

第 142 回山口県医師会生涯研修セミナー

平成 28 年度第 3 回日本医師会生涯教育講座

と き 平成 28 年 11 月 6 日 (日) 10:00 ~ 15:00

ところ 山口県総合保健会館 2 階 第一研修室

特別講演 1

「PET で心臓を診る」

山口大学大学院医学系研究科保健学専攻病態検査学講座教授 **山本 健**

〔印象記：防 府 藤 井 崇 史 〕



循環器領域における PET を用いた診断法は、2002 年より F-18-FDG PET による心筋梗塞後の心筋バイアビリティ診断において初めて保険適応が認められた。今では心筋バイアビリティ診断における FDG-PET の有用性は確立されており、ゴールドスタンダードとなっている。また、¹³N-アンモニアを用いた心筋血流定量評価により求められる心筋血流予備能は、虚血性心疾患における心筋虚血診断において重要な指標である。さらに、心筋代謝と血流を組み合わせることで血流代謝のミスマッチを検出することにより、予後評価や血行再建術の適応の決定に有用な情報となっている。本講演では① NH₃-PET で心筋虚血を診る、② NH₃-PET で診る心機能、③ 大動脈狭窄症と FDG-PET、④ 右心不全と FDG-PET という 4 つのテーマで心臓疾患に対する PET の有用性について述べられた。

1. PET の原理

PET は、陽電子 (ポジトロン) を放出する放射性同位元素で標識した放射性薬剤を放射線源としている。陽電子は近くの電子と結合して消滅するが、消滅時に透過力の強いガンマ線を 180 度対向方向に放出する。この一対の放射線を人体周囲に並べた検出器で同時に計測することで、放射線源の方向と位置を特定し、放射線源の体内集積度

を三次元的に再構成する。今のところ、PET 検査の保険適応になっている疾患は「検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない悪性腫瘍」、「難治性部分てんかんて外科手術が必要とされる患者」、「虚血性心疾患による心不全で、通常的心筋シンチグラフィでは判定困難な心筋組織のバイアビリティの診断が必要とされる患者」が対象となっている。

2. アンモニア PET で心筋虚血を診る

¹³N-アンモニアによる PET 血流イメージングは 2012 年 4 月に国内で保険適用になった。本検査法は心筋血流を定量的に測定する方法として 20 年以上前より確立しており、これまで虚血性心疾患を中心にその病態や治療効果などの評価が行われ、多くの成果が報告されている。本法の利点は、① ¹³N-アンモニアの心筋集積が高い血流依存性を有し、定量的に優れていること、② SPECT に比べ時間・空間分解能が高く、視覚的評価、心機能解析の精度が向上すること、③ 短半減期核種 (約 10 分) のため、高い投与量で短時間収集が可能であることである。安静・負荷プロトコルを連続して施行しても、総検査時間は約 70 分間であり、SPECT 検査 (4 時間) より短時間で施行できる。一方、欠点としては、① サイクロトロンによる 1 日の生成量が限定さ

れるため、検査件数が限られることと、②短半減期核種のため準備を含め検査手技が煩雑で、負荷検査で定量する際は多くのスタッフによる分業が必要となることである。しかし、心筋シンチの SPECT による心筋血流画像は相対的画像であるのに対し、PET は血流の定量が可能であるため、高感度検出器、精度の高い吸収・散乱補正により、Image quality が高く、アーチファクトが少ない画像が得られる。アデノシン負荷・安静時イメージングを行うことで負荷、安静の局所心筋血流量 (MBF) の測定、負荷/安静血流比 = 心筋血流予備能 (MFR) を算出することができる。一方、近年、心臓カテーテル検査による冠動脈狭窄度の機能的指標として灌流圧比 (FFR: fractional flow reserve) が広く用いられるようになった。FFR はアデノシンや ATP 負荷を行い計測され、最大血流充血反応時の狭窄血管前後の灌流圧比を求めている。この指標を MFR と比較してみると、FFR は最大充血時灌流比と同義であり、相対的 MFR に相当する指標となる。FFR は、PET から求められる負荷時の狭窄領域と正常領域の MBF 比に相当し、単純に負荷 PET 画像上の % uptake に近似される。さらに質の高いアンモニア PET 画像の利点を生かし、冠動脈 CT との融合画像により精度の高い冠動脈の狭窄部診断が可能である。心筋血流 PET は多枝病変の検出にも有用とされている。その評価は安静時、負荷時の取り込みの視覚判定のみならず、心筋血流量を定量化することにより、心筋血流予備を算出することで正確な診断が可能である。冠動脈造影検査を基準とした場合、その感度、特異度とも 90% を超える高い精度を誇っている。また、側副血行路を認める領域においては、盗血現象の評価も可能である。

3. PET で診る心機能

心電図同期法を用い、心筋血流と心機能の情報を得ることもできる。心電図の R 波から R-R 間隔を 8 ~ 16 分割したタイミングでデータを収集する。新しい装置では、空間分解能補正により 32 分割も可能となった。心電図を同期し撮像することで、駆出など心臓のポンプの機能を評価することができる。代表的指標としては、収縮末期

容積 (ESV: End-Systolic Volume(ml))、拡張末期容積 (EDV: End-Diastolic Volume(ml))、1 回拍出量 (SV: Stroke Volume(ml))、駆出率 (EF: Ejection Fraction(%)) また、R-R の時相での容積が算出できるので、左室の壁運動、壁厚増加率の評価なども可能である。さらに細かな指標としては、収縮機能や拡張機能を表わす指標も算出できる。QGS (Quantitative Gated SPECT) 解析は Cedars-Sinai Medical Center の Germano により開発されたソフトウェアの名称である。QGS ソフトウェアが開発されたことで、簡便かつ短時間でデータ処理 (完全自動処理) ができるため、詳細な心機能解析が可能となった。心筋局所壁運動や壁厚の評価ができ、ESV、EDV、駆出率の指標も同時に得ることもできる。また、すべてのカウントデータがそのカウントが得られた時刻と紐づけられる List mode を用いると、心拍数に応じた心機能の評価も可能である。左室収縮末期容積では左室造影で求めた容積と $r=0.887$ の相関があり、左室駆出率でも $r=0.861$ とそれぞれ高い相関関係がある。

4. 大動脈弁狭窄症と FDG-PET

FDG-PET の取り込みが大動脈の炎症の程度と局在を反映することから診断や治療の効果判定に有用であるとの報告がある。血管炎においても炎症の活動性が強い場合には、病変部に FDG が集積し高信号を呈するとも言われている。大動脈弁狭窄症では大動脈弁への FDG の集積が見られていることから、大動脈弁狭窄症の狭窄の程度と関連をみたところ、大動脈弁狭窄症が重症であるほど FDG が大動脈弁に集積することがわかった。大動脈置換術後にも人工弁周囲には FDG が集積し、持続的に強い炎症所見があることも確認されている。

5. 右心不全と FDG-PET

特発性肺高血圧症患者に FDG-PET を施行すると右室、肺動脈への FDG の取り込みの増加がみられる。特に右室壁への取り込みがみられることから、右室機能の分析も可能であり、特発性肺高血圧症の重症度、活動性などの多くの解析が可能である。

以上、心臓疾患への PET 検査の応用について概説された。これまで PET は悪性腫瘍を対象にしたものが中心になっていたが、山本教授のご講演では心臓疾患の重症度評価や治療法選択の大きなツールになる可能性が示唆された。13N-アンモニア PET は心筋集積が高い血流依存性を有し、定量性に優れることから PET の心臓への応用が飛躍的に進歩している。これまでの SPECT に比

べて時間・空間分解能が高く、視覚的評価、心機能解析の精度も向上している。しかし、短半減期核種（約 10 分）のため、高い投与量で短時間収集を行うためにはその施設にサイクロトロン設備が必須となることから、症例を選んで施行される検査とも言える。

特別講演 2

「DIC の最近の動向について」

山口大学大学院医学系研究科 救急・総合医療医学講座教授 鶴田 良介

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



以前の DIC（播種性血管内凝固症候群）の概念、最近の DIC の概念、最後に DIC の治療の話をする。以前の DIC の概念は何らかの原因により、全身の血管内で血液凝固機序が活性化され、全身の細小血管内で血栓が多発するために血小板や凝固因子が消費されて低下するという概念であり、瀑布型モデル（カスケードモデル）で二つの凝固機序があった。血液を試験管内に入れると凝固を生じるが、肺や脳から抽出した組織因子（組織トロンボプラスチン）を加えると、凝固ははるかに速くなる。そこで、試験管壁（異物面）に血液が接触することによって生じる内因系凝固機序と、組織因子 tissue factor が加わった時に生じる外因系凝固機序の二つの凝固機序があると推定される。外因系機序は第Ⅶ因子から始まり、組織因子が関与し、第Ⅹ因子を活性化して、トロンビン、フィブリンと進むが、これを測定するのが PT（プロトロンビンタイム）。内因系凝固機序は第ⅩⅡ因子、ハーゲマン因子から始まり、異物面との接触で活性化され、カスケードが進み最終的にはトロンビン、フィブリンと進む。これを測定するのが APTT・活性化部分トロンボプラスチン時間。内因系機序は、健常人の止血開始には直接関与しないことが

判明し、外因系凝固反応による反応を補助・増幅する役目をしている。そうした凝固因子、凝固機序を阻止する因子があり、その一つが TFPI（組織経路インヒビター）である。組織因子は血管内皮細胞、単球、マクロファージなどに発現する非常に重要な因子である。これを阻止する因子として TFPI があり、外因系凝固反応を停止させる。AT Ⅲ（アンチトロンビンⅢ）は 1994 年以降 AT（アンチトロンビン）と呼ぶようになった。AT は肝臓および血管内皮細胞で産生されるセリンプロテアーゼインヒビターで抗凝固に働く。プロテイン C も血液凝固系を抑制する方向に働く。凝固の亢進状態を把握する指標であるとともに、血管内皮細胞障害の指標でもある。実際 AT の活性値を測定することができ、通常では 70% 未満になるとかなり落ちているので AT 製剤を補充することがある。凝固阻止機序として、トロンビンが AT と複合体を作る過程において、トロンボモジュリンがある。トロンボモジュリンは血管内皮細胞の膜を貫通した 6 つのドメインであり、可溶性トロンボモジュリンは内皮細胞障害に伴って、血中に遊離したものである。プロテイン C は主要な凝固制御因子であり、DIC や重症敗血症で早期

から著減し、重症度の推定に有用であると考えられている。活性型プロテイン C は敗血症の治療薬として非常に注目された。2001 年の NEJM で、activated protein C という形で敗血症の予後を改善するということが非常に注目された。凝固抑制に働くばかりでなく、線溶系にも、単球や好中球に直接働き、抗炎症あるいは抗凝固能を持つということで注目された。線溶系は、フィブリンをプラスミンが反応して D ダイマーができ、フィブリンネットワークを溶かしていく。この繊維素溶解を阻止するものとして、一つはこのプラスミンに直接働きかける $\alpha 2$ プラスミンインヒビターと、t-PA に直接働きかける PAI-1 がある。エンドトキシン、炎症性サイトカインによる刺激で著増する。凝固系、線溶系の抑制のもので、炎症と非常に関与し、微小血栓により臓器障害が起こりやすくなるということで、臓器不全の早期予知因子ともいわれている。もう一つの PIC (プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体) が高値であれば線溶系が亢進しており、線溶系が抑制されているか、亢進しているかの鑑別をする上でも非常に需要である。

最近の DIC の概念について。トロンボモジュリンは HMGB 1 を吸着・中和する作用があり、ラジカルにも反応する。さらに抗トロンビン作用があるので、血管内皮において抗凝固や止血、感染制御、修復などに働く。現在、血液凝固を考える上で中心になっているのが Cell based model (細胞依存型モデル) という考え方である。液成因子と細胞系因子が相互に関与しており、炎症と凝固にも関与している。生理的止血と病的止血もこのモデルを使うとわかりやすくなる。血管が傷害されると、血管内皮が露出し、コラーゲンが出てくる。組織因子が産生され、凝固の活性化が進んでいく。V 因子、X 因子、それから VII 因子が活性化し、最終的には V 因子、X 因子からプロトロンビナーゼができ、プロトロンビンをトロンビンに変える。その結果、血小板の活性化が起こる。血小板の周囲でさらに凝固因子の活性化が起こり、さらに局所の血小板だけではなく、全身を巡る血小板、循環している血小板が活性化されて、進展していく。そうするともう凝固が抑えられないという状況になる、これが DIC の本体である。

トロンビンがどんどん出て進んでいくという状況をトロンビンバーストという。最初の開始はマクロファージ・単球の表面の組織因子が出て、凝固系のカスケードがすすんで、トロンビンができる。そこに血小板が現れ、活性化され、全身に進んでいくという、開始期、増幅期、増大期、3つのフェーズを経て進んでいく。局所にとどまっているうちは生理的止血で、全身に波及して病的止血が進む状態が DIC と考える。DIC の副概念として、進行した DIC 症例では消費性凝固障害、止血因子の低下以外に、臨床症状として出血と臓器の症状が出てくる。2005 年日本救急医学会から発表された DIC の診断基準は、急性期 DIC 診断基準と呼ばれている。感染症、血管性病変、免疫学的反応、蛇毒、悪性腫瘍、産科疾患、それ以外に SIRS (全身性炎症反応症候群) を引き起こす病態として急性膵炎、劇症肝炎、熱中症、ショックなどの基礎疾患があって、診断基準を満たすものとしている。ポイントは SIRS を非常に重要視しており、体温、心拍数、呼吸数、白血球数の 4つの項目のうち 2つを満たしたものをいう。SIRS の項目、血小板、PT 比、FDP または D ダイマーを測定し、SIRS が 3 項目以上で 1 点、血小板が 8 万未満で 3 点、4 点になると DIC になる。PT、FDP を測らずに、すぐに診断がつき、PT、FDP、D ダイマーを測ることによって点数が上がると重症 DIC になる。FDP はフィブリンとフィブリンの分解産物を総合したもの。D ダイマーは、安定化フィブリンの分解産物だけを測定したもの。トロンビンが重要な位置になるがその活性が測れないので、代わりに TAT (トロンビン・アンチトロンビン複合体) 及び、可溶性フィブリン (Soluble Fibrin: 安定化フィブリンの生成過程の中間産物) を使う。感染症における血小板の免疫学的働きは、菌を赤血球とフィブリンも一緒にして封じこめてしまう。これでうまくいかない場合は血栓をつくって血管を詰めて好中球を呼んで、好中球を活性化し、NETosis で捕菌する。最後は血栓を作って、好中球も集めて区画化し、抗菌活性のあるペプチドを出して菌をやっつける、これを Immunothrombosis という。病原微生物を確認し、好中球が活性化し、血小板も活性化し、血小板が好中球にくっつき、NETosis で菌を捕捉していく。NETosis には 2 種

類あり、短時間では細胞膜は壊れないで、菌を捕捉するだけのサバイバル型 NETosis、もう一つは前者が数十分で起こるのに対して、時間が経ってから、2 時間で起こってくる、細胞膜が壊れて自分自身も死滅する特攻隊型 NETosis である。局所封じ込めが失敗すると全身にひろがり、DIC になり、多臓器障害、そして死亡につながる。

DIC は線溶抑制型、線溶均衡型、線溶亢進型に病型分類され、凝固と線溶の比較で命名されている。発症の仕方による急性 DIC と慢性 DIC の分類もある。慢性の代表は固形癌、腹部大動脈瘤、巨大血管腫。代償性 DIC と非代償性 DIC の分類もある。代償性というのは血小板、凝固因子の血中濃度が低下しない状態のことをいい、さらに、DIC 準備状態や pre-DIC、切迫 DIC などの言い方がある。症状が出ている顕性 DIC と非顕性 DIC、炎症性 DIC と非炎症性 DIC の分類もある。線溶抑制型は凝固が亢進している状態で、線溶を示す PIC はそれほど上がっていないので TAT が指標になる。線溶亢進型は同時に PIC も上がっていく。線溶抑制型の代表が敗血症で、十数時間経った後は外傷でもこの線溶抑制型になる。線溶亢進型の代表は白血病の APL や腹部大動脈瘤である。国際血栓止血学会が提唱したコントロールできる DIC とアンコントロールの DIC を分けるという概念があり、血管内皮傷害から炎症性微小循環障害に至ったか否かで分類する、つまり可逆性か不可逆性なのかを診る。速やかに改善する可能性がある DIC がコントロール DIC、そうでないものがアンコントロール DIC であるが、アンコントロール DIC の代表が敗血症、外傷後期及び線溶抑制型である。

敗血症について

敗血症は敗血症性ショック、重症敗血症、敗血症、及び SIRS を伴わない感染症と分ける。1991 年の定義以来、SIRS を伴う感染症を敗血症とってきたが、2016 年の敗血症の定義は感染症の中でも臓器障害を伴ったものを敗血症といい、以前の定義では重症敗血症にあたる。この基準では、感染に対する宿主生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害を敗血症と呼ぶ。診断は ICU 以外では Quick SOFA という、呼吸、意識、循環（呼吸数が 22 回以上、失見当識あるいは精神状態の

変化、収縮期血圧が 100 以下）の 3 つのうち 2 つ以上あれば陽性となり、敗血症となる。ICU では SOFA スコアという多臓器の因子でスコアで敗血症と診断する。敗血症と DIC との関係では、単球が活性、組織因子を表面に発現し、好中球は NETosis を起こし、フィブリンネットワークができていく。血管内にフィブリンのネットワークができると、凝固の活性化、抗凝固の抑制、線溶の抑制と敗血症の DIC は進んでいく。

外傷について

外傷は出血してショック状態になる。ショックになると大量輸液をする、ショックになって血液の Acidemia が進み、凝固障害が起こる。また体温が下がって凝固障害が起こる。俗に言う外傷の時の死の三徴候（凝固障害、低体温、アシドーシス）が揃うと外傷の患者は命が危ないと言われている。出血して、凝固が進むと今度は線溶の抑制が進む。DIC が起こってくる状態は、出血がひどくトロンビン活性、プラスミン活性も進む。D ダイマーが非常に突出してあがり、PAI1 が遷延すると長いこと線溶の抑制が起こる。これが外傷の DIC の特徴である。

治療について

基礎疾患の治療が最も重要である。抗凝固療法としては、ヘパリン類、アンチトロンビン濃縮剤、遺伝子組み換えトロンボモジュリン、合成プロテアーゼ阻害剤を、補充療法として濃縮血小板、新鮮凍結血漿を用いる。抗線溶療法は原則禁忌であるが、重症出血症状を来した線溶亢進型 DIC に対してはヘパリン類との併用でトラネキサム酸の投与が著効することがある。

まとめ

凝固線溶反応は、従来の瀑布型モデルから細胞依存型モデルで説明される。また、DIC の概念が血液学的異常から虚血性及び炎症性臓器障害を含む範囲まで拡大した。少なくとも、海外では DIC という概念はまだまだ受け入れられていないが、日本の場合、DIC を早期から治療するという傾向にある。

特別講演 3

「消化器・乳がんに対する先端がん治療開発の現状と展望」

山口大学医学部先端がん治療開発学講座教授 碓 彰一

〔印象記：徳 山 清水良一〕



I. はじめに

平成 28 年 11 月 6 日（日）に山口県総合保健会館において第 142 回山口県医師会生涯研修セミナーが開催され、山口大学医学部先端がん治療開発学講座（Department of Translational Research and Developmental Therapeutics against Cancer）教授 碓 彰一先生による「消化器・乳がんに対する先端がん治療開発の現状と展望」とのタイトルでのご講演を拝聴する機会を得た。

碓 先生は昭和 61 年 3 月に山口大学医学部医学科をご卒業後、外科学第二講座（現・山口大学大学院消化器・腫瘍外科）に入局され、消化器外科医として大腸・肛門疾患に対する腹腔鏡手術および肛門・排尿機能温存手術の第一人者として教室の発展に尽力してこられた。

その一方で、研究面では、前 山口大学大学院消化器・腫瘍外科教授で現 山口大学長の岡 正朗先生のご指導のもと、30 年間の長きにわたり、遺伝子解析による個別化化学療法およびがん免疫学（特に細胞性免疫）の実臨床への導入に繋がる translational research（基礎から臨床への橋渡し研究）にも継続して携わってこられた。

まず、個別化化学療法の分野では、治療効果を担保しつつ、毒性を軽減するのに役立つ簡便な遺伝子検査チップの開発という形で実を結ぶこととなった。

また、がん免疫学の分野では自然免疫で活躍するキラー T 細胞（末梢血中の NK 細胞）を主な対象として、これを体外で IL-2 により活性化（増殖）させ、体内に戻す養子免疫療法に端を発し、最近では獲得免疫で重要な働きをするキラー T 細胞（CTL）を対象とした大腸がんおよび膵がんに対する細胞療法やペプチドワクチン療法に至るまで、その時々で考案された最新の免疫療法を臨床

試験の形で逐次実施され、そこから得られた免疫療法の知見を活かしつつ、浮き彫りとなった多くの課題をも見据えて、新次元のワクチン療法および免疫療法の開発・臨床試験に着手されたところである。

折しも、前述の研究成果は平成 27 年 3 月に山口大学大学院消化器・腫瘍外科の教授にご着任された永野浩昭 先生の目にも留まり、その後押しもあって、平成 28 年 4 月に、共同研究者の東洋鋼鉄株式会社および日本電気株式会社（NEC）の共同出資による消化器・腫瘍外科学関連寄附講座として、ここに山口大学医学部先端がん治療開発学講座が誕生した。

II. 特別講演の概要

1. 講座紹介（山口大学医学部先端がん治療開発学講座の使命）

山口大学医学部先端がん治療開発学講座の使命は、個別化がん治療や新規がん複合免疫療法を確立し、山口大学発の先端がん治療を世界に発信することにあるとのこと。

具体的には消化器・腫瘍外科学講座（永野教授）と連携しつつ、山口大学工学部知能情報工学科（浜本義彦 教授）ならびに山口大学医学部の臨床系各講座と免疫学（玉田耕治 教授）をはじめとする基礎系のがん治療研究にかかわるすべての講座が参画する場を提供し、月 1 回のミーティングを通して、個々の講座が有する課題やアイデア（シーズ）を統合・整理しつつ共通の目標を明確にするための仲を取り持つことに尽きるとのこと。

論文業績のみならず、がん治療現場の実臨床に役立つシステムやプロダクトを生み出すに当たっては、東洋鋼鉄株式会社、NEC はもとより、地

元産業の振興にも寄与するべく、県内関連企業の得意とする分野の技術を提供して戴き、目標達成に向けての技術革新を積み重ねていくことが必要になる。

2. 化学療法剤の毒性と個別化医療（東洋鋼鋳との共同研究）

大腸がんを例にとってバイオマーカーによる個別化医療の実際が解説された。大腸がんの化学療法は殺細胞性抗がん剤および分子標的治療薬の進歩によって、過去 30 年の間に切除不能・進行大腸がんおよび転移再発大腸がんの平均余命が半年から 3 年近くへと飛躍的に改善したことは周知の事実である。現在、臨床で使用されている 5-FU（ロイコボリンとの併用）、イリノテカン、オキサリプラチン、抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体、抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体、抗ヒト EGFR モノクローナル抗体、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、マルチキナーゼ阻害薬に加え、近い将来、免疫チェックポイント阻害剤の抗 PD-1 抗体も保険適応になることが予想され、さらなる予後の改善が期待されている。これらの薬剤の中で、①イリノテカン、②抗 EGFR 抗体および③抗 PD-1 抗体について、個別化医療の観点からの解説があった。

①本特別講演の開催された平成 28 年 11 月には大腸がん治療ガイドラインの改訂も予定されており、オキサリプラチンの神経毒性の観点から、早期に 2 次治療に移行するケースが増えることも予想され、イリノテカンがその際の key drug となる。

このイリノテカンに関しては、ビリルビンのグルクロン酸抱合酵素の遺伝子 UGT1A1 に UGT1A1 * 6（酵素活性の低下）、UGT1A1 * 28（酵素生成量の低下）といった遺伝子多型があると、イリノテカンの代謝産物で抗腫瘍効果を発揮する活性型の SN-38 をグルクロン酸抱合で SN-38G に不活化する作用が弱まり、この遺伝子多型を有する患者に通常量のイリノテカンを投与すると、活性型の SN-38 による血液毒性が顕著になることから、添付文書上でも、UGT1A1 * 6、UGT1A1 * 28 の遺伝子多型を有する場合は予め減量して投与することが明記されている。

しかし、教室ではグルクロン酸抱合酵素の作

用減弱を判別するのに UGT1A1 * 6、UGT1A1 * 28 の 2 つの遺伝子多型の検索だけでは不十分であることを突き止め、UGT1A7 や UGT1A9 の領域の遺伝子多型もグルクロン酸抱合酵素の作用減弱に関与していることを証明した。これら多数の遺伝子についてそれぞれの多型の有無を短時間で正確に判別する方法の開発にとりかかった矢先の 2013 年に「やまぐち産業戦略研究開発等補助金事業」に採択されるという幸運にも恵まれ、個別化医療に有用な遺伝子体外診断薬システムの研究開発をそれまでの東洋鋼鋳との共同研究にとどまらず、山口県内の関連企業数社にも参画していただけた環境が整い、地元産業の発展にも貢献しつつ産学一体となった事業へと活躍の世界が広がった。その成果の一つとして、既にイリノテカン副作用予測チップの開発に成功し、その成果の一部を用いたチップの薬事申請も済ませ、間もなく PMDA（医療機器医薬品総合機構）により承認されるところにまできているとのことである。

②次に抗 EGFR 抗体（セツキシマブ、パニツズマブ）について、血小板から分泌される EGF（上皮成長因子）をリガンドとする EGFR（上皮成長因子受容体）は腫瘍の細胞表面に発現しており、転移能、増殖能、アポトーシスから免れての生存、腫瘍血管の新生など、がんの生命線のシグナル伝達経路である。この EGFR からのシグナル伝達経路を司る一連のタンパク分子をコードする遺伝子群が変異のない「野生型」であれば、抗 EGFR 抗体でリガンドとの相互作用をブロックするとがんはものすごい勢いで縮小する。ところが、このシグナルの下流にある KRas タンパクが KRAS 遺伝子変異に伴って常に活性化した状態になると、上流の EGFR からのシグナル伝達の有無にかかわらず、活性化した KRas タンパク以下のシグナルが常にスイッチオンの状態となり、腫瘍の増殖活性は持続することになる。この場合は抗 EGFR 抗体の抗腫瘍効果は期待できない。このシグナルのスイッチを常にオンにする系統に、NRAS 遺伝子変異も関係することが判明し、これら RAS 遺伝子の変異型を有する者の割合は実に 50% に及ぶことが判明している。よって、切除不能進行大腸がんに対して抗 EGFR 抗体の効果が期待できるか否かを判定するためには ALL RAS について RAS 野

生型もしくは、RAS 変異型のいずれであるかを必ず検索しておく必要のあることが「大腸癌治療ガイドライン」でも推奨されている。

③抗 PD-1 抗体については、悪性黒色腫および非小細胞性肺がんのみ承認されているが、近々、大腸がんでも承認される見込みであるとのこと。

がん抗原は、がんの遺伝子変異に伴って発現する変異タンパク由来の 9 個程度のアミノ酸からなるペプチドで、がん細胞の細胞膜に発現する MHC-1 (= HLA クラス I) 分子上に提示される。このがん抗原を活性化したキラー T 細胞が認識し、パーホリンを分泌し、がん細胞膜に穴をあけ、そこにグランザイムを打ち込むことでがん細胞をアポトーシスに誘導できればキラー T 細胞は細胞免疫としての役割を果たせたことになる。しかし、活性化したキラー T 細胞には免疫チェックポイント分子としての PD-1 (Programmed cell death 1) が高発現しており、がん細胞はこの免疫チェックポイント機構 (免疫抑制機構) を逆手にとって、キラー T 細胞の PD-1 に対するリガンドとしての PD-L1 をがん細胞自身の表面に発現させ、PD-L1 を PD-1 に結合させることで、逆にキラー T 細胞を死 (Programmed cell death) に追いやってしまう。

抗 PD-1 抗体の作用は、キラー T 細胞の膜表面に高発現する PD-1 に抗 PD-1 抗体の鎧を被せ、腫瘍の持つ PD-L1 とキラー T 細胞の PD-1 との結合を阻止することで発揮され、活性化したキラー T 細胞が腫瘍を破壊し終わるまで、その活性化を維持し続けさせる薬剤である。よって、この理屈からいえば、キラー T 細胞が、がん抗原を強く認識さえできれば各種の固形がん抗 PD-1 抗体は著効するはずである。

現に、マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability : MSI) の高い状態が観察されるリンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス性大腸がん : hereditary non-polyposis colon cancer : HNPCC) やほぼ同じ概念のミスマッチ修復遺伝子欠損症の大腸がんの患者さんでは、遺伝子変異がたくさん集積していて (約 1,000 個)、患者さんごとに固有の新生抗原 (Neo-antigen : ネオアンチゲン) の発現数が多くなるためか、抗 PD-1 抗体がほぼ全例で著効することが判明して

いる。

その一方で、通常の大腸がん種では、各々のがん平均 100 個程度の遺伝子変異しかないのでネオアンチゲンの数も少なく、抗 PD-1 抗体の効果は期待できないことも判明している。

少なくとも遺伝子変異の多いがん患者か否かをスクリーニングするのに有用なマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査 (特定の 5 か所の遺伝子検査) で MSI-high の結果が得られた患者さんには抗 PD-1 抗体は投与すべきであり、現に、生存曲線で見ると、効果のあった患者さんはずっと長生きされ続けておられる。抗 PD-1 抗体の適応拡大の前に MSI が high なのか stable (MSS) なのかを判定する簡便な測定法の開発が急がれる所以である。

3. 消化器・乳がんに対する免疫療法の開発 (NEC との共同研究)

過去に教室で実施した大腸がんに対するがんペプチドワクチン療法の第 I 相試験および第 II 相試験の結果から学んだこと :

①まず、がん細胞表面の HLA クラス I 分子の上に提示可能ながん抗原ペプチドをワクチンとして使用することが必須条件であること。

②体内で誘導され活性化したキラー T 細胞である CTL により、ある程度の抗腫瘍効果は確認できたが、MSI-high における抗 PD-1 抗体の奏効率に比較するとかなり劣ること。

③サブ解析で、細胞性免疫に対する免疫抑制機構として、CTL の表面における免疫チェックポイント分子で疲弊因子として働く TIM3 (T cell membrane protein 3) および前述の PD-1 が共に低発現であれば、生存曲線に改善がみられたこと。

④免疫の効果を増強する目的で併用した IFA (不完全フロイントアジュバント) が、ワクチン接種部位に長期にとどまることで、活性化した CTL がワクチン接種部位に引き付けられてしまい、腫瘍局所への集積が妨げられる可能性のあることがネイチャーに発表され、同様のことが自験例でも起こっていた可能性は否定できないこと。

⑤免疫疲弊を解除し、抗腫瘍免疫活性を増強する新規免疫アジュバントを開発すること。

⑥可及的に多くの型の HLA クラス I 分子に対して結合可能な腫瘍関連抗原由来新規ペプチド

(マルチ HLA 結合性ペプチド) を同定すること。

以上①～⑥に記載した考察および課題の克服に向けて、主に山口大学医学部免疫学の玉田教授の研究で、LAG3-免疫グロブリン融合タンパク質製剤と Poly-IC の 2 剤をアジュバントとして用いると、マウスを用いたペプチドワクチン療法の抗腫瘍効果が有意に高くなることを突き止めた。

平成 28 年 1 月から、NEC のペプチド探査技術を用いて既に同定していた HSP70 由来のマルチ HLA 結合性ペプチドと従来から有名な腫瘍抗原 GPC3 由来新規ペプチドに LAG3-免疫グロブリン融合タンパク質製剤と Poly-IC をアジュバントとして加えた新規の複合免疫療法第 I 相臨床試験が食道、胃、大腸、肝、膵および乳がんを対象として進行中であり、重篤な副作用もなく、レベル 3 の投与量まで増量可能であった。

※ LAG3-免疫グロブリン融合タンパク質製剤は抑制性 T 細胞の LAG3 の機能を妨害して、その免疫抑制作用を阻害することで間接的に免疫を高める可能性が指摘されており、直接的には抗原提示細胞の MHC クラス II 分子と結合し、抗原提示細胞を活性化することにより、抗原特異的な T リンパ球の反応を増強するアジュバント製剤といわれている。

※ Poly-IC は樹状細胞の Toll 様受容体 3 を介する経路で自然免疫系の活性化と共に NK 細胞と獲得免疫系のキラー T 細胞の両者を活性化させる作用を有するアジュバントである。

※ HSP70 (ヒートショックプロテイン 70) は教室で突き止めたがん関連抗原となりうるタンパクで、食道、胃、大腸、肝、膵および乳がんに強発現し、正常細胞では発現がほとんど認められないことが確認されている。

4. これから訪れる最新の免疫療法の一般化 (裕教授の理想の将来像)

2016 年 10 月、マサチューセッツ工科大学が発行する『ニューイングランドジャーナルオブメディスン』の電子版で、治療歴のない PD-L1 陽性の非小細胞性肺癌に対して、プラチナをベースにした従来の標準的化学療法と抗 PD-1 抗体による免疫チェックポイント阻害療法の比較試験の結果が掲載され、抗 PD-1 抗体による免疫チェックポイント阻害療法の圧勝であったとのことであ

る。免疫療法が化学療法を押さえて、第 4 の治療から切除に次ぐ第 2 の治療になった瞬間であったとのこと。

一般に免疫チェックポイント阻害剤が良く効くのは、良く効くとされるがん種でも 3 割程度で、遺伝子変異が多く、キラー T 細胞の活性も高いのが特徴で、免疫の人為的ブーストの必要がないため、腫瘍微小循環系における免疫抑制機構をうまく解除すれば、それだけで抗腫瘍効果は十分に発揮されることが抗 PD-1 抗体の奏効する理由とのこと。

一方、免疫療法が効きにくいグループの、あとの 7 割は、遺伝子変異が少ない MS-stable (MSS) 等の理由で、人為的に免疫をブーストしてやらない限り、抗腫瘍効果を発揮するための CTL が自然な状態では到底十分には活性化されないため、効果は期待できないとのこと。

ご講演の最後に、裕教授が語られた将来の夢は以下の通りである。

「では、遺伝子変異の少ない人にどうするかという命題に対して大腸がんを例にとって詳しく調べると、患者さんごとに固有のネオアンチゲンとなる可能性をもった遺伝子変異はかなりの数、存在することが判明した。しかし、その遺伝子変異の部位は患者ごとにばらばらで、個々の患者さんごとに新しいペプチドを見つけて合成する必要がある。これは夢のようなたとえ話であるが、遺伝子変異の少ないがん患者群から、少ないながらもある頻度を持って患者間に共通しているネオアンチゲンのリストを予め準備しておく。そのためには、5,000 症例程度?のがん患者から、少なくとも 5,000 個のネオアンチゲンを探索して拾い上げ、がん遺伝子変異検出チップ (ネオアンチゲン遺伝子チップ) を作るが必要となる。このネオアンチゲン遺伝子チップは東洋鋼鈹に作ってもらって、NEC には新しい腫瘍変異部分を含んだがん特異的で、HLA クラス I に載るペプチド (ネオアンチゲン由来エピトープペプチド) を見つけてもらうことになる。以上のことが実現できたら、ネオアンチゲン遺伝子チップで新しい患者さんの遺伝子を調べていけば 1～2 個程度は使えるものが見つかるはずで、それを使って新しいペプチドワクチン療法がタイムリーに実施でき

れば最高であると考えている。

以上のように、網羅的遺伝子変異パネルを作っ
て、個々の患者さんに適したネオアンチゲン由来
ペプチド診断チップを開発することで、獲得免疫
の強化をはかりつつ、免疫チェックポイント阻害
薬等で細胞性免疫系の弱点を補えれば、個別化医
療の実現に向けて、近い将来手に入る最強の免疫
療法となるはずである……。」と結ばれた。

Ⅲ. ご講演を通して興味を持った部分

がん細胞の視点で捉えると、がんは HLA クラ
ス I 分子を細胞膜表面に発現しなければ自然免
疫系の NK 細胞に狙われ、逆に HLA クラス I 分
子を発現すると自動的にネオアンチゲン由来エピ
トープペプチドも提示されてしまうため、獲得免
疫系の CTL に狙われることになる。よって、免
疫系がしっかりしていれば、非自己であるがん自
身は、体内で細胞性免疫系のキラー T 細胞の攻
撃からは逃れることができないはずである。

コロナスの卵ではないが、現実には免疫不全の
ない多くの患者で、がん細胞が生き延びていると
いうことは、自己免疫疾患を発症しないようにす
るために、元来ヒトに備わっているはずの免疫抑
制機構をがんが利用していても何の不思議もない
ことであった。

今日のご講演で述べられた免疫チェックポイン
ト機構が、まさしくがん細胞によって利用されて
いる局所の免疫抑制機構の一つであることが良く
理解できた。

質疑応答の中で、免疫チェックポイント分子を
対象にした免疫チェックポイント阻害剤として、
抗 PD-1 抗体より先に臨床応用された抗 CTLA-4
抗体が自己免疫疾患を誘発するリスクが高いと聞
いているが、抗 PD-1 抗体による自己免疫疾患の
誘発リスクはどうなのかとの質問があった。この
質問に対する碓 教授の回答は、確かに抗 PD-1 抗
体による自己免疫疾患のリスクはゼロではないも
の、2つの免疫チェックポイント阻害剤には効果
発現の場が決定的に異なることから、抗 PD-1
抗体による自己免疫疾患のリスクはかなり抑えら
れており、臨床の現場では使いやすい製剤である
と解説された。具体的には先ず、抗 PD-1 抗体が
作用するのはがん局所に浸潤している活性化した

キラー T 細胞に発現する免疫チェックポイント
分子の PD-1 に対してであり、決して全身に分布
しているすべての細胞性免疫担当キラー T 細胞
を活性化状態にするのではないため自己免疫疾患
の誘発リスクは高くないと述べられた。次に、自
己免疫疾患を防止するための根源的な免疫抑制機
構を、抗 CTLA-4 抗体は壊してしまうために、自
己免疫疾患の発症リスクが高まると解説された。
その詳しい機序は、免疫チェックポイント分子の
CTLA-4 は制御性 T 細胞 (Treg) の膜表面に発現
しており、これを抗 CTLA-4 抗体でブロックして
しまうと、Treg と抗原提示細胞との接着がまず
阻害される。その結果、体循環中にごくわずか存
在する自己抗原を認識してこれを攻撃してしまう
キラー T 細胞が Treg に邪魔されることなく、自
由に抗原提示細胞と接着できるようになり、自己
免疫疾患を引き起こすキラー T 細胞が活性化 (増
殖) することになる。この現象が体内のいたると
ころで起こりうるため、抗 CTLA-4 抗体を用いた
免疫チェックポイント阻害療法は抗 PD-1 抗体を
用いる場合と比較して、自己免疫疾患の発症リス
クがより高まるとのことであった。

Ⅳ. おわりに

がんの治療には手術、放射線、化学療法および
免疫療法の 4 本の柱がある。どの治療法も進歩
はしているが、化学療法と免疫療法は異次元の進
歩を遂げようとしている。

その背景として、がん抑制遺伝子の一つである
p53 の変異型が話題となった 1990 年代以降の四
半世紀の間に、ヒトゲノムの解析や iPS 細胞 (人
工多能性幹細胞) の樹立、また、インターネット
の普及やスーパーコンピューターの進化など、科
学全般の進歩のスピードが想像の域を超えてし
まったことが大きい。

臨床の現場では、がん治療のガイドラインが
2～3 年ごとに改定されるが、次々に生み出され
る新薬をガイドラインに組み込むためには速報ま
で出して対応せざるを得ない時代となった。これ
は、全世界が同じ情報をほぼ同時に共有すること
が可能となったことで、一つの課題にあらゆる分
野の専門家が、同時にアイデアを出し合い、問題
を克服するまでの時間が極端に短縮されたことが

主な要因であろう。

裕先生は今日のご講演の最後に、究極の個別化医療として、個々の患者ごとに異なっているものの、獲得免疫のブーストに強力な力を与えてくれるネオアンチゲンの簡便な検査法と、即座に、そのネオアンチゲン由来のエピトープペプチドを用いたワクチンが使用できるシステムの確立が夢

であると述べられた。筆者は、山口大学の英知を講座、学部の枠を超えて、横断的に仲を取り持ち、結集できる講座が誕生したことで、近い将来、この夢は必ず叶うものと信じており、それも、山口大学から世界に発信できると確信できたご講演であった。

特別講演 4

「医学教育の現状と課題

ーグローバルスタンダードへの流れの中でー」

山口大学大学院医学系研究科医学教育学講座教授 白澤文吾

〔印象記：常任理事 加藤智栄〕



白澤教授は、平成 5 年の山口大学医学部医学科卒業で、同大学第一外科に入局された。研鑽を積み、講師時代に、附属病院の医師 GRM（医療安全推進部ゼネラルリスクマネージャー）の仕事を体験された。その時に知識・技術の向上は当然だが、人間性、感性、誠実さ、倫理観、プロフェッショナルリズムを身につけた医師を育てることが重要だと痛切に感じられた。その思いが伏線となり医学教育学の道に進むきっかけになったとのことである。以下、講演内容の概略を記す。

1. 医学教育学講座と医学教育への取組み

医学教育学講座のミッションは、「人間力を重視し、基礎的な研究マインドの滋養と、基本的診療能力を確実に習得させること」である。講座として、境界科目（倫理等）・分野横断科目（多職種連携等）の教育や、卒前・卒後のシームレスな教育を担当し、「人に優しく、山口に生き、世界に羽ばたく」を目標として医学部の 6 年間を俯瞰する教員の立場で教育を行っている。

地域医療維持のためにも、卒前教育を充実させ、一定数の卒業生に山口県で医療に携わってもらうことが重要である。修学資金貸与者等の県内定着率も高める必要がある。医学部学生教育のモデルコアカリキュラムがあり、これを基本にカリキュ

ラムを構築している。その中で医師が求められる基本的な資質として、医師の職責、患者中心の視点、コミュニケーション能力、チーム医療推進力、総合的診療能力、地域医療貢献、医学研究への志向、自己研鑽力が挙げられる。大学病院での実習は高度専門医療を得意とするが、地域包括医療・ケアに関する実習が不足しがちである。地域医療に携わる医師を増やすため、地域出身者を医学部に入学させ（地域枠、緊急医師確保対策枠、地域医療再生枠で計 29 名）、卒前の地域基盤型教育（高齢者施設体験実習、地域包括医療修学実習、研修指定病院見学実習、学外基幹施設臨床実習）を充実させ、卒後の地域基盤型教育（山口大管理型たすき掛け、地域医療研修）を行う必要がある。また、希望学生を対象に、県医師会とタイアップして短期病院見学セミナー、女子医学生セミナー等を行っており、学生から好評である。また、3 年前より 6 年生を対象に地域医療実習を開始し、これも好評である。これらの実習では、宇部・山陽小野田地域を中心に多数の病院やクリニックに大変お世話になっている。これからの臨床実習は、大学病院での高度専門医療実習も大切であるが、何科に進んでも大切な疾患（common disease）の実習が重要で、学外実習病院との連携推進が必要である。これからも引き続き、県医師会の先生

方にはご協力いただきたい。

臨床実習を行う医学生の質を保証するシステムとして、「共用試験全国統一医学生質保証システム」がある。最大の目的は、全国の医学部が社会に教育の質を保証することにある。共用試験には、CBT(Computer Based Testing)と OSCE(Objective Structured Clinical Examination) の 2 種類がある。CBT はコンピュータを活用した知識の評価である。1 日かけて 320 問出題され、約 240 問が能力評価に使用され、残り約 80 問が今後の出題に備えての試行問題である。合否ラインは全国共通の基準が用いられている。OSCE は、その学生が病棟デビューをしても問題ないか、臨床能力の資質を問う実技テストである。医療面接、頭頸部診察、胸部診察とバイタルサインの測定、腹部診察、神経診察、基本的臨床手技や救急等の診察手技試験を実施する。これらに合格すると、全国医学部長病院長会議から認定書が発行され、Student Doctor として病院実習（診療参加型臨床実習）に参加できるようになる。「資格化」により、実習生の診療参加に対する国民・患者の理解が深まることが期待される。今後、医師国家試験でも OSCE が導入される可能性があり、これまでの知識一辺倒の卒前教育ではなく、医師としての人間性・倫理性の適切な評価や基本的な資質の向上が図られるよう、より一層の教育内容の充実が求められている。

医師国家試験は 3 日間で 500 題出題されている。合否に関しては二つの大きな柱があり、一つは必修問題の合格基準で、絶対基準を用いて最低の合格レベルは 80% である。もう一つは、必修問題を除いた一般問題・臨床実地問題の合格基準で、各々の平均点と標準偏差とを用いた相対基準が用いられる。相対評価であるため、一定数の受験生は必ず不合格となるので、それなりの対策が必要である。山口大学は、国家試験対策セミナー、国試受験勉強部屋の提供、模擬試験受験料の補助や、実施の際に試験監督を教員が担う、そして国家試験への教員の帯同等が行われている。

2. 国際基準をふまえた医学教育 分野別認証評価について

米国では、国外の医学部出身者が米国で医療

行為を行う場合の資格審査機関として、ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates) が設けられている。日本の医学部を卒業した医師が、米国で医療を行う場合は、ECFMG に申請し、試験に合格する必要がある。ECFMG は、「2023 年からは、グローバルスタンダードに沿った医学教育プログラムを受けた医学部卒業生のみ受験を認める」と 2010 年に宣言した。背景には東南アジア・アフリカを中心に医学部の新設ラッシュがあり、その卒業生の 4 割近くが海外で働いている現実がある。米国の医療レベルを最低限担保したい思惑もあり、医学部の質保証を求め始めた。日本も 20 年前に比して、医学部生は 23% 増の 9,300 人超となっている。これをうけて、平成 27 年 12 月に一般社団法人日本医学教育評価機構 (JACME) が設立され、平成 28 年 6 月には「医学教育分野別評価基準日本版 V2.1: 世界医学教育連盟 (WFME) グローバルスタンダード 2015 年版準拠」が公開された。JACME の認証評価を受けることによって ECFMG の試験が受験できるようになり、自大学の医学教育が国際的水準と認められる、自大学の医学教育の質が他者評価を経ることによってさらに向上できる等の目的もある。山口大学医学部でもこの評価基準に沿うよう、アウトカム基盤型教育を主体とした医学教育プログラムに改変中であり、平成 31 年度の受審を予定している。

3. さいごに

これからの医学教育は、臨床を実践するための知識や技能のテクニカルスキルと、コミュニケーション能力、高い倫理観、医療安全推進力、プロフェッショナリズム、語学力等のノンテクニカルスキルの両者のバランスのとれた教育が重要である。

個人的な思いとして、「バランス感覚に優れた人間力の高い医師養成を目指したい」と述べると共に、「医学教育は、医学部・大学病院のみで完結することは不可能であり、あらゆる機会を通じて、山口県医師会の先生方のご理解とご協力を宜しく願います」と締められた。

医学教育に対する情熱が伝わる講演であった。