケアの中核的概念となったのである。

このような発見に至ったのは、ソンドースが歩んできた看護婦、ソーシャルワーカー、医師としての複数の職種経験によるといわれるが、がんやモルヒネの研究経験を踏まえて、患者の訴えを分析できる能力を醸成していた点も注目される。

がん治療と苦痛軽減

進歩的ホスピスが展開した1970年代以降、がんは死因として増加の一途を辿っていた。がん患者

の人生の終焉段階を充実させようとする際、阻害要因となるものとして苦痛症状があった。その代表例は、がんによる痛みといわれていた。

1973年、International Association for the Study of Pain (IASP)国際疼痛学会が発足した。そこで対象となったPain(疼痛)は、1960年代からソンドースの指摘していたTotal painを必ずしも意味しなかったようである。その理由の一端は、Painが主観的体験なので客観的に扱うことに困難があり、出発点において対象が不明瞭であったからのようだ。

その20年前の1952年、ブロンプトン・カクテルの処方公表された。これは英国のブロンプトン病院を中心として、がん患者の苦痛を和らげる目的で使用された混合性薬物である。

さらに半世紀前の1896年、ロンドン・キャンサー・ホスピタル(後の王立マーズデン病院)の外科医長ハーバート・スノウが、末期がん患者にモルヒネと少量のコカインの混合液を服用させると効果あり、と報告しており、これが後にブロンプトン・カクテルとなっていくのである。

このように、がん患者に対する苦痛緩和の試みは進歩的ホスピスの発足の70年前からあった。がん患者が社会の少数派であり、3大死因が感染症の時代である。がんの治療法が確立していない時代にも、せめて症状緩和しようと努力した先人はいたのである。

それより前の1881年、オーストリアのビルロートは胃癌に罹った女性の手術を執刀。一定の生存期間を得たことから胃切除の最初の成功例として記録された。不治といわれたがんであっても「治って欲しい」と願った試みがあった。

このように、がんが不治の病として恐れられていた時代から、2つの潮流が存在した。ひとつは、治癒困難であるからこそ治癒方法の発見という困難な課題に挑戦するものであり、逆に、治癒を諦め

た場合でも、次善の策として苦痛の軽減を図ろうとする試みであった。

外科手術と麻酔

概して言えば、伝統的医学は内科学であろう。これに対し近代的医学は外科学といえる。歴史的展開が新しいことに加えて、麻酔法と消毒法という技術に支えられ、内科的治療の及ばない範囲にまで治療技術を拡大したからである。

がん治療は局所療法において外科手術が中心で、その展開は麻酔法と密接な関係にある。例えば、華岡青洲による本邦初の麻酔法を用いた外科手術は乳がん摘出であり、1804年とされている。ビルロートの例は19世紀後半である。20世紀に入り麻酔法の拡大とともに、ハルステッドのように外科手術の規模も拡大する傾向を示した。

歴史的にみると、この麻酔法は歯科領域の痛みを緩和から着手された。痛みは患者に死を想起させるほど辛い。安全な抜歯も阻害した。したがって、たとえ生命予後に無関係でも、痛みの緩和は患者にとって朗報に違いなかった。

さらに、外科手術以外にも痛みを緩和できれば、患者の安心は大きくなる。がん患者は手術以外にも痛みの訴えがあったから、麻酔科にも活躍の場があった。1973年の国際疼痛学会設立以降、神経ブロックなどの疼痛緩和技術の進歩を見れば、麻酔科学の発展が理解できる。

麻酔科と緩和ケア

1948年、英国で国民保健サービス（NHS）が創設された。これは、20世紀の大戦争、特に第2次世界大戦で大量に発生した傷痍軍人を念頭に、急性期治療とリハビリテーションを国民に提供する、英国福祉国家の具体的な形態であった。

がん患者の場合、治癒を目指した治療の中核は外科手術であり、その場合、麻酔は必要不可欠であ

る。術後の痛みは急性痛であり、その意味でも麻酔科の介入は有効であった。さらに病勢が進行したがん患者も痛みを訴えることがあった。その際、主治医のみならず麻酔科も対応するようになったのである。

ところが、臨床研究が進展するにつれ、急性痛と慢性痛では特徴の異なることが分かってきた。身体的アプローチにより薬物を中心とした管理が可能なのは急性痛であり、神経ブロックをはじめとする治療技術も展開している。ところが、慢性痛は心理・社会的影響が大きく必ずしも薬物療法が有効ではないことが明らかとなってきた。

ソンドースの臨床研究による Total pain の概念は、むしろ慢性痛の観点を含むものである。身体的次元のみならず、あるいは、身体的原因が発見できなくとも、患者は苦痛を訴える。すなわち、心理・社会的広がりを持つ点から医師だけでは対応しきれないので、緩和ケアでは複数の専門職によるチーム医療を必要とするのである。

緩和ケアにおける多職種役割

ホスピス起源の緩和ケアの対象者は、原疾患の治癒を期待できないという意味で、人生の最終段階を迎えている。「病気の治癒」という最大の希望が実現できない状況。これを踏まえて次善の策を練るのが緩和ケアといえる。

21世紀の日本では、がんが死因の第1位であるが、3大死因を構成する心臓病や肺炎も無視できない。明瞭な疾患ではないが老衰で亡くなる人もあり、これも対象に含まれるから、緩和ケアは、決してがん専用ではない。その意味で日本の緩和ケア病棟の規定は世界的な緩和ケア基準からみて、かなり限定的である。

緩和ケアチームにおいて、中核となる職種は看護師であろう。治療方法がなくて治癒困難となっても、その人の生活はその日が来るまで継続する。

その生活に寄り添い、支えるのが看護師だからである。かつて、西欧では看護師は修道女であり、経験的にケアを開発していた。若きソンドースの臨床活動も看護師から開始されている。

病勢の進行とともに、がん患者の活動範囲は狭まってくる。がん患者の場合、がん悪液質や廃用症候群により、活動性は低下する一方である。そのような厳しい状況においても、できる限り患者の活動を支え、尊厳を守る介入するのがリハビリテーションである。終末期においては、機能回復が目的ではなく、患者に心地よさを提供することが目標となる。ソンドースがリハビリテーションを推奨していた事実はあまり知られていない。

身体症状が緩和されれば、精神活動が可能となる。自ら体験したことのない死を迎えて、恐怖や不安を感じる。これは、情緒的課題、精神・心理的問題である。その対応には臨床心理士やカウンセラーが対応できる。

人生の終焉が近づいた時、人間関係を整理したり、遺産などの経済的問題の解決を図ろうとする人は少なくない。ソーシャルワーカーには孤立・孤独を防ぎ、人間にとって不可欠の社会性を保持する役割がある。

他方、人生の最終段階を意識した時、はじめて魂の存否に気づくこともあり、哲学や宗教の手助けを求める場合もある。このように、緩和ケアは人生全体に広がりを持つので、複数の専門職により構成されるチームが求められるのである。

特殊な問題から普遍的問題への展開

がんは20世紀後半から死因としての比重を拡大している。わが国では、1981年以降、死因の第一を維持して40年になろうとしている。

他方、日本人男性の半数は生涯に一度はがん罹患し1/3が死亡する。女性では1/3が生涯に一度はがん罹患し1/4が死亡する、といわれる。こ

のように21世紀の日本社会では、がんは特殊な少数の問題ではなく、国民の大多数が関与する、普遍的な問題となっている。

21世紀に入り、がんの治療成績も向上している。2016年に国立がん研究センターが発表した、全がん男女平均の10年生存率は約60%である。多くの人が、がんを理解しても一定の生存期間を得られるようになり、慢性疾患化してきている。

その意味で、がん治療は特殊な臨床課題からプライマリケアでも対応すべき医療問題となってきた。このような事情は先進各国で同様に進行しており、WHOでは、がん緩和ケアはもはや特殊な問題ではなく、誰にでも発生し得るという意味でプライマリケアの対象であり、普遍的に対応しなければならない問題という意味で人権問題であると指摘している。

今後の緩和ケアは、WHO主導の方向へ進行していくものと考えられる。なぜなら、がん疼痛緩和のイニシアチブをとったのもWHOであり、がん患者に対する緩和ケアという政策課題の延長線上に、プライマリケアと人権という対応が俎上に載せられるようになったからである。

がんになっても治りたいのが人情である。現に10年生存率は向上してきている。しかしながら、人生に終焉が不可避であるのも事実である。その対応策として、緩和ケアという生き方のあることを先人達は伝えているのだと思われる。

21世紀の日本社会では毎年、平均して人口の約1%が死亡している。その比率からみると百分の一定程度で少ないが、誰にも確実にやってくる普遍的現象である点で無視することはできない。

(参考文献)

1. 岡村昭彦、定本 ホスピスへの遠い道、春秋社、1999.
2. Saunders, C, et al, Hospice: the living idea,

Edward Arnold, 1981.

3. Saunders, C,他編、岡村昭彦監訳、ホスピス その理念と運動、雲母書房、2006.

4. Twycross, R, *Introducing Palliative Care*, 4th ed., Radcliffe, 2003.

5. Clark, D, *To Comfort Always*, Oxford Univ. Press, 2016.

6. 安部能成、終末期リハビリテーションの臨床アプローチ、メジカルビュー、2016.

MS-5 腫瘍性疾患に対する画像診断

中本 裕士（京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座（画像診断学・核医学））

はじめに

医学の進歩は日進月歩であり、画像診断学の進歩も著しい。画像診断では、様々な生体情報が可視化され、治療方針の決定に役立てられている。本稿では腫瘍性疾患の診療において現在の医療現場で用いられる画像診断について、最近の知見をふまえてわかりやすく解説する。

画像診断とは？

画像診断は生体に対する非破壊検査であり、生体で起きている状態を非侵襲的に画像として調査するものである。画像化できる内容は医用工学の進歩に依存するため、時代とともに様々に変化する。最近の医用工学やコンピュータの進歩は著しく、画像診断で扱う情報は質・量ともに指数関数的に増大している。

悪性腫瘍を治療するにあたっては、その存在を知ることはもちろんのこと、周囲への浸潤や転移巣の評価(病期診断)、化学療法や放射線療法後の治療効果判定、治療後の再発診断を適切に行うことが治療方針決定に重要であり、よって画像診断は的確、効率的、かつ安全に治療を進める上で必要不可欠なものと考えられる。

一方で、画像診断は必ずしも確定診断を意味しない。画像診断で予想したものが真実であるかは、切除して、場合によっては顕微鏡でミクロの視点で調べないと確定しないことも多い。しかしながら、全身あるいは腫瘍全体が、どのような状況であると予測されるのか、画像診断にて非侵襲的にマクロの視点の情報が得られるメリットは大きい。

これまで見えなかった情報を画像化すべく、画像診断は今後もますます発展するものと推測される。

画像診断の種類

画像診断には様々なものが存在する。腫瘍の診断に用いられる画像診断は、便宜的に電離放射線被ばくを伴うものと伴わないものとに大別すると、前者には胸部や骨の診断に欠かせない単純 X 線写真、管腔臓器の診断に有用な造影剤を用いた透視・注腸検査、血管造影・胆道造影・尿路造影検査、広く普及し情報量の多い computed tomography (CT)、ポジトロン放出断層撮像法(PET)検査を含む核医学検査(シンチグラフィ)などがあり、後者にはベッドサイドで手軽に行える超音波検査、精密検査のみならずスクリーニングにも多用される磁気共鳴画像(MRI)検査などがあげられる。また画像診断を大別する際に、生体内のカタチを画像化する形態画像と生体内でのハタラキを画像化する機能画像・代謝画像と分けることもある。画像診断はもともと形態を写し出して診断してきた経緯があるが、最近では生体の機能・代謝情報を画像としてとらえ、治療に役立てる機会が増えており、この点では放射性同位元素で標識した検査薬を投与し、その分布をガンマ線のカウントとして定量化し、画像化する PET 検査を含む核医学検査のニーズも高まりつつある。

以下、それぞれの検査法について簡潔に説明する。

(1) 単純 X 線検査

単純 X 線撮影を行うための画像診断装置は、都会の大病院のみならず、全国の小さな病院・医院に至るまで広く普及しており、簡便、低侵襲、安価な検査であることから、胸部、骨軟部領域では、現在でも不可欠な検査である。しかしながら、X 線の

吸収の相違をコントラストとして得るため、空気の多い肺、硬い骨のようなものを対象とした場合には評価しやすいのに対して、腹部や骨盤部などでは軟部組織として十分なコントラストが得られず、異常として認識できないことも多い。確信度を持って得られる情報には限界があるが、肺のスクリーニングや、肺炎などの経過観察目的では手軽、安価ゆえに今後も必須の検査として行われていくものと思われる。

(2) 上部消化管透視検査・下部消化管注腸検査・血管造影・胆道造影・尿路造影など

X線の透過性を減弱させる硫酸バリウムやガストログラフィンを経口または経肛門的に注入して撮影する透視や注腸検査、動脈あるいは静脈内に留置したカテーテルよりヨード造影剤を注入して撮影する血管造影、胆汁・尿路排泄の造影剤を静注し、排泄過程にあるタイミングにあわせて撮影する胆道・尿路造影、内視鏡的に膵管に造影剤を注入する内視鏡的逆行性胆管膵管造影などは、様々な方法で造影剤を投与し、X線写真を撮影することにより、周囲とのコントラストが生じて管腔臓器がX線写真上に描出される。術前精査のみならず、術後の吻合部不全、圧迫、狭窄、閉塞など、管腔臓器の状態を把握したいときに考慮される画像診断法である。内視鏡では診断しづらい粘膜下病変の広がり、狭窄や閉塞などによって内視鏡が届かない口側領域の病変検索、腸管の走行状態を比較的簡便に評価できる。本邦の上部・下部の消化管検査は、造影剤である硫酸バリウムに続いて、空気を追加注入することにより、二重造影として撮像することで、微細な病変の描出が可能となる(図1)。



図1. 注腸検査。経肛門的にバリウムを注入し、その後空気で腸管をふくらませることにより、粘膜病変の描出を行う。

(3) US(超音波検査、Ultrasonography)

廉価な超音波装置は入院設備のない小規模の医院にも導入されるなど、きわめて広く普及している。超音波検査の対象臓器は、甲状腺を含む頸部、乳房、心臓、腹部、経膈・経肛門プローブによる骨盤内臓器と多様である。検査料は安く、放射線被ばくを伴わず、スクリーニング検査として気楽に施行でき、また機械の移動が容易であるためベッドサイドでも繰り返し行える。超音波造影剤を用いて精密検査として施行されることもあり、また生検部位をガイドするためにも用いられる。腹部を評価する際に腸管のガスが多いと深部に超音波が到達せず、診断に寄与する画像が得られない。また術者の技量に大きく依存するという問題点を有する。

(4) CT(コンピュータ断層撮像法、Computed Tomography)

体の周囲をX線の管球と検出器が回転し、検出器で得られたX線の吸収値を再構成することによ

り、体軸に垂直な平面の画像が X 線の吸収値の濃淡として表される。2次元のデータを頭尾方向に配列することで、従来の単純写真では評価しづらかった、重なりによる死角が減少し、より客観的な情報が得られるようになった。また CT 画像では、空気は-1000、脂肪は-100~-50、水は 0~10、軟部組織 20~50、骨 400~1000 などの CT 値として描出されるため、写っているものの組織性状の予測が可能である。1990 年代には、X 線の管球が回っている間に、寝台を持続的に移動させて撮影するヘリカルスキャンが使用されるようになり、CT 画像は 3 次元データとして得ることが一般的となった。その後、2000 年代には体軸方向に検出器が多列化したマルチスライス CT が普及し、体軸方向の空間分解能は著しく向上、体軸の垂直断面、体軸方向ともに空間分解能は 1mm 以下となった。人体を X 線の吸収値の情報が含まれる立方体の画素の集合体としてとらえることができるため、任意の断面(曲面も可)で再構成することが可能となり、従来の CT 装置では評価しづらかった冠状断像や矢状断像も容易に再構築し評価できる(図 2)。

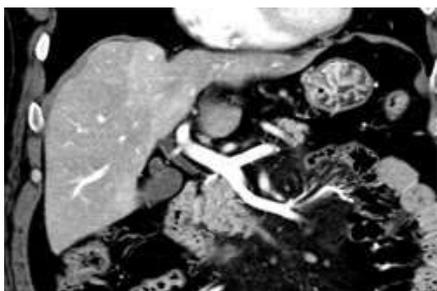


図 2. 造影 CT による上腹部の描出。導入当初は体軸に垂直な断面が得られていたが、現在は任意の方向の断面を再構築できる。

ヨード造影剤を用いて多相の CT 画像を得ることは病変の性状診断に役立つ。また体軸方向に走行する血管や管腔臓器の評価も可能である。このため、前述の血管造影は診断のみを目的とすること

は減少し、治療との組み合わせで施行される。

CT 装置の普及は著しく、多くの客観的情報が、手軽に短時間で得られることで、CT 検査は腫瘍性疾患の治療法を考慮する上でもっとも頻用される画像診断法のひとつと位置づけられる。

一方で、手軽に検査できてしまうことから生じる放射線被ばくの問題は無視できない。もちろん検査で用いられる低線量被ばくにより、発癌や遺伝的悪影響が生じたという直接的なエビデンスは存在しない。しかしながら、放射線被ばくの影響に関して、すべてが解明されたわけではない。放射線を使った検査は、検査によって得られる情報のメリットが何らかのデメリットを上回ることによって医療行為として正当化される。ヨード造影剤に対する副作用も一定の確率で生じるため、検査の必要性の吟味や注意深い問診が必要となる。

(5) MRI(磁気共鳴画像、Magnetic Resonance Imaging)

CT 同様に、断層画像を得る点は共通しているが、画像化する原理が異なっており、電離放射線被ばくを伴わない。CT に比べて一般に空間分解能は劣るが、様々なパルスシーケンスのパラメータを変更することによって、組織性状にあわせたコントラストを得ることができる。X 線を用いた画像診断を用いて管腔臓器を描出するためには、造影剤が必要であったが、MRI では、脳動脈や膵管・胆管などは造影剤を使わなくても描出可能である。また MRI 用の造影剤も進歩している。常磁性体であるガドリニウムの T1 短縮作用を利用して組織のコントラストを高めるガドリニウム造影剤は様々な領域の診断に用いられている。肝のクッパー細胞に取り込まれ正常肝細胞の信号を低下させる superparamagnetic iron oxide (SPIO, リゾビスト®)、肝細胞そのものに取り込まれ、胆汁に排泄される Gadoxetate sodium (EOB・ブリモビスト®)な

どは転移を含む肝腫瘍の検索に有用である。

もともと MRI は局所の質的診断や広がり診断に強みを発揮してきたが、最近では拡散強調画像やコイルの進歩に伴い、スクリーニング目的で広範囲の病変検索を行うことも可能となってきた。拡散強調画像は拡散制限を受ける部位を画像化することにより、腫瘍病巣を中心に病変の検出に有用である(図3)。

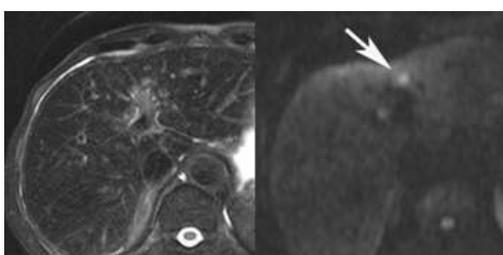


図3. MRI の T2 強調画像(左)と拡散強調画像(右)の同一断面。T2 強調画像では詳細な情報が得られるが、肝転移(→)の同定には拡散強調画像がわかりやすい。

MRI はスクリーニング検査としても精密検査としても重要な画像診断法の一つであるが、禁忌については十分な理解が必要である。検査室内は検査中か否かにかかわらず強い磁場が生じているため、検査室内への金属の持ち込みは厳禁であり、磁性体の脳動脈瘤クリップがある患者は検査を受けられない。心臓ペースメーカーは従来 MRI 禁忌であったが、近年 MRI 対応デバイスが開発され、関連学会による実施条件に準拠すれば検査可能となっている。ヘアピン、指輪、入れ歯、義肢などの金属類は取り外す必要がある。酸素ボンベ、車いす、ストレッチャーなどの医療器具も要注意であり、MRI 室専用のものを用いる必要がある。さらに重度の腎障害がある患者では、ガドリニウム造影剤の投与によって腎性全身性線維症が引き起こされる可能性があり注意を要する。

(6) 核医学検査 (PET 検査を含む)

もともと核医学は、放射性同位元素で標識した検査薬を投与して、生体の機能を計測する学問であった。その後、体内から放出されるガンマ線をカウントした定量値をもとに画像が作成できるようになり、さらに広い範囲の撮像が可能である利点を生かし、^{99m}Tc-(H)MDP を用いた骨シンチグラフィが骨転移検索に、また ⁶⁷Ga シンチグラフィが悪性リンパ腫や悪性黒色腫の病期診断・再発診断に行われてきた。神経芽細胞腫や褐色細胞腫に対する ¹²³I 標識メタヨードベンジルグアアニジン(MIBG)シンチグラフィのように、病変に特異的な性質を画像化することでの質的診断に貢献する。近年、ポジトロン核種であるフッ素-18 で標識したフルオロデオキシグルコース (FDG) を投与して糖代謝の亢進部位を画像化し、腫瘍病変の検索や治療効果判定につなげる PET 検査が普及している。これは多くの腫瘍細胞における糖代謝の亢進を利用したものである。

FDG は悪性腫瘍に特異的に集積するのではなく、脳、扁桃、消化管、精巣や卵巣などに生理的集積が見られ、炎症をはじめとする良性病変にも集積するため、時に鑑別が問題となる。また様々な腫瘍に対して偽陰性の可能性もある。高血糖では腫瘍集積性が低下することが知られている。検査直前のインスリン投与は筋肉への集積を高める可能性があり、避けるべきである。同様の理由で、摂食後はたとえ血糖値が正常であってもインスリンの影響があるため、FDG が筋肉に取り込まれる可能性があり検査は中止すべきである。

検査薬である FDG を入手するために、以前はサイクロトロンや自動合成装置を必要としていたが、現在は他の核医学検査の製剤と同様に商用供給が得られている。平成 22 年春の診療報酬改訂により、早期胃癌を除くすべての悪性腫瘍に保険適用が拡大されたため、病期診断や転移・再発診断に考慮さ

れる機会が増加している。また悪性リンパ腫に対しては治療効果判定目的の使用も認められている。

保険診療としての PET 検査は FDG を投与して行うがんの診断が中心であるが、臨床研究も含めると、様々な検査薬が用いられている。たとえば ^{68}Ga で標識したオクトレオチドは神経内分泌腫瘍の検索に有用とされ、欧米では日常診療に用いられている。

核医学検査で得られる画像は空間分解能が低く、集積が何に相当するのか核医学画像のみでは判断しづらかったが、CT や MR と複合した PET/CT、

PET/MR、SPECT/CT 装置が普及し、CT や MRI などの形態画像と PET 画像との精度の高い融合画像が得られるようになった。

まとめ

腫瘍の画像診断として様々なモダリティが存在する。それぞれの特徴を利用して、より適切な診断・治療へとつなげる必要がある。ただし医師の裁量の元に、コストや患者の負担を考慮せずに、やみくもに検査をしてよいものではなく、必要な検査を的確に適用する必要がある。

MS-6 内視鏡外科手術ロボット支援手術の臨床研究

小林 道也（高知大学医学部 がん治療センター）

1. はじめに

手術支援ロボットダビンチ（以下ダビンチ）は 2012 年 4 月の前立腺癌に対する加算が保険で認められた以降、爆発的に導入が進んでいる。2016 年 4 月には腎部分切除術にも保険適用された。2012 年 12 月 11 日の時点で、全国で 75 台であった。2015 年 3 月 30 日に最新モデル（da Vinci Xi サージカルシステム TM）が薬事承認され発売され、2018 年 3 月の時点で 300 台を超えるダビンチが導入されている。

2. ロボット支援手術

ダビンチの取扱いには十分修練を積み習熟しておく必要がある。このため、各種トレーニングが推奨されている。1) オンライントレーニング、2) オンサイトトレーニング、3) オフサイトトレーニング、4) 推奨施設での症例見学、5) シミュレーション、など多くの教育ステップをこなす必要がある。また、施設の倫理委員会などで手術の承認を得、さらに我々の施設では「ロボット手術に関する審査委員会」で、術式および術者認定を受け、患者さんにこれらのことを含めて十分説明をし、同意を得たのち初めて指導医の下で第一例目の手術に臨むわけである。ラーニングカーブの短縮のため、最初の 10 例に対してはスタッフの固定が推奨されている。

ダビンチを導入した経験から、外科医はもちろんのこと、麻酔医、看護師、臨床工学士でチームを構成する必要があり、これまで以上にチーム医療の重要性を痛感した。さらに、事務系職員の協力なしには導入は困難である。

消化管領域では胃癌と直腸癌においてその有用性が挙げられてきたが、それを証明するエビデンスが少なく、保険収載には至らず、自費診療もしくは病院負担で手術が行われてきた。胃癌においては藤田医科大学の宇山一朗教授を中心として 2015 年に先進医療 B として認められ、通常腹腔鏡手術に比べて術後合併症の軽減をエンドポイントとしてロボット支援手術の有用性が検討された。一方、直腸癌においては先進医療 B ではなく、従来の自費診療もしくは病院負担として症例が蓄積されてきた。

2018 年 4 月から表 1 に示す 12 の術式が新たに保険適応となった。必要経験症例数、施設の症例実績数などの条件があり、また、術前に NCD に登録をしておく必要があるが、各領域のロボット支援手術の施行施設、症例数は増加してきている。

2018 年には世界で 100 万件を超えるロボット支援手術が施行されており、術式別には、一般外科領域が最も多く、泌尿器科領域、婦人科領域がほぼ同数でこれに次いでいる。一方、本邦では 2015 年以降正式な手術数は公表されていないが、2018 年には推定 27000 件の手術が施行されている(図 1)。世界の情勢と大きく異なるのは術式別で圧倒的に泌尿器科領域が多いことである。胃癌、直腸癌領域も 2012 年の保険収載追加以降施行症例数の増加がみられる。

また、2020 年 8 月 7 日に国産初の手術支援ロボット hinotoriTM が厚生労働省により製造販売承認され、現在泌尿器科で前立腺全摘出術の市販後調査が行われており、2021 年 7 月末で終了予定であり(2021 年 6 月現在)、まず泌尿器科領域での保険承認が期待されている(図 2)。

ロボット支援手術関連の論文数も PubMed による検索では年々増加の一途をたどっている。特に、胃癌、直腸癌では 2010 年ころから急速に増加している。

平成 29 年度第一回中央社会保険医療協議会診療報酬調査専門組織（医療技術評価分科会）に提出された保険収載を目指した申請書に用いられた胃がん、直腸がん領域の臨床研究論文とその後に表示された臨床研究論文について解説する。

3. 胃癌の臨床研究

日本の High volume center からの単施設の後方視的研究であるが通常の腹腔鏡手術に対するロボット支援手術の利点について検討されている。これによるとロボット支援手術で合併症が少なく、術後在院日数が短く、局所合併症が少ないが全身合併症には有意差がないという結果であった 1)。

また、静岡がんセンターから腹腔内感染症についての前向き Phase II 試験の報告があった。腹腔内感染症が 3.3%、全有害事象が 14.2%と feasible であるとしている 2)。

また、Nakauchi ら 3)は同時期に行われたロボット支援手術 84 例、腹腔鏡手術 437 例の長期的な結果を 3 年 OS、3 年 RFS で後方視的に検討している。3 年 OS は Stage IA, IB, II, III において両群間に有意差を認めず、3 年の OS, RFS も有意差を認めなかった。

韓国のロボット支援手術と腹腔鏡手術を比較した多施設共同の前向き試験ではロボット支援手術 223 例、腹腔鏡手術 221 例が登録されそれぞれ 185 例ずつが ITT 解析された。全合併症、重篤な合併症において両群間に有意差はなく、手術時間が長く、医療費が高額であるという結果となり、胃癌手術においてロボット支援手術は腹腔鏡手術に優っていないという結果となった 4)。この続報の subgroup 解析では肥満の有無と胃切除術式別（胃全摘 vs 部分切除）では出血量、郭清リンパ節個数、合併症率、開腹移行率、術後在院日数に有意差はなかった。一方、リンパ節郭清（D2 vs D1 or D1+）では D2 郭清においてロボット支援手術で術中出血量が有意に少なかった 5)。

本邦では 15 施設による多施設共同で前向き単アーム試験が先進医療 B として行われた。1 次評価項目は Clavien-Dindo Grade IIIa 以上の合併症発生率で、これまでの腹腔鏡手術の合併症率 6.4%を半減させるとの仮説のもと 330 例の症例設定がなされた。結果はロボット支援手術の合併症率が 2.45%で、仮説が証明された 6)。

Liao ら 7)は 8 試験 3410 例（ロボット 1009 例、腹腔鏡 2401 例）のメタアナリシスにおいて長期成績（OS, DFS, RFS）を検討し、両群間に有意差がなく、ロボット支援手術の長期成績は腹腔鏡手術と同じであるとの結果であった。

5. 直腸癌の臨床研究

通常の腹腔鏡手術に対してロボット支援手術の優越性はなかなか証明できていないのが現状である。

Kim ら 8)は直腸癌術後の排尿機能と性機能の術前との差を検討し、排尿障害が術後 3 か月でロボット群が有意に良好であり、性機能障害も術後 3 か月で勃起機能と性欲においてロボット群が良好であった。

直腸癌の 7 文献が含まれた大腸がん 16 文献のメタアナリシス 9)では大腸がん、直腸癌ともロボット支援手術で出血量が少なく開腹移行率が低いことが示されている。手術時間については大腸手術で手術時間が

長いが直腸癌では有意差がなかった。

また、Xiong ら 10) の 8 試験 (ロボット支援手術 554 例、腹腔鏡手術 675 例) のメタアナリシスではロボット支援手術で開腹移行率が低く、外科的剥離断端 (CRM) 陽性率が低く、勃起障害が少ないことが示され、出血量、回復、術後合併症。死亡、在院日数、局所再発、腫瘍学的切除で両者に有意差を認めなかった。本邦の High volume center である静岡県立静岡がんセンターからは側方郭清をした直腸癌 (ロボット支援 85 例、開腹 88 例) の前方視的検討ではロボット支援手術で、括約筋温存率が高く、出血量が少なく、術後在院日数が短く、創感染、腸閉塞、縫合不全などの合併症が少なく、残尿も少ないことが示されている。また、郭清リンパ節個数や断端陽性率には差がなかった 11)。

Phan ら 12) は直腸癌に対する通所腹腔鏡手術とロボット支援手術の開腹移行率をメタアナリシスで検討し、ロボット支援手術で有意に開腹移行率が低かった。

Shiomi ら 13) は内臓肥満のある下部直腸癌症例に対するロボット支援手術の有効性を検討し、ロボット支援手術で術中出血量、術後合併症が少なく、在院日数が短かった。また、肥満患者の合併症や在院日数においてもロボット手術が有意に良好であることが示された。

一方、高位前方切除術、低位前方切除術、腹会陰式直腸切断術におけるロボット支援手術と腹腔鏡手術の開腹移行率を検討した Randomized Control Trial である ROLARR 試験においては両者にその差はなく、ロボット支援手術が腹腔鏡手術と比べて開腹移行のリスクを軽減しないことが示された 14)。しかし、この試験では 1996 年から 2002 年に症例登録された CLASICC Trial の開腹移行率 34% をロボット支援手術で 25% に減らすことができるという仮説のもとに設定された症例数に問題があるといわれている。

Yamaguchi ら 15) はロボット支援手術の 5 年 RFS を後方視的に検討した。Stage I で 93.6%、Stage II で 75.0%、Stage III で 77.6% と良好であった。

さらに Yamaguchi ら 16) は局所進行直腸癌において TME+側方郭清のロボット支援手術と開腹手術の腫瘍学的結果を検討している。それによると 5 年 OS、5 年 RFS に差がなく、5 年 Local relapse-free survival においてはロボット支援手術が優位に良好である結果であった。

ロボット支援手術 47 例、腹腔鏡手術 37 例の超低位前方切除術における短期、長期成績が後方視的に検討され、短期成績ではロボット支援手術において開腹移行率が低く、在院日数が短かったが、長期成績においては OS, DFS とともに有意差を認めなかった 17)。

5. おわりに

胃癌、直腸癌ともに周術期においてロボット支援手術は有用である可能性が高いが、現時点ではそのメリットは十分証明されているとは言い難い。特に長期成績についてはまだ結論が出ていない。条件は付いては多くの術式が保険適応となった現在本邦からの長期的な成績についてのエビデンスが待たれる。

文献

- 1) Suda K, Man-I M, Ishida Y, et al.: Potential advantage of robotic radical gastrectomy for gastric adenocarcinoma in comparison with conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective comparative cohort study. Surg Endosc, 29:673-685, 2015.

- 2) Tokunaga M, Makuuchi R, Kiki Y, et al.: Late phase II study of robot-assisted gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer. *Surg Endosc*, 30:3362-3367, 2016.
- 3) Nakauchi M, Suda K, Susumu S, et al.: Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc*, 30:5444-5452, 2016.
- 4) Kim HI, Han SU, Yang HK, et al.: Multicenter prospective comparative study of robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*, 263:103-109, 2016.
- 5) Park JM, Kim HI, Han SU, et al.: Who may benefit from robotic gastrectomy?: A subgroup analysis of multicenter prospective comparative study data on robotic versus laparoscopic gastrectomy. *EJSO*, 42:1944-1949, 2016.
- 6) Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al.: Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study. *Gastric Cancer*, 22:377-385, 2019.
- 7) Liao g, Zhao Z, Khan M, et al.: Comparative analysis of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer interms of their long term oncological outcomes: a meta-analysis of 3410 gastric cancer patients. *W J Surg Oncol* 17:86,2019 doi: 10.1186/s12957-019-1628-2.
- 8) Kim JY, Kim NK, Lee KY, et al.: A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer; laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol* 19:2485-2493, 2012.
- 9) Yang Y, Wang F, Zhang P, et al.: Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery for colorectal disease, focusing on rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 19:3727-3736, 2012.
- 10) Xiong B, Ma L, Zhang C, et al. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis. *J Surg Res*, 188:404-414, 2014.
- 11) Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, et al. Robotic-assisted laparoscopic versus open lateral lymph node dissection for advanced lower rectal cancer. *Surg Endosc*, 30:721-728, 2016.
- 12) Phan K, Kahlaee HR, Kim SH, et al. Laparoscopic vs. robotic rectal cancer surgery and the effect on conversion rates: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Tech Coloproctol*, 23:221-230, 2019.
- 13) Shiomi A, Kinugasa Y, Yamaguchi T, et al. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for lower rectal cancer: the impact of visceral obesity on surgical outcomes. *Int J Colorectal Dis*, 31:1701-1710, 2016.
- 14) Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer the ROLARR randomized clinical trial. *JAMA*, 318:1569-1580, 2017.
- 15) Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, et al. Short- and long-term outcomes of robotic-assisted laparoscopic surgery for rectal cancer: results of a single high-volume center in Japan. *Int J Colorectal Dis*, 33:1755-1762, 2018.
- 16) Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, et al. Oncological outcomes of robotic-assisted laparoscopic

versus open lateral lymph node dissection for locally advanced low rectal cancer. *Surg Endosc*, 32:4498-4505, 2018.

17) Baek SJ, Sami AA, Jeong DH, et al. Robotic versus laparoscopic coloanal anastomosis with or without intersphincteric resection for rectal cancer. *Surg Endosc*, 27:4157-4163, 2013.

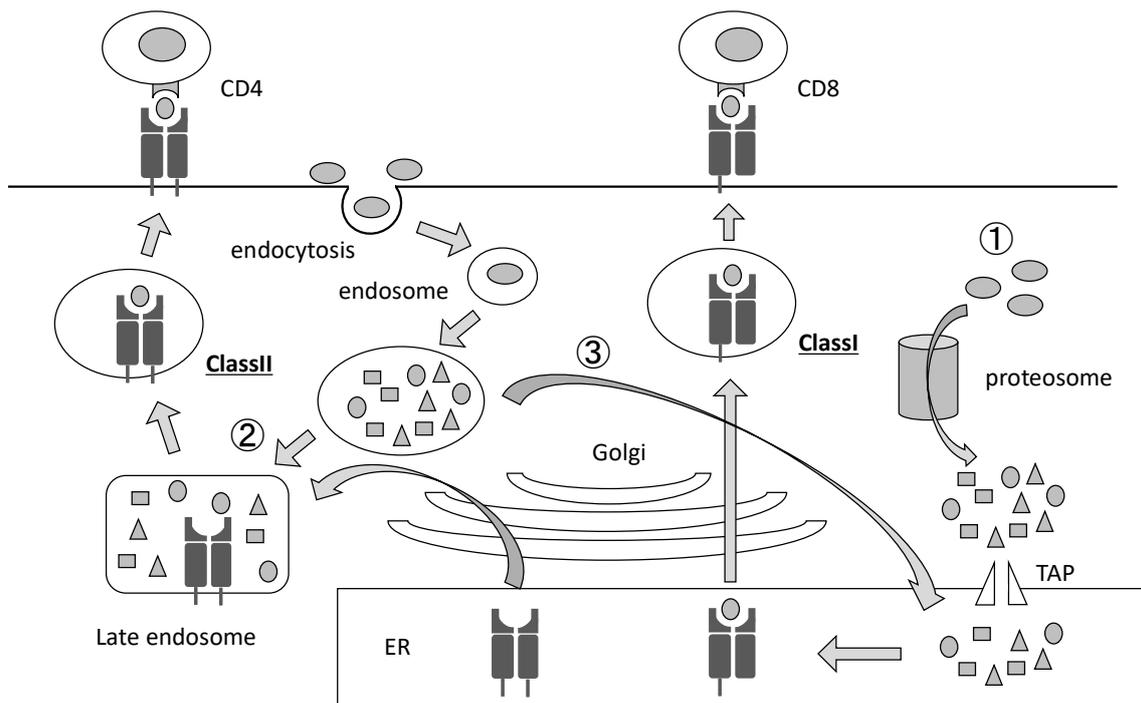
MS-7 がんに対する免疫療法

前田 嘉信（岡山大学病院 血液・腫瘍内科）

1、はじめに

がんに対する免疫療法は、その歴史は古いものの十分な臨床的効果を示すことができてこなかった。しかし、B細胞性リンパ腫に対する抗体療法の成功に続き、今日、広いがん腫に対し抗体療法が開発され効果が示されている。がんにとくに結合し抗腫瘍活性を示す抗体だけでなく、放射性同位元素結合抗体や抗腫瘍性化学物質結合抗体も臨床応用されている。さらに宿主の免疫応答を惹起するBiTE（bispecific T cell engager）抗体や免疫チェックポイント阻害剤が大きな効果を挙げている。また、chimeric antigen receptor（CAR）遺伝子導入T細胞療法などTCRを遺伝子改変した細胞療法も開発されている。本稿では腫瘍免疫の基礎的背景を含め、最近の免疫療法の進歩について概説する。

図1 樹状細胞からT細胞への抗原提示



2、免疫担当細胞

腫瘍に攻撃する主な免疫細胞には次の5種類がある。

1、樹状細胞（DC）・マクロファージ：DCは、生体内で免疫応答を制御する重要な働きを担う。DCは、主要組織適合抗原複合体（major histocompatibility complex；MHC）クラスIやクラスII分子を使って抗原をT細胞へ提示する。内因性抗原は、プロテアソームにより分解され、TAPというトランスポーターを介し

て小胞体内 (ER) へと輸送される。ER内でMHCクラスI分子に結合した抗原は、細胞表面でCD8陽性T細胞に提示される (図1、①)。一方、エンドサイトーシスによって取り込まれた外因性抗原は、エンドゾーム内で分解され、MHCクラスII分子に結合する。MHCクラスIIにより抗原は細胞表面でCD4陽性T細胞に提示される (図1、②)。さらにDCは、腫瘍など細胞外から取り込んだ抗原をMHCクラスI分子に結合させCD8陽性T細胞に提示するクロスプレゼンテーション機能 (図1、③) も有し、抗腫瘍免疫において中心的な役割を担っている。マクロファージは細菌やウイルス以外にがん細胞や老廃化した自己の細胞を貪食する。DCと同じくT細胞への抗原提示能も有するがDCのそれと比べてはるかに弱い。

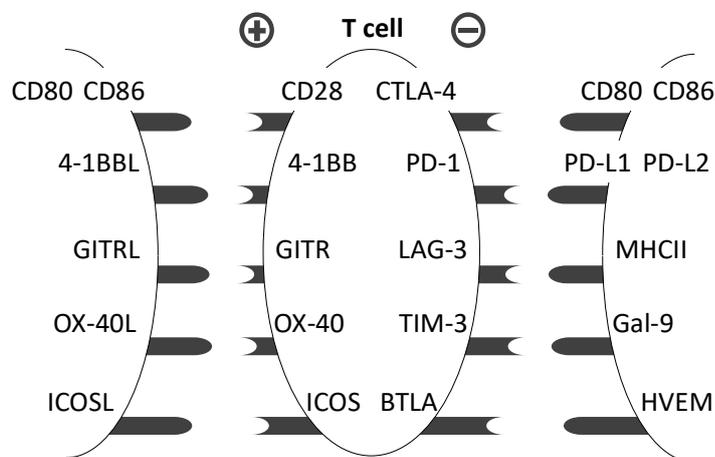
2、B細胞：T細胞からの刺激を受け抗原に応じた抗体を産生し、抗原を攻撃する。抗体の抗腫瘍効果は、直接の細胞傷害活性、補体が活性化し病原体や腫瘍を死滅させるCDC (Complement-Dependent Cytotoxicity: 補体依存性細胞傷害) 活性、抗体が目印になることで次に述べるNK細胞・マクロファージによるADCC (Antibody- Dependent- Cellular- Cytotoxicity : 抗体依存性細胞傷害) 活性の3種類の作用による。

3、NK細胞：HLAを認識し攻撃する。自己と同じHLAクラスI分子を認識した場合にはNK細胞に抑制性のシグナルが入り攻撃性を発揮しない。一方、自己と同じHLAを認識しない場合(missing-self)に抑制性のシグナルが入らない、あるいは活性化のシグナルがNK細胞に入る。さらにIFN α/β などのサイトカイン、抗体のFc部位が結合する活性化受容体 (Fc受容体) を介してNK細胞は強い細胞障害能を示す。NK細胞はADCC活性により、抗体が結合した異常細胞を攻撃する。

4、T細胞：T細胞はその抗原特異的受容体 (T cell receptor; TCR) により $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞に大別される。 $\gamma\delta$ T細胞は $\alpha\beta$ T細胞と比べてはるかに少数であり、機能的にも大きく異なる。 $\gamma\delta$ T細胞は、MHCによるペプチドの提示を必要せず、抗原を直接認識できる点や $\alpha\beta$ T細胞に比べ脂質抗原をよく認識できる。 $\alpha\beta$ T細胞 (以下T細胞) は、数が多く抗腫瘍免疫の中心的な役割を果たす。T細胞はそのTCRがDCなどの抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) 上のMHCに結合した内在性あるいは外来性の抗原を認識することにより活性化する (図1)。T細胞の十分な活性化のためにはさらに、TCRシグナルに加えてT細胞表面上の共刺激分子によって伝達される補助シグナルが必要であり、現在までにこの補助シグナルを誘導する多くの分子が見つまっている (図2左の+ (プラス) 分子群)。なかでもT細胞上のCD28分子はAPC上のリガンド (CD80、CD86) との相互作用により、T細胞に活性化シグナルを伝達しT細胞のサイトカイン産生や増殖に重要な役割を果たしている。一方、同じリガンドを共有する第二のCD28ファミリー分子Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4)は、CD28より高い結合活性を有しリガンドを競合することでCD28シグナルを阻害し、T細胞に抑制性シグナルを伝達する。

図2 T細胞への共刺激分子

T細胞に対して⊕は増強性、⊖は抑制性に作用する分子



Programmed death-1(PD-1)はリンパ球に発現する抑制性の共刺激シグナル受容体のひとつであり、CTLA-4と同様に活性化リンパ球の過剰な免疫反応を制御する。PD-1のリガンドはprogrammeddeath-1 ligand1 (PD-L1)とPD-L2があるが、PD-L1は上皮系細胞もふくめ広く細胞に発現し、PD-L2に比べより生体の恒常性維持への役割が大きい。PD-1、CTLA-4以外にLymphocyte activation gene 3(LAG-3)、T cell immunoglobulin mucin-3 (TIM-3)、B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA)などの分子も過剰な免疫反応を制御する免疫チェックポイントとして末梢性自己免疫寛容に関与し、その発現を低下あるいは欠損したマウスでは自己免疫疾患や過剰な炎症反応が惹起される (図2右の- (マイナス) 分子群)。

3、液性免疫

免疫は、液性免疫と細胞性免疫の二つに大別でき、液性免疫の主体は血液中に存在する抗体である。腫瘍に発現しているが他の正常な細胞にはない、あるいは、きわめて限られた細胞にしか発現していない抗原は、よい攻撃の目印となる。抗体を作り出すB細胞と無限に増え続ける能力を持った特殊な細胞 (ミエロマ細胞) を融合した細胞 (ハイブリドーマ) から作られたモノクローナル抗体は、今日、様々ながん腫に対し高い有効性を発揮している。

抗体が抗原に結合後に先述したように、補体が活性化する CDC 活性と NK 細胞・マクロファージによる ADCC 活性が惹起され、腫瘍を死滅させる。がんに対する抗体療法として最初に成功したのは抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブである。リツキシマブは B 細胞表面の CD20 抗原に結合し、CDC 活性に加え ADCC 活性を有し B 細胞をアポトーシスへと導く。60 歳以上の高齢者初発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL) 患者において、R-CHOP 療法は CHOP 療法に比べ、高い奏効率を認め、無病生存率、全生存率も有意に改善した。その後、若年者においても有意に全生存率を改善することが明らかにされ、現在ではリツキシマブを併用した R-CHOP 療法が DLBCL の標準的治療法となっている。

抗体単独ではなく、抗体に放射性物質を結合させた放射性同位元素結合抗体、また抗がん剤を結合させた抗腫瘍性化学物質結合抗体が開発されている。前者の一例として、抗 CD20 抗体である ibritumomab

tiutexan にイットリウム 90 を結合させた ⁹⁰Y-ibritumomab tiutexan(ゼヴァリン)は、CD20 陽性の再発低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、又は難治性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、再発マンツル細胞リンパ腫又は難治性マンツル細胞リンパ腫に使用可能である。抗腫瘍性化学物質結合抗体の例として、CD33 は急性骨髄性白血病の細胞上の標的抗原の一つであるが、ゲムツズマブオゾガマイシンは CD33 抗体にカリケアマイシンという抗がん剤を結合させた遺伝子組み換えタイプの抗体医薬である。ゲムツズマブオゾガマイシンは白血病細胞に発現している CD33 に結合したのち細胞内に吸収され細胞傷害活性を発揮する、「ミサイル療法」とも呼ばれる発想から生まれた新薬である。

4、細胞性免疫

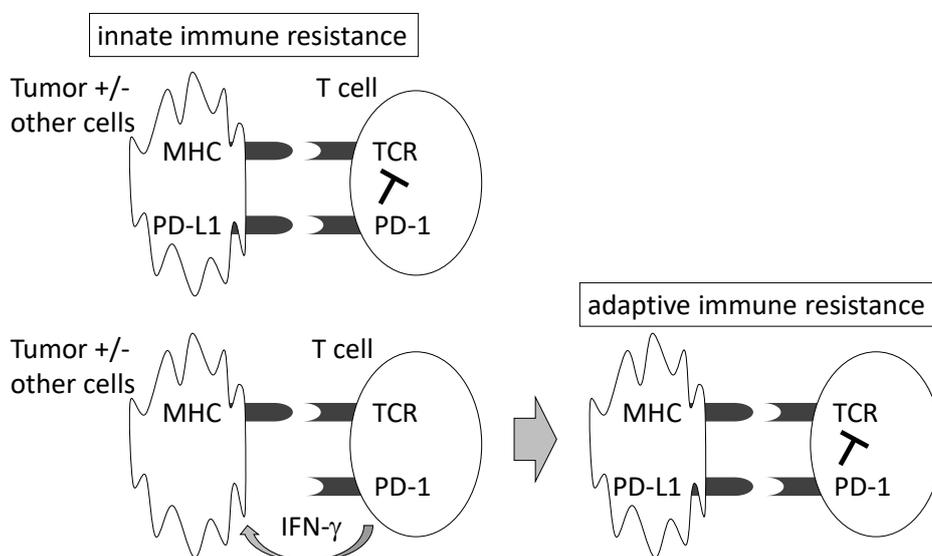
液性免疫に対し、細胞性免疫はリンパ球やマクロファージなどの免疫細胞が主役である。細胞性免疫を惹起する方法として、宿主の免疫反応を刺激する能動免疫療法があり、がんペプチドワクチンおよび DC ワクチンが該当する。がん特異的なペプチドは、正常細胞への副作用が少なく変異抗原や発癌ウイルス由来抗原がある。正常細胞にも発現しているが胎生期や精巣など発現が限られている腫瘍胎児抗原やがん精巣抗原、がんが発生した組織・病変に多く発現する分化抗原、過剰抗原なども用いられる。HLA に結合するペプチドのアミノ酸配列は HLA タイプによって異なり、HLA 拘束性がある。がん特異的ペプチドや腫瘍抗原溶解液をパルスして腫瘍抗原を提示できる DC を患者に投与し、細胞障害性 T 細胞 (CTL) を患者体内に誘導する DC ワクチン療法も試みられている。

近年、in vitro で誘導した CTL を投与する T 細胞輸注療法が注目されている。なかでも CTL の TCR を遺伝子改変した chimeric antigen receptor (CAR) 遺伝子導入 T 細胞療法が優れた効果を発揮している。CD19 を発現している再発・難治性の急性白血病あるいはリンパ腫に対して CD19 を認識できる CD19 CAR T 細胞治療を試み、所定の量を投与できた 19 例に全例で効果を認めた。BiTE (bispecific T cell engager) 抗体は、標的分子と T 細胞に結合し標的分子を発現するがん細胞に T 細胞を誘導し、T 細胞の細胞障害作用によりがん細胞を攻撃する。Blinatumomab は CD3 陽性 T 細胞と CD19 陽性の B 細胞性悪性腫瘍を結合させ、優れた抗腫瘍効果を発揮する。以上のように、T 細胞の抗腫瘍活性を引き出す治療法が進んでいる。

5、腫瘍による免疫寛容の誘導

先述の PD-1-PD-L1 経路は、末梢性自己免疫寛容に関係しているが、2002 年に腫瘍による免疫寛容の誘導に関与することが報告された。がんに対する長い免疫応答の経過中に、腫瘍は生体の恒常性維持のための免疫チェックポイントを「ハイジャック」し免疫監視から逃れていると推定された。実際、さまざまな腫瘍に PD-L1 が発現し腫瘍に浸潤している細胞は PD-1 を発現していることが報告されたが、Nishikori らははじめてホジキンリンパ腫における PD-1 の役割を明らかにした。彼女らは Hodgkin/Reed-Sternberg 細胞に PD-L1 が発現していること、PD-1 陽性 T 細胞が腫瘍に多く浸潤していること、さらに PD-1 リガンド阻害剤により T 細胞からの IFN- γ 産生が増強することを報告した。

図3 腫瘍に発現するPD-L1の獲得形式



PD-L1を獲得する機序には、腫瘍が生来的にPD-L1を発現する場合((図3上 innate immune resistance)と、活性化したT細胞からのIFN- γ などのサイトカインにより腫瘍および周辺の腫瘍微小環境で後天的にPD-L1を発現する(図3下 adaptive immune resistance)場合が想定されている。

抗PD-1抗体の臨床応用は血液悪性疾患への第I相試験を皮切りに、2010年に固形がんに対する第I相試験、2012年には悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎癌に対する臨床試験で画期的な臨床成績が報告された。翌年にはその顕著な効果からFDAより悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎癌に対する画期的治療薬として早期開発薬に指定されている。最近、ホジキンリンパ腫に対する抗PD-1抗体ニボルマブのすばらしい有効性が示された。再発・難治のホジキンリンパ腫23例が登録され、ニボルマブ投与によりCR17%を含む87%が奏功した。15例は自家移植およびブレンツキシマブベドチン治療例を有する再発・難治症例であったが87%が奏功(CR7% 80% PR)した。

現在、多種多様ながん腫に対し、免疫チェックポイント阻害剤の単剤あるいは併用療法が試みられ、良好な成績が報告されている。また、腫瘍による免疫寛容のメカニズムである、骨髄由来免疫抑制細胞(myeloid-derived suppressor cells: MDSC)、制御性T細胞、インドールアミン酸素添加酵素(Indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO)などによる免疫寛容をそれぞれの阻害剤を使うことにより抗腫瘍免疫を高める可能性がある。

6. まとめ

がん細胞はさまざまな方法も用いて宿主からの攻撃を回避している。がんは免疫抑制物質を産生したり、免疫抑制細胞を腫瘍に近づけT細胞を中心とした免疫から逃れている。これらの免疫回避機構が明らかになるにつれ、がんに対する免疫療法も進歩し実用化されている。今後、最大限に効果を引き出す方法と効

果を期待できる疾患、患者群の抽出が求められる。また、免疫応答の惹起は、自己免疫性疾患を含めこれまでの抗がん剤にはない副作用を起こす可能性があり注意が必要である。