

一般社団法人
日本癌治療学会

第 20 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：2022 年 10 月 22 日（土） 8:00 ~ 11:30

会場：第 10 会場（神戸国際会議場 3F 国際会議室）

第 20 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

「信頼と絆に基づくがん医療のこれから」

司会：安部 能成（埼玉医科大学病院 緩和医療科）

森田 智視（京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構）

MS	巻頭言 3
MS-1	癌臨床試験に必要な統計学 7
	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 13
	森田 智視（京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構）	
MS-3	がん患者に対する緩和ケアーホスピスからプライマリーケアまで 17
	安部 能成（埼玉医科大学病院 緩和医療科）	
MS-5	腫瘍性疾患に対する画像診断 25
	中本 裕土（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	消化管癌に対するロボット支援手術の臨床研究と日本の現状	
	～ 胃癌、直腸癌を中心に ～ 31
	小林 道也（高知大学医学部医療学講座 医療管理学分野）	
MS-7	がんに対する免疫療法 39
	前田 嘉信（岡山大学病院）	

MS

卷頭言

司会：安部 能成（埼玉医科大学病院 緩和医療科）

森田 智視（京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構）

第20回メディカルスタッフセミナー「信頼と絆に基づくがん医療のこれから」 巻頭言

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が、「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に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。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)

癌臨床試験に必要な統計学

東京大学大学院 情報学環
大庭 幸治

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わる学問であるため、臨床試験を計画・実施・分析・解釈する際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 以下の患者さんと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つたため、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ることがある。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

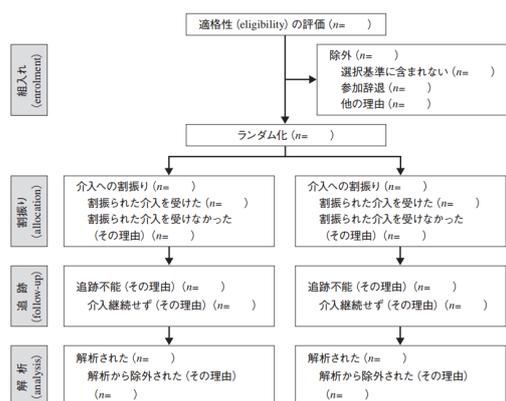
ランダム化比較試験における解析対象集団のゴールドスタンダードは、Intention-To-Treat (ITT) 集団である。ITT の原則とは、ランダム化割付された後の被験者は予定した治療スケジュールを遂行したかどうかにかかわらず、最後まで追跡され、割付けられた群に基づいて解析されることをいう。つまり、たとえ途中でプロトコル違反をしようとも、途中で来院しなくなろうとも、割付けられた後の情報に基づいて、解析対象集団を変えないということになる。最初に述べた検証的試験や、Effectiveness Trial では、必須の考え方となっている。ただし、割り付けられたもののよくよく調べると本当は適格外であった場合（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)

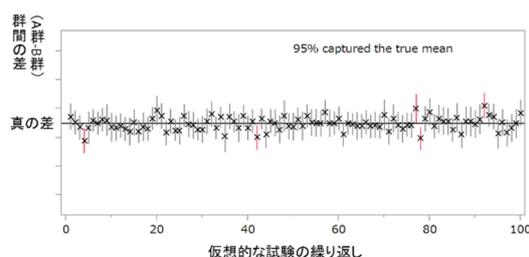


4. 統計的検定と、第I種の過誤確率 (α エラー)、第II種の過誤確率 (β エラー)

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 \neq 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) 帰無仮説が正しいければ、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) はしよ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かかわらず、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

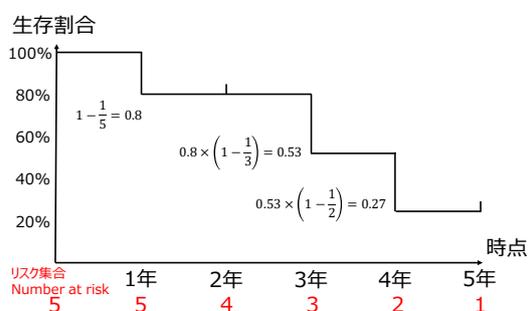
癌臨床試験では、イベントを発症するまでの時間を評価項目とすることが多い。このようなデータを生存時間データ (time-to-event データ) と呼ぶ。生存時間データでは、イベントが発生するまでの時間が評価の対象となる。問題は、追跡期間中にイベントを起こさない被験者も存在し、この場合、その被験者のイベントを起こすまでの時間は、不明であるということである。このイベントを起こさない被験者のことを打ち切り症例、もしくは単純に打ち切り、と呼ぶ。打ち切りは、追跡終了時点だけではなく、追跡途中にも急な転居などの理由で発生する。

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症していない人が 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

(京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構)

Quality control of investigator-initiated clinical trials

京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構

森田智視

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

介入臨床試験を中心に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、リスクベースト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

がん患者に対する緩和ケアーホスピスからプライマリーケアまで

安部 能成

(埼玉医科大学病院 緩和医療科)

セッション名: 第 20 回メディカルスタッフセミナー

セッションテーマ: 信頼と絆に基づくがん医療のこれから

がん患者に対する緩和ケアーホスピスからプライマリーケアまで

埼玉医科大学病院緩和医療科

安部能成

キーワード: がん、ホスピス、緩和ケア、プライマリケア、公衆衛生

はじめに

21 世紀を迎えて四半世紀を過ぎようとする今日、がん医療は、原疾患の治癒を目指す抗がん治療と、がんの治癒には直接的に結びつかないが、がん患者に辛い症状を軽減しようとする緩和医療、緩和ケアに大別されるようになった。ここでは、がん医療の展開という観点から、20 世紀中頃に始まるとされる「近代ホスピス」の起源から説き起こし、国際社会においてはプライマリーケアの一環として理解されようとしている緩和ケアに至る過程について簡潔に振り返り、がん治療に従事される皆さまに基礎的知識を提供したい。

1. がん治療とホスピス

我が国が昭和から平成へと移行した頃（平成元年は 1989 年）という、現在から約 30 年前になるが、がんセンターで行われていた闘病とホスピスでの生活は、水と油の様に言われていた時期があった。それは、忌み嫌われた癌の治癒を目的に行われた治療であり、病院で行われていた外科手術や放射線療法のような局所治療が主体であった。これに対してホスピスでは、そのような抗がん治療への適応や反応がなくなったか、あるいは、抗がん治療を諦めた患者を収容する施設として理解されていた。

この際、がんセンターでは局所治療の適応がなくなった患者への対応策として、**BSC (Best Supportive Care)** という言葉が使われた。「最善の支持的ケア」という意味であろうが、抗がん治療から離脱していく患者に対して残された道、程度の意味である。基本的に、がんセンターは抗がん治療としての闘病を行う場所であり、考えられる手段を尽くして治癒を希望する患者のリクエストに応え、家族の待ち望む生存期間の延長を目指して努力していた。

裏を返せば、抗がん治療の適応でなくなった患者には病院での居場所がなくなった。

「出来る限りの手段は尽くしたのですが、残念です」と告げられた患者や家族は、がんセンターからの「お引き取り」をお願いされた。高度の設備や専門教育を受けた人材を前提とした外科手術や放射線治療を行わないなら、もはや専門病院にいる必要性はない、と考えるのは合理的判断と思われた。次に取るべき選択肢として、帰宅して最後の日を待つか、その日が訪れるまでホスピスという施設で過ごすか、が残されたのである。

21 世紀の今日に至るまで、各種の調査において世界最高水準の医療制度と評価されている英国の **NHS (National Health Service)** は 1948 年に発足したが、当時は世界戦争が終了した直後でもあり、急性期治療とリハビリテーションが中核に据えられていた。大量に発生した傷痍軍人に救命治療と機能回復訓練を実施し、戦後の復興を担う人々に社会復帰への道を開いた。その当時「揺り籠から墓場まで」(**From cradle to grave**: 生涯を通じて) と叫ばれた英国流の福祉国家を実現するためにも重要な制度・政策であった。

ところが、発足当初の **NHS** は戦争からの復興（これもリハビリテーションという）に重点を置いていたので、救命困難患者や機能回復のみられなくなった人、さらに、人生の最終段階を迎えた人のケアには手が回らなかった。そこに登場したのが、病院から「見放された人々」を対象に「最後まで与えられた生を全うする」ホスピスであった。ホスピスでは、抗がん治療は行われず、患者に辛い苦痛 (**Total pain**) への多次元的対応が求められたので、複数の専門職によるチーム医療が展開された。技術的裏付けを持つホスピスで

は、近代的な苦痛緩和のケアが実践された。このように発足当初のホスピスは、病院医療とは対立する位置付けにあった。

2. ホスピスの起源

日本では、1960年代に「ホスピス」が始まったと言われているが、誤りである。中世欧州に起源を持つホスピス (Hospice) は、当時のヨーロッパにおいて巡礼者 (ラテン語: *hospes* / 英語: *host; gest*) に対応したことが起源である。この言葉が19世紀初頭に英語圏に入った際は、修道会などが維持する宿泊所を意味したのである。したがって、医療とも人生の最終段階のケアとも関係はなかった。

アイルランドのカトリックでは、メアリー・エイケンヘッド (1787-1858) が修道院の外に出て活動するアイルランド慈善修道女会を設立し、1834年にはダブリンで貧困者のための病院事業に着手した。この病院には、治癒を期待できず、身寄りもない女性を収容するための病棟が設けられたが、その後、男性患者も受け入れるようになって1879年に聖母ホスピス (Our Lady's Hospice) と改称したのが医療的ホスピスの嚆矢である。

イングランドにおける「ホスピス」誕生の90年近く前に、既に治癒の期待できない患者を収容するホスピスがアイルランドに生まれていた。その際、ホスピスでケアにあたるシスターたちは、先行するフランスのホスピスで教育を受けてきたことから、さらにヨーロッパ大陸にまでホスピスの起源を探ることが可能であるが、紙幅の関係でホスピス起源の遡行はここまで止める。

アイルランド慈善修道女会は、当時の開拓地であったオーストラリアに注目し、そこで差別されている女性たちのためにアイルランドからシスターを派遣し、1890年に聖心ホスピス (Sacred Heart Hospice) を設立した。さらに1905年には、アイルランド移民の多かった東ロンドンにセント・ジョセフス・ホスピス (St Joseph's Hospice) を開設した。この様に、ホスピスの起源には、満足に医療を受けられなかった貧困者や被差別者に対する人権問題を孕んでいた点について、我が国ではほとんど知られていない。僅かに、岡村昭彦 (1929-1985) の指摘が見られるだけである。

東ロンドンのセント・ジョセフス・ホスピスは、20世紀後半の「近代ホスピス」の誕生に大きな役割を果たしている。人口に膾炙されている「近代ホスピスの母」シシリー・ソンドースが医師資格を得た直後、自身のホスピスを設立する前に赴任したのは、他ならぬセント・ジョセフス・ホスピスだった。ここでホスピスの実践について経験を積んでいたのである。このように、人生の最終段階にある人を収容するホスピスは、既に20世紀初頭のロンドンに存在していたことが分かる。

実は19世紀末の段階でも、ロンドンのターミナル・ケア施設としては、フリーデンハイム (1885年)、ホステル・オブ・ゴッド (1891年)、セント・ルークス・ハウス (1893年) などがあったが、いずれにもホスピス (Hospice) の名は見られない。

見てきたように、シシリー・ソンドースがセント・クリストファーズ・ホスピスを設立する前段階で教育・研修を行った場所が複数あった。そこでの実践を踏まえて「ホスピス」を1967年に開設したのであるから、ここが「ホスピスの始まり」とするのは、19世紀初頭からの経緯を無視している点で無理がある。

3. 近代ホスピスとホスピスケア

シシリー・ソンドースが自身のホスピスの設立までには、医師となってから10年の歳月を要した。けれども、それ以前から臨床経験を重ねていたのである。第二次世界大戦中、オクスフォード大学を中退してナイチンゲール看護学校に学び、戦時下のロンドンで看護師として実践に従事した。重度の腰痛の為に看護師を断念することになり、戦後は母校に戻ってアルモナー (医療ソーシャルワーカー) となり、臨床活動を行った。その際、

ポーランドから移住してきた末期がんの男性患者への対応も行った。そこで託された寄付金が、後に開設したホスピスの窓となったことは有名である。

苦痛に苛まれる末期がん患者への対応に限界を感じた際、相談を持ちかけた医師から勧められ、職場に近接した医学校へ進学した。既に 30 歳を過ぎていたが、無事に卒業して医師資格を得た。医学生の間から、ボランティアとしてターミナル・ケア施設での活動に参加していた。その際、セント・ルークス・ハウスでオピオイドの経口投与や定時投与方法などを学んでいたと思われる。

医師として勤務したセント・ジョセフス・ホスピスでは、重要な発見があった。それは、次のような言葉を聞き取ったことに端を発する。ある女性患者との対話で「背中の痛みから始まったんだけど、今は体全体の調子が悪いみたい。初めのうちは、無理だと分かっていたけど薬や注射をして欲しかった。まるで世界中が自分の敵になって、誰も自分のことを分かってくれないみたい。夫も息子も良くしてくれるけど、仕事に出られなくなるし、お金も無くなる。それでも、また素晴らしい感じが戻ってきた。」

この発言から苦痛 (Pain) の持つ広がり把握した。つまり、背中から始まった身体全体に及ぶ苦痛。孤立感や孤独という心理的苦痛。家族や家計の問題を心配する社会的苦痛。生きる意味や守られていることに関するスピリチュアル・ペインである。この様に、末期がん患者の抱える苦痛とは、身体的のみならず、心理的、社会的、スピリチュアルな要素を併せ持つ多面的なものであることからトータル・ペイン (Total Pain) という概念に思い至る。これが、その後のホスピスケアの特徴となる、複数の専門職によるチーム医療が必須となる道を開いた。

シシリー・ソンドースは、看護師、医療ソーシャルワーカー、医師として臨床活動の経験があり、ホスピス創設時には既に自らが複数の専門資格を有するマルチタレントであった。けれども、ソンドースの貢献は、末期がん患者の抱える苦痛が多次元にわたる性質を持つことを臨床現場で発見し、記録を蓄積して、その対応策を研究した点にある。

このように、まず臨床活動に取り組む。そこでの発見を踏まえて研究する。そして、研究の裏付けを持つホスピスケアの知識と技術を多くの人々に教育する。このような臨床・研究・教育という 3 本柱により外部に開かれた組織的活動を展開したことが、それ以前のホスピスとは異なる点であり、自身のホスピスを旧来のものと区別して革新性を持つ近代ホスピス (modern hospice) と称した所以である。

4. ホスピスと緩和ケア病棟

1967 年、南ロンドンにセント・クリストファーズ・ホスピスが発足した際、NHS の病院としてではなく、完全に独立した建物として発足したのは、NHS による病院、換言すれば癌治療の場とは異なる組織体であることを端的に示すためであった。すなわち、急性期治療とリハビリテーションを中核に据える形で NHS が発足したので、致命的疾患であり、中・高年に多かったがん患者は、病院での対応がなかった。治癒を目指した抗がん治療に臨んだが、治療への反応が乏しくなり、ターミナルケアの範疇と判断されると病院での居場所がなくなり、「見放される」形となった。

病院が見放した終末期患者をホスピスは見放さない。その日が訪れるまで、与えられた生を全うするべく手助けするコミュニティとしてホスピスは出発した。抗がん治療中心の病棟のベットを空けるためや単に死を待つ場所としてではない。少なくとも発足当初のホスピスは、伝統的がん治療に対抗する意識を持っていた。その端的な表現が NHS の外部で、資金的にも独立して活動することであった。当時は寄付金による慈善病院を運営する英国の伝統が、ホスピスの活動を支援していた。

1974 年、アメリカ合衆国で初めてのホスピスが、独立した建物としてコネチカット州に設立された。その翌年には、カナダで初めてのホスピスがロイヤル・ビクトリア病院の

敷地内に病棟として開設されることになった。その際、フランス語圏におけるホスピス（**Hospice**）という言葉が「貧困者の収容施設」を意味することから、その名称の使用を回避し、**Palliative Care Unit**（緩和ケア病棟）という名称を用いることになった。

開設者のバルフォア・マウントは、事前にシシリー・ソンドースの承諾を得ていたが、ホスピスの名称変更には反対する意見もあった。確かに **Palliative** という言葉は、これ以前にも「症状の軽減」という意味合いで用いられたことはあった。ところがカナダでは、がん治療の場である病院内で「原疾患の治癒を目指さずに症状緩和を中心としたケアを末期がん患者に行う」ことを意味した。すなわち、当時の英国では対立する位置にあった抗がん治療と症状緩和が、同じ敷地内で行われるようになった点で、がん治療の一環として緩和ケアが位置付けられる端緒を開くものとなった。

WHOは緩和ケアの定義を2度公表している。初めの1990年の定義では、抗がん治療に反応の見られなくなった患者と定義していたので、緩和ケアの対象はがん患者であった。これに対して2002年に発表された第二の定義では、がん（**Cancer**）という文言は見られなくなり、「生命を脅かされる疾患（**life-threatening illness**）に関連する問題に直面している患者やその家族」と説明された。緩和ケアの対象は、がんという疾患に専用ではなく、患者のみならず家族も対象に含まれることになった。緩和ケアに遺族ケアが加えられたのは、この2002年の定義を受けての対応といえることができる。

5. 地域緩和ケアチーム

セント・クリストファーズ・ホスピスでは草創期から在宅でのホスピスを開始している。これは、ホスピスに入った末期がん患者の症状緩和が成功し、病状の安定を得た場合、少なからぬ数の患者や家族の希望が自宅復帰、つまり、最後まで在宅で生活することにあると分かったため、それに応えるためであった。

ホスピスにおけるケアでは、オピオイドの経口投与方法など、施設でも在宅でも有効性が損なわれなかった。つまり、ホスピスでケアを担当していたスタッフが、患者の自宅を訪問する形で同様のケアを展開できた。次節で述べるように、ホスピスに入所する患者の苦痛（**Total Pain**）は多面的であることが知られていたため、地域に出ていくホスピスケアの担当者も複数の専門職で構成されるチームを組んだ。看護師、緩和的リハビリテーションを行う理学療法士や作業療法士、ソーシャルワーカー、チャプレンなどが患者の自宅を訪問し、各々の立場から患者や家族に対応したのである。

この段階になると、ホスピスは建物を意味するのではなく、末期がん患者に対する症状緩和を中心としたケアのプログラムを意味することが明瞭となった。この観点に立てば、ホスピスとは「最後まで与えられた生を全うする」という考え方であり、そのような考え方に基づく「ムーヴメント（社会運動）」であった。

1960年代からシシリー・ソンドースが訪問していた合衆国では、1974年に独立型のホスピスが建設されたが、その後も施設ホスピスは十分に展開しなかった。21世紀の今日でも独立したホスピスは少なく、高齢者の医療制度であるメディケア（**Medicare**）に支えられた在宅ホスピスによるケア・プログラムの一環として、看護師を中心に機能している。

これまでの治癒を目指す医療が、患者の抱えている困りごと（主訴）の解決に努力してきたのに対し、原疾患の治癒を期待できない緩和ケアでは、患者や家族の希望をできる限り実現することを試みた。この希望と現実のギャップが縮まったときに **QOL** が改善することも分かってきた。そうならば、患者や家族の希望する療養環境が自宅である場合、在宅ケアは、その希望を実現することに他ならず、**QOL** 改善に直結する。

このように、末期がん患者に対する **QOL** 改善の試みは、施設のみならず在宅での展開が図られている。在宅患者が症状憎悪をきたした際、施設で症状緩和を行い、その後、在

宅生活に復帰する事例、あるいは、介護者の疲労が限度を超えた場合、患者の一時的な施設入所により、介護力を回復させるために施設を利用することもある。

英国はプライマリケアの先進地として知られているが、地域を支えている GP

(General Practitioner : 一般診療医) は、がん専門病院やホスピスなどの施設から地域に戻った患者の診療にあたることになる。自分の担当している地域で、治癒を期待できない患者が自宅に戻った場合、在宅での緩和ケアを行うことになる。したがって、GP にとっても緩和ケアは必須の知識・技術とならざるを得ない。これは緩和ケアの新たな展開局面である。

6. 緩和ケアの発展

見てきたように、緩和ケアはホスピスに起源がある。1948年に発足した NHS に対抗する形で 20 年後に設立された近代ホスピスは、末期がん患者の症状緩和に関する知識と技術を持っていた。さらに、緩和ケアへと展開することで抗がん治療の牙城であるがん専門病院との対立関係を弱め、患者の希望を実現する形で、施設から地域へと展開した。ここでプライマリケアとの出会いがあり、緩和ケアは新たな展開を迎えた。

さらに WHO による緩和ケアの定義の、1990 年と 2002 年の変化にも端的に表れているように、がん専用のケアから生命を脅かされる疾患へと医学的に拡大し、患者本人のみならず家族をも対象に含まれることとなった。

末期がん患者は、その苦痛が多面的であり、Total Pain として理解されていたが、症状緩和の拡大により呼吸困難、消化器症状、泌尿器症状といった身体的問題にとどまらず、孤立感・不安・抑うつ・せん妄などの精神・心理的問題、家族関係や家計、孤独などの社会的問題、さらに、自分の存在意義や生きる意味の喪失、宗教的・哲学的次元での悩みなどのスピリチュアル問題に至るまで、その幅を広げている。

ところが、このような症状軽減を基盤とした緩和ケアの発展を支えたがん (Cancer) は、関係者の努力が結実して治癒率が高まっている。最新の我が国のデータでは、5 年生存率は 60% を越えて「がんの慢性疾患化」が言われるようになった。他方、がんは日本国民の男性は二人に一人、女性は三人に一人が罹患し、男性は三人に一人、女性は四人に一人が死亡する、という「国民病」の様相を呈している。日本人の死因統計によれば、1981 年以降、今日に至るまで 40 年以上に渡り第一位を維持している。

21 世紀の我が国は高齢社会となり、加齢のメカニズムと類似していることから発生率を高めているがんの広がりや止まるところを知らない。このように多数の人々の関係する医療的問題は、公衆衛生課題として取り上げられてきた。すなわち、がんを罹患し難くする第一次予防、がんの早期発見・早期対処・適切な治療と合併症対策の第二次予防、がん治療後の社会復帰を目指すリハビリテーションや再発を防ぐ第三次予防、が言われるようになってきた。しかしながら、がんと公衆衛生の関係性は希薄なようである。

我が国のホスピス第 1 号は 1980 年設立の浜松・聖隷ホスピスであり、緩和ケア病棟に医療保険点数の裏付けができたのも 1990 年で、WHO の定義が出されたのと同時であり、国際的動向から見て遅いとは言えない。その後も緩和ケア病棟は増加の一途を辿り、415 棟 (2018 年) を数えるまでになっている。医師・看護師をはじめとする職員向けの教育・研修もあり、学術活動も行われている。

緩和ケアを主導してきた WHO の 2018 年の文書、Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers によれば、緩和ケアはプライマリケアの一環として明瞭に位置付けられ、生涯を通して提供されなければならない公衆衛生課題であると指摘されている。これを踏まえて、日本国内においても、緩和ケアの一層の発展を検討していかなければならない段階に到達している。

おわりに

緩和ケアの起源となったホスピスはアイルランドで設立されたが、人権問題に始まり、末期がん患者が与えられた生を全うするための試みという社会運動を経て、近代ホスピスの成立に至った。その後、緩和ケアと名称を変更したこともあり、抗がん治療との確執は薄まった。その結果、がん治療は治癒治療と症状緩和治療の2本柱に展開した。さらに、緩和ケアは、がん専用ではなく致死性疾患に共通の知識・技術となり、その広がりはいま緩和ケアの一環と位置付けられ、今や公衆衛生の課題でもある。ここでは英国を中心に約150年間の緩和ケアの経過について、がん治療との関連性の観点から振り返った。

文献

- 1) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 1st ed, Oxford University Press, 1993.
- 2) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd ed, Oxford University Press, 1996.
- 3) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd ed, Oxford University Press, 2003.
- 4) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2011.
- 5) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 5th ed, Oxford University Press, 2015.
- 6) Oxford Textbook of Palliative Medicine, 6th ed, Oxford University Press, 2022.
- 7) David Clark, To Comfort Always, Oxford University Press, 2016.
- 8) David Clark, Cicely Saunders, Oxford University Press, 2018.
- 9) Shirley du Boulay, Marianne Rankin, Cicely Saunders, SPCK, 2007.
- 10) 岡村昭彦、定本 ホスピスへの遠い道、春秋社、1999.

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、様々な生体情報が低い侵襲の元に可視化され、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)

CTが登場して今年で半世紀となる。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線の吸収値の情報に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)。

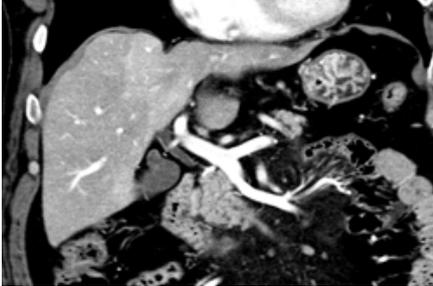


図2. 造影 CT による上腹部の描出。導入当初は体軸に垂直な断面が得られていたが、現在は任意の方向の断面を再構築できる。

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することで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・プリモビスト®)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)。

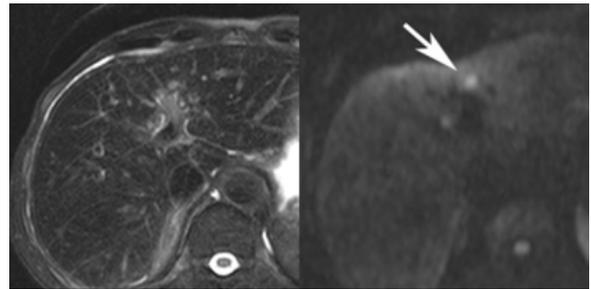


図3. MRI の T2 強調画像(左)と拡散強調画像(右)の同一断面。T2 強調画像では詳細な情報が得られるが、肝転移(→)の同定には拡散強調画像がわかりやすい。

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 室専用のもを用いる必要がある(2021 年秋には死亡事故も報告されている)。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。現在臨床現場でもっとも施行されている核医学検査は“FDG-PET”、すなわち、ポジトロン核種のフッ素-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陽電子放出断層撮像法 (PET) 検査であろう。これは多くの腫瘍細胞における糖代謝の亢進を利用して病巣を陽性描画するものである。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、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。

一方で、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。

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、最近の傾向として CT や MR と複合した PET/CT、PET/MR、SPECT/CT 装置が普及し、CT や MRI などの形態画像と核医学画像との精度の高い融合画像が得られるようになってきている。

悪性腫瘍に対する保険診療としての PET 検査は、本邦では現状 FDG が利用されているが、今後は神経内分泌腫瘍や前立腺癌に対してもそれぞれの PET 製剤が登場し、利用されていく可能性がある。

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。現在人工知能 (AI, artificial intelligence) が様々な分野で進み、画像診断の世界も例外ではない。現時点で AI が人間の読影を置換できるには至っていないが、病変の抽出や鑑別などの AI の長所に人間の長所を組み合わせ、画像診断は質的および量的に発展していくものと期待される。

MS-6

消化管癌に対するロボット支援手術の臨床研究と日本の現状

～胃癌、直腸癌を中心に～

小林 道也

(高知大学医学部医療学講座 医療管理学分野)

消化管癌に対するロボット支援手術の臨床研究と日本の現状

～ 胃癌、直腸癌を中心に ～

小林道也¹⁾、岡本健¹⁾、並川努²⁾

1) 高知大学医学部医療学講座医療管理学分野

2) 高知大学医学部外科学講座

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月に前立腺癌に対する加算が保険で認められて以降、本邦で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台であったが、2015年3月30日に最新モデル（da Vinci Xi サージカルシステム™）が薬事承認、発売され、2018年3月の時点でも300台を超えるダビンチが本邦で導入されていた。現在では複数台の導入を検討している施設も増えている。

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が必要である。また、施設の倫理委員会などで手術の承認を得る必要があり、そののちに我々の施設では「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。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る、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¹⁾。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 の術式が保険適応となった。2020 年 4 月には 7 術式が、さらに 2022 年 4 月には表 2 の 8 術式が追加となった。さらに胃癌についてはロボット支援手術に対して通常の腹腔鏡手術より高い保険点数が認められた。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、症例数は年々増加してきている。

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、2020 年には推定 47000 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 hinotori™ が厚生労働省により製造販売承認され、現在泌尿器科領域の 7 術式に対して保険収載されており、さらに多くの術式の保険収載が期待されている(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癌、直腸癌領域の臨床研究論文とその後に発表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 である藤田医科大学での後方視的研究では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²⁾。

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³⁾。

また、Nakauchi ら⁴⁾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、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 RFS も有意差を認めなかった。

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¹⁾。

Liao ら⁵⁾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報告している。

また、Hikage ら⁶⁾はロボット支援手術 835 例と腹腔鏡手術 345 例のうち propensity score matching により両群 342 例ずつの短期・長期成績を検討し、ロボット支援手術群で手術時間が長く、術後 1 日目のドレーンのアミラーゼ値が低く、腹腔内感染の合併症が低いことが示した。しかし、全生存期間、無再発生存期間ともに両群で有意差がなかった。

Liu ら⁷⁾はロボット手術の手術時間が腹腔鏡手術と比べて長い要因を検討している。手術のステップごとの検討では両群に有意差はなく、ロボットのセットアップや鉗子交換などで時間を要しているという結果であった。

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癌 16 文献のメタアナリシス⁹⁾では大腸癌、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が、手術時間については大腸手術で長いが直腸癌では有意差がなかった。

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¹⁰⁾。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 の高い開腹移行率 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。

Yamaguchi ら¹¹⁾はロボット支援手術の 5 年 RFS を後方視的に検討し、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¹²⁾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。

一方、Chen ら¹³⁾は直腸癌に対する TME を伴う切除術においてロボット手術、腹腔鏡手術、開腹手術の 3 つの手術方法によって腫瘍学的差があるかどうかを検討し、OS、DFS ともにロボット手術が良好である結果を示している。

また、Crippa ら¹⁴⁾はロボット支援手術 317 例と腹腔鏡手術 283 例の retrospective study で術後合併症の検討をし、術後合併症全体はロボット支援群で少なく、ロボット手術が合併症を防ぐ唯一の因子であった。

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。条件は付いているものの、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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Liao G, Zhao Z, Khan M, et al.: Comparative analysis of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in

- terms 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.
- 6) Hikage M, Fujiya K, Kamiya S, et al. Robotic gastrectomy compared with laparoscopic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer patients: A propensity score-matched analysis. *World J Surg*, 45:1483-1494, 2021
 - 7) Liu H, Kinoshita T, Tonouchi A, et al. What are the reasons for a longer operation time in robotic gastrectomy than in laparoscopic gastrectomy for stomach cancer? *Surg Endosc*, 33:192-198, 2019
 - 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) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Chen Y-T, Huang C-W, Ma C-J, et al. An observational study of pathological outcomes of various surgical methods in total mesorectal excision for rectal cancer: a single center analysis. *BMC surgery*, (2020) 20:23 doi:10.1186/s12893-020-0687-1
 - 14) Crippa J, Grass F, Dozois EJ, et al. Robotic surgery for rectal cancer provides advantageous outcomes over laparoscopic approach. Result from a large retrospective cohort. *Ann Surg* 274: 1218-1222, 2020

図1 日本のロボット手術数の推移



©2021 Intuitive Surgical, Inc.

Da Vinciの業績 | 手術支援ロボット | 日本ロボット外科学会 (J-robot.or.jp) より改題



表1 2018年4月から新たに保険適応となった術式
施設基準などあり

1. 胸腔鏡下縦隔悪性腫瘍手術
2. 胸腔鏡下良性縦隔腫瘍手術
3. 胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術 (肺葉切除又は1肺葉を超えるもの)
4. 胸腔鏡下食道悪性腫瘍手術
5. 胸腔鏡下弁形成術
6. 胸腔鏡下胃切除術
7. 胸腔鏡下噴門側胃切除術
8. 胸腔鏡下胃全摘術
9. 胸腔鏡下直腸切除・切断術
10. 胸腔鏡下膀胱悪性腫瘍手術
11. 胸腔鏡下子宮悪性腫瘍手術 (子宮体がんに限る)
12. 胸腔鏡下腔式子宮全摘術

表2 2022年4月から新たに保険適応となった術式

1. 鏡視下咽頭悪性腫瘍手術 (軟口蓋悪性腫瘍手術を含む。)
2. 鏡視下喉頭悪性腫瘍手術
3. 腹腔鏡下総胆管拡張症手術
4. 腹腔鏡下肝切除術
5. 腹腔鏡下結腸悪性腫瘍切除術
6. 腹腔鏡下副腎摘出術
7. 腹腔鏡下副腎髓質腫瘍摘出術 (褐色細胞腫)
8. 腹腔鏡下腎 (尿管) 悪性腫瘍手術

MS-7

がんに対する免疫療法

前田 嘉信

(岡山大学病院)

メディカルスタッフのためのセミナー

「がんに対する免疫療法」

Immunotherapy for cancer

岡山大学病院 血液・腫瘍内科 前田 嘉信

Yoshinobu Maeda, MD.,PhD.

Department of Hematology and Oncology, Okayama University Graduate School of
Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

連絡先

岡山市北区鹿田町 2-5-1

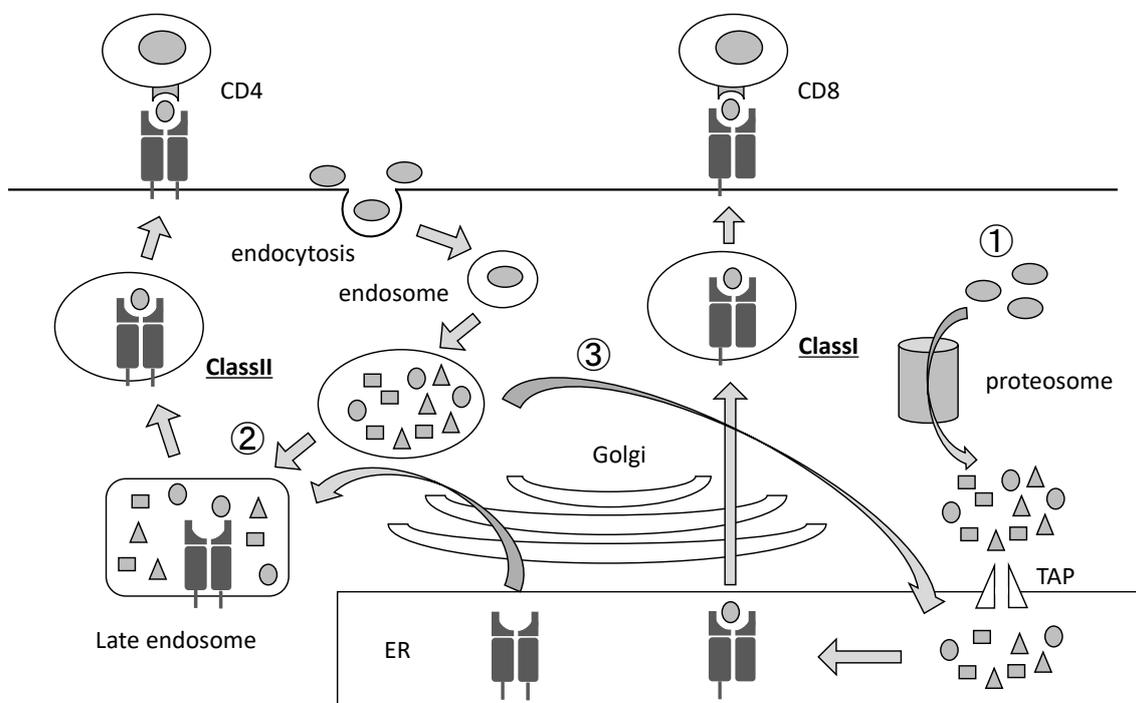
TEL 086-235-7227

Fax 086-232-8226

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。がんの特異的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。

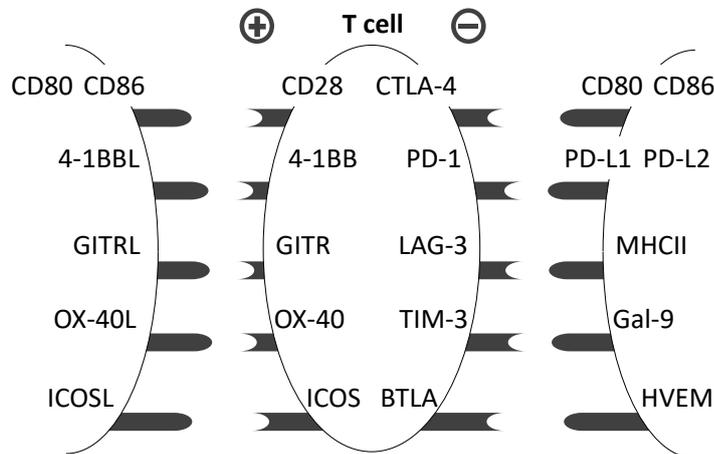
2、B細胞：T細胞からの刺激を受け抗原に応じた抗体を産生し、抗原を攻撃する。抗体の抗腫瘍効果は、直接の細胞傷害活性、補体が活性化し病原体や腫瘍を死滅させるCDC（Complement-Dependent Cytotoxicity：補体依存性細胞傷害）活性、抗体が目印になることで次に述べるNK細胞・マクロファージによるADCC（Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity：抗体依存性細胞傷害）活性の3種類の作用による。

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(ミエローマ細胞)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療法にくらべ、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、再発マントル細胞リンパ腫又は難治性マント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

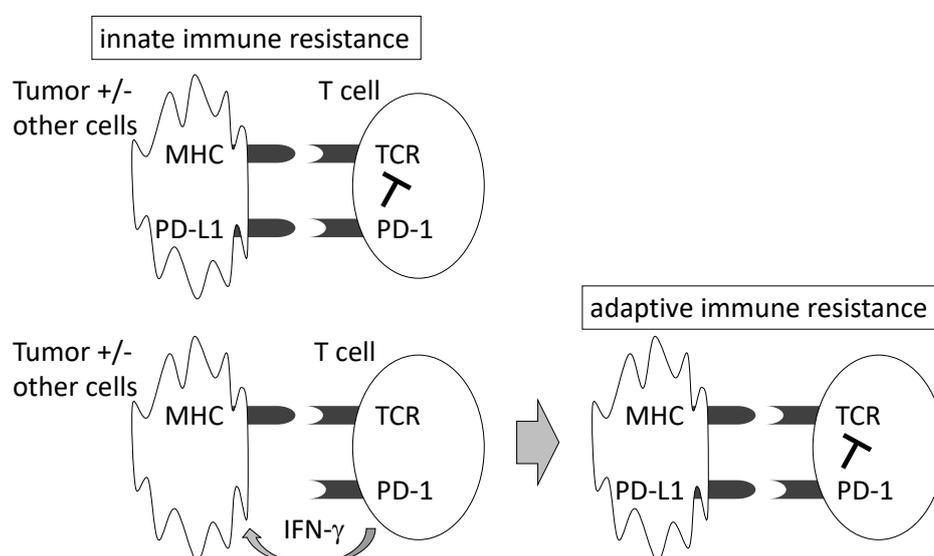
液性免疫に対し、細胞性免疫はリンパ球やマクロファージなどの免疫細胞が主役である。細胞性免疫を惹起する方法として、宿主の免疫反応を刺激する能動免疫療法があり、がんペプチドワクチンおよび DC ワクチンが該当する。がん特異的なペプチドは、正常細胞への副作用が少なく変異抗原や発癌ウイルス由来抗原がある。正常細胞にも発現しているが胎生期や精巣など発現が限られている腫瘍胎児抗原やがん精巣抗原、がんが発生した組織・病変に多く発現する分化抗原、過剰抗原なども用いられる。HLA に結合するペプチドのアミノ酸配列は HLA タイプによって異なり、HLA 拘束性がある。がん特異的ペプチドや腫瘍抗原溶解液をパルスし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