第 146 回山口県医師会生涯研修セミナー
平成 29 年度第 3 回日本医師会生涯教育講座

と　き　平成 29 年 11 月 19 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

「脳神経機能外科の進歩」

東京女子医科大学脳神経外科臨床教授　平　孝臣

［印象記：理事　山下哲男］

一般的な脳神経外科医は、動脈瘤クリッピングや血腫除去、脳腫瘍摘出術、髄液シャント手術などを行っているが、いずれも脳や神経そのものを直接治療対象としてはいない（**図 1**）。これに対して、Functional neurosurgery（機能的脳神経外科）では、神経細胞や神経線維そのものを治療対象にしている。例えば 1998 年、パーキンソン病に対して、両側**視床下核**（STN：subthalamic nucleus）（**図 2**）を電気刺激（脳深部刺激 DBS：deep brain stimulation）して歩行を改善させることが出来た。脳深部刺激療法は脳深部に電極、胸壁に刺激装置を埋め込んで慢性的に電気刺激するものである（**図 3**）。心臓のペースメーカーに似ている。この治療の開発者である、Benabid さんと Delong さんはノーベル賞の前段階である Lasker 賞を 2014 年に受けた。

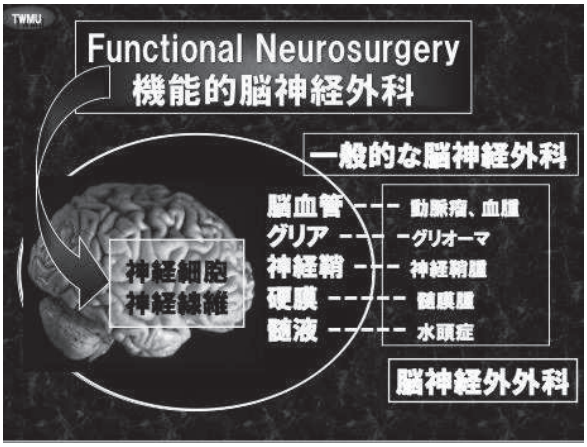


図 1　機能的脳神経外科は神経細胞や神経線維そのものを治療の対象にしているところが一般的な脳神経外科の治療対象とは異なる。

この DBS 治療はパーキンソン病だけでなく、多発性硬化症の震えに対しても効果を挙げている。その他、全身性**ジストニア**（首や体幹が異常に屈曲する動き）に対して**淡蒼球：globus pallidus** の刺激の有効性が示された。6 歳で発症し、7 歳時に治療を受け、術前は車いす生活であったのが、歩行可能となり自立して中学校に通えるようになった。成人後に発症し、治療を受けて、10 年以上経った今も仕事が出来ている患者さんもいる。最近では淡蒼球の右は破壊、左は刺激という組み合わせも症例によっては行って、仕事を続けることができている例もある。

淡蒼球内節 internal segment of globus pallidus：GPi の深部刺激がメイジ症候群や口・顔面・頸部のジストニアに対しては有効である。嚥下障害の原因の一つである咽頭喉頭ジストニア、下唇へ自傷行為を繰り返す Lesch-Nyhan 症

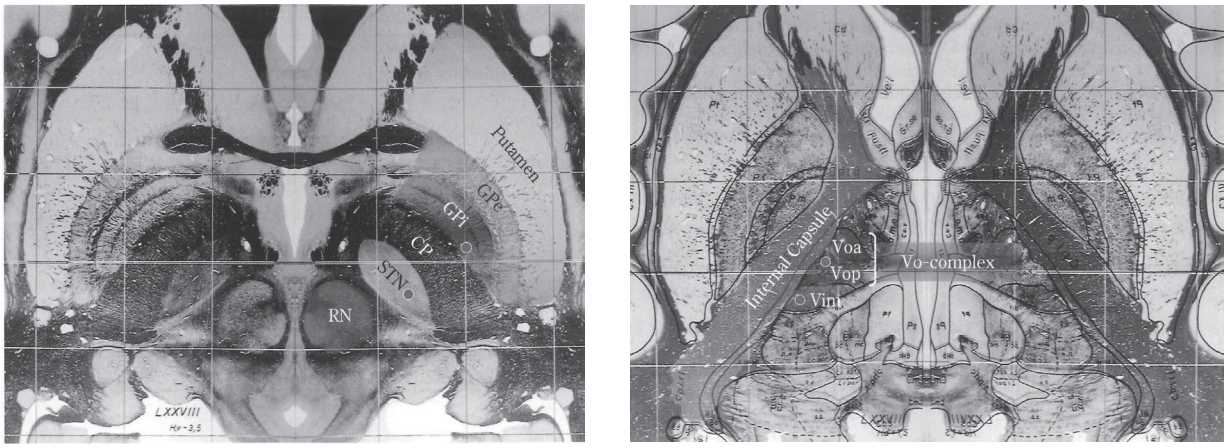


図 2　機能的脳神経外科で治療のターゲットになっている主な部位の冠状断

（Jpn J Neurosurg vol.26 No12 から引用）

GPe：淡蒼球外節、GPi：淡蒼球内節、Cp：大脳脚、STN：視床下核、RB：赤核、
Voa：視床腹吻側の前方核 , Vop：視床腹吻側の後方核
Vim：視床腹中間核

候群などに対しても治療効果を挙げている。

東京女子医科大学では 1995 年から 2016 年の間にジストニアに対する手術が計 704 件なされた。内訳は淡蒼球深部刺激 151 件、視床腹吻側（Ventro-oralis：Vo）核破壊 255 件、淡蒼球破壊 57 件、頸部ジストニアに対する選択的末梢神経遮断術（Selective peripheral denervation(SPD)for cervical dystonia(CD)）245 件、バクロフェン髄注 6 件である。

ジストニアは、心因性ジストニアと診断あるいは誤診されている場合がある。心因性とされたため精神科に受診することもなく経過している例もある。また遅発性のジストニアの場合、心因性と診断されやすいという。遅発性の場合、向精神薬の副作用であったり、手術で治療できるジストニアに対して向精神薬を投与して悪化させたりする可能性もある。

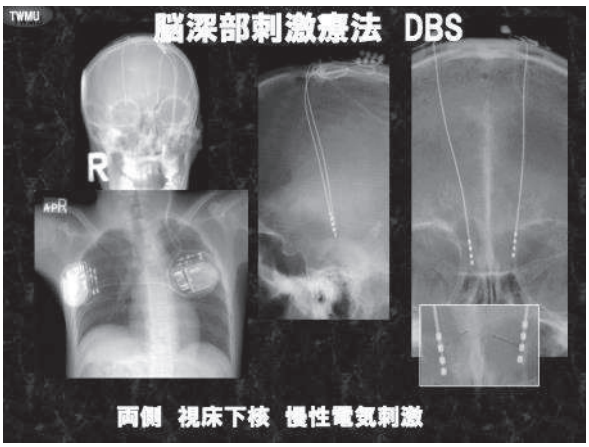


図 3　脳深部刺激療法の術後 X 線写真

脳深部刺激療法も万全ではなく、その欠点が最近明らかになっている。それは、機器を長期に胸壁下に埋込む必要が有り、感染や皮膚が菲薄化して露出してくることである。埋込み 3 年後に感染して、刺激装置全体を取り出し、破壊術に変更して有為な生活を送っている人もおられる。

震顫に対する治療も行われている。数種類の治療法がある。視床 Vim（Ventrointermedius 腹中間）核　の DBS、PSA（posterior subthalamic area）の DBS、Vim の Radiofrequency（RF）thalamotomy（集束超音波視床破壊術）、ガンマナイフによる thalamotomy などがある。どれを選択したら良いかの検討が続いている。ガンマナイフ治療ついては長期追跡で放射線障害の出現の危険性が高いことが問題になっている。

震顫治療に Vim thalamotomy が有効であるが、副作用として一過性に脱力、軽度の感覚異常、軽度の構語障害を来すことがある。本態性震顫や書字震顫に有効である。ジストニア様の震顫にも有効である。下肢のジストニア様震顫には Vim/Vo

thalamotomy が有効である。

東京女子医科大学では定位的機能外科の手術が 2014 年を境に急激に伸びている。DBS は減少し、破壊術が激増している。

書痙という「**動作特異性局所ジストニア**」という病態がある。字を書く時だけ、ギターを引く時だけ、といった特殊な動作時に起こるものである。患者の悩みとして、行為ができないだけでなく、医療者にさえ判ってもらえない、精神的なものと片付けられる、他人から見れば軽微なものなので辛さを判ってもらえない、などがある。書痙に対して、様々な道具が古くから開発されてきた。また、十分な理解が進まず、兵庫県医師会のホームページでは、書痙は極度の緊張が原因の神経症とされている。漢方薬で治せるなどの広告もある。書痙は心因性・精神的問題ではなく、トリガーとして感覚入力が入ることによって異常な神経回路が作動することが判ってきた（**図 4**）。Nucleus Ventro-oralis thalamotomy が有効である。ボツリヌスの治療の必要は無い。ギネスブックに載っている有名な漫画家が書痙になり、半年後に、この破壊術を受けて半年後には漫画家として再出発できた。「職業性ジストニア」と診断され「頭蓋骨に穴をあけた手術」を受けたことを自ら公表している。最近、このように自分でネットに載せる人が増えていることが、手術症例の増加に繋がっている。理容師・美容師さんのハサミやドライヤーの使い方のジストニア、時計修理屋さん、ピアノ演奏、お琴演奏、ギター演奏、パイプオルガン演奏、ドラム演奏、笛、太鼓、三味線など様々な分野での演奏者に対する効果が認められている。最近、手術後の長期有効性も担保されてきている。笛を吹く時に片側から息が漏れる、卓球やテニスのラケットが振れない、ジャグリングができない、自転車がうまく踏めない、これらの症状はそれまではスムースに行って来られたプロの人には大変困った問題であり、治療の要求が多くなっている。

最近、「頭を切らない、穴を開けないでできないものか」という人間の悲願のようなものがある。この要望に応えて、ガンマナイフ治療はなされているが、放射線を使うために長期追跡での放射線障害が問題になる。そこで、最近、先進医療として行われだしたのが、集束超音波照射治療である。四方八方から超音波を出して、一点を照射して熱凝固するものである（**図 5**）。MRI と併用して行われる。現在、GE の 3T の器械とのマッチングでしか出来ない。

頸性斜頸・頸部ジストニアには選択的末梢神経遮断術（SPD）もあり、治療により、結婚出来た

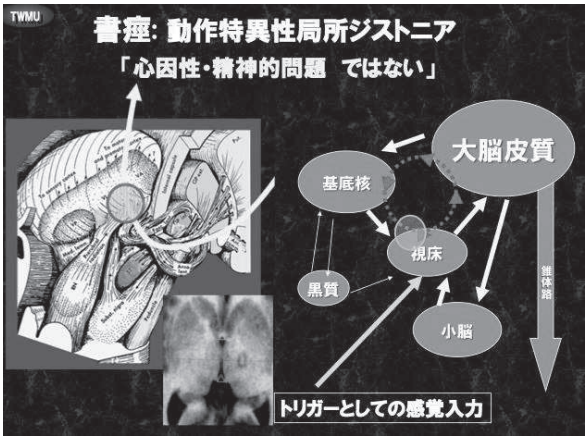


図 4 － 1　平先生 作成図

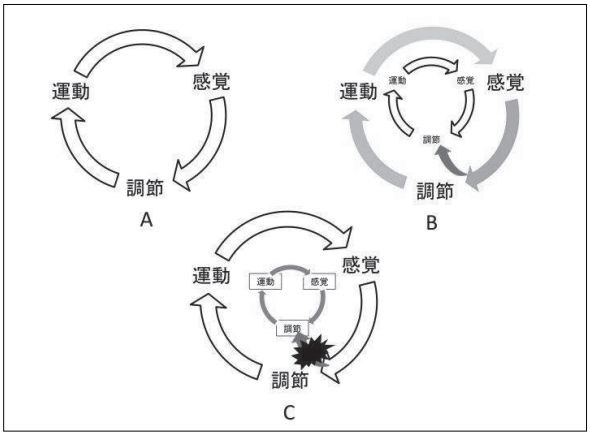


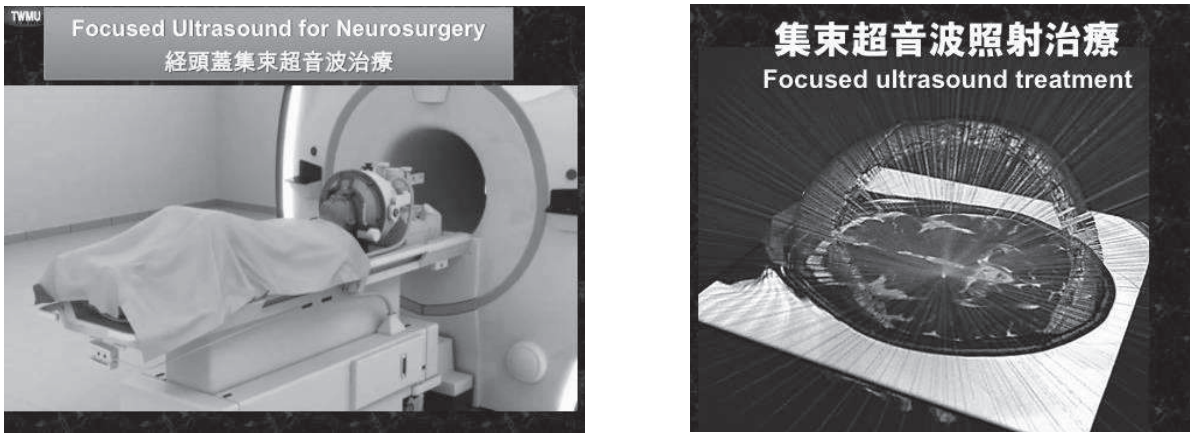
図 4 － 2　山下 補足図

図 4　動作特異性局所ジストニアはトリガーとしての感覚入力で誘発される異常な神経回路の作動により引き起こされる。A：正常な神経ループ。B：異常な神経ループの形成。C：刺激や破壊により異常ループへの移行を遮断する。

女性もおられる。側弯症などさまざまな体幹ジストニアがあるが、整形外科手術ではなく、両側のGPi の DBS で 3 年後に側弯が軽減し、痛みが消失、独歩できるようになった例もある。吃音症が視床梗塞の後、良くなった事例があり、吃音症の原因にジストニアがあるかもしれない。

大脳機能局在論から神経ループの機能異常へ研究と治療が向かっている（**図 6**）。心の問題・心因性と言われ続けて来た「書痙、斜頸、ジストニア、ふるえ、吃音、側弯症」、かつて精神疾患といわれた「てんかん」、現在でも精神疾患とされている「うつ病、強迫神経症、薬物依存」などの神経ループ機能の解明が治療に結びつき、患者さんの明るい未来に繋がっていくことを願っている。

以上のような内容でお話しされた。



A　　B

図 5　A：頭を切らない経頭蓋集束超音波治療。B：複数多数の方向から超音波を一点に照射。

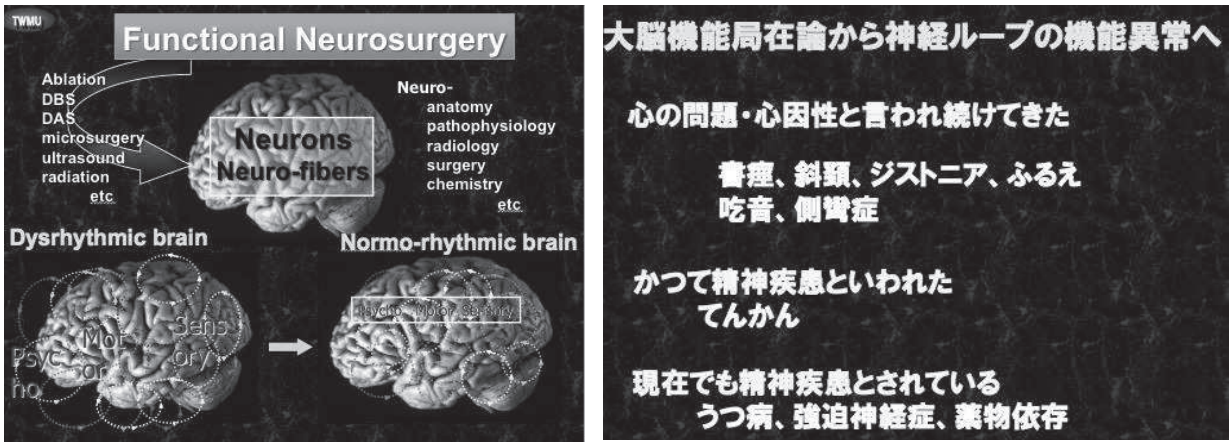


図 6　大脳機能局在論から神経ループ機能異常の解明と治療へと発展していく。
解剖学的な機能部位同士を結びつけているネットワークの正常な働きと異常な働きの研究がなされている。

特別講演 2

「日常診療に潜むライソゾーム病 ー見逃さないためのポイントー」

名古屋セントラル病院ライソゾーム病センター・
血液内科主任医長　**坪井一哉**

［印象記：防府　藤井崇史］

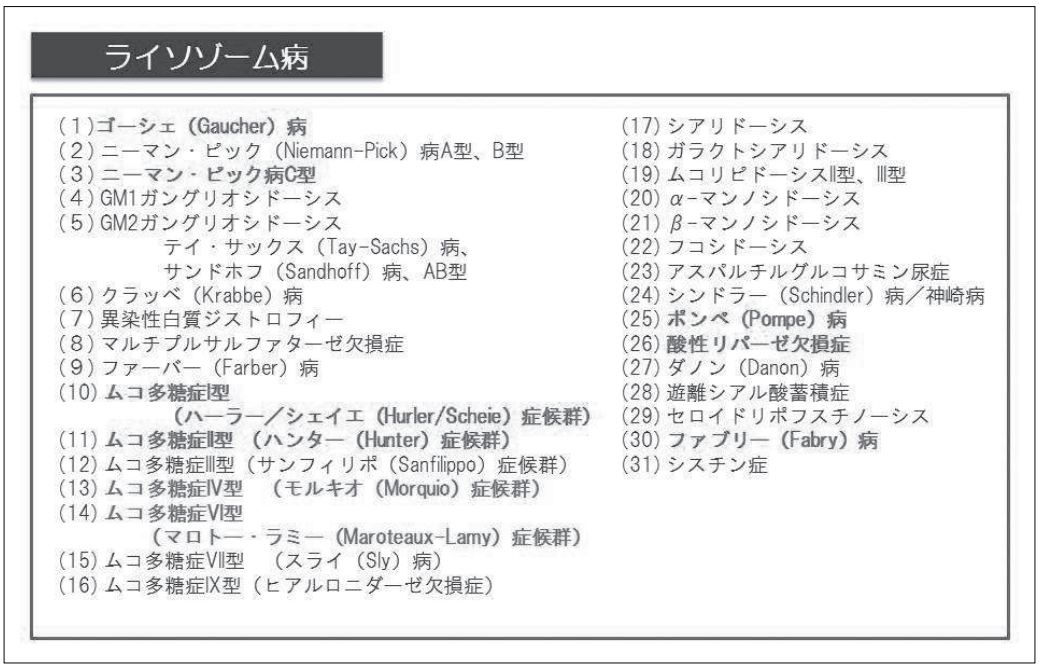
ライソゾーム病は、細胞内の小器官であるライソソーム（lysosome）内の様々な酵素の欠損、または活性の低下により発症する一連の先天性代謝異常である。欠損している酵素の種類により約 30 の疾患が知られ、代表的な疾患としてゴーシェ病、ファブリー病、糖原病Ⅱ型 / ポンペ病、ムコ多糖症などが挙げられる（**図 1**）。今回、講師として来ていただいた坪井一哉 先生はライソゾーム病の診療経験が最も豊富な先生のお一人で、ライソゾーム病、特にゴーシェ病とファブリー病を中心に早期診断の重要性と酵素補充療法等の治療法について講演していただいた。

1. ゴーシェ病

ゴーシェ病（Gaucher disease）は、細胞内ライソソームの加水分解酵素である β- グルコセレブロシダーゼ（glucocerebrosidase）の遺伝的欠損や活性低下のため、本来分解されるグルコセレブロシド（glucocerebroside）を分解できず、肝臓、脾臓、骨髄（マクロファージ）などに蓄積する先天性代謝異常症で、遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。臨床経過、神経症状の有無によりⅠ型(慢性非神経型、成人型)、Ⅱ型（急性神経型、乳児型)、Ⅲ型（亜急性神経型、若年型）に病型分類されている。

主な症状は、肝脾腫、貧血、血小板減少症、神経症状、骨病変などがある。血液検査ではヘモグロビン値低下、血小板数減少、ACE 値の上昇が特徴的である。画像検査では肝脾腫（CT 検査)、骨病変（単純 X 線・骨 MRI 検査）がみられる。

図 1



骨髄検査ではゴーシェ細胞が確認される。酵素活性の測定ではリンパ球または培養皮膚線維芽細胞を用いて β- グルコセレブロシダーゼの活性を測定する。他にも、肝臓や脾臓の組織を採取して蓄積している糖脂質（グルコセレブロシド）が確認できる。最終的には遺伝子解析を行い、グルコセレブロシダーゼ（GBA）遺伝子の変異を確認する。ゴーシェ病は血小板減少と脾腫を特徴とするため、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と誤診され、ステロイド治療や脾臓摘出術が行われる可能性がある。ゴーシェ病で脾臓摘出術を行うと、骨病変が悪化し、骨折を繰り返すことがあるため、特に診断には注意が必要である。

治療は欠損している酵素を体外から点滴で補充し、蓄積している糖脂質を分解、代謝する酵素補充療法が行われる。酵素補充療法の治療薬は、1998 年にイミグルセラーゼ（セレザイム®）、2014 年にベラグルセラーゼアルファ（ビプリブ®）の 2 つの製剤が承認されている。「セレザイム®」は 2 週間に 1 回、1 ～ 2 時間かけて点滴静注する。投与中は定期的に血液検査などを行い、効果を確認するとともに、副作用のチェックを行う。

2. ファブリー病

ファブリー病（Fabry disease）は、細胞内のライソソーム加水分解酵素である α- ガラクトシダーゼ（α-galactosidase）活性の低下により、細胞内ライソソームにグロボトリアオシルセラミド（GL-3：別名 Gb-3、CTH）などの糖脂質の蓄積をきたす先天性代謝異常症である。遺伝形式は X 染色体遺伝形式であり、ヘテロ接合体の女性（ヘテロ型）では無症状の症例から、心不全に至る重篤例まで、その臨床経過は多彩となることが報告されている。心筋肥大、心血管障害、腎障害に加え、疼痛、被角血管腫、角膜混濁などの多彩な症状がみられる。臨床所見や臓器障害、性別により古典型、亜型（心ファブリー、腎ファブリー）、ヘテロ型に分類されている。

脳血管異常は男性 12％、女性 27％に発生し、脳梗塞、または一過性脳虚血発作（TIA）を発症する。その特徴は若年性脳梗塞として発症し、平均発症年齢は男性 33.5 歳、女性 41.4 歳である。MRI 検査では脳の非特異的白質病変、椎骨・脳底動脈の拡張・蛇行、脳血流の過灌流や血流速度の増加が特徴的である。一方、心症状は男性 69％、女性 65％に発現し、左室肥大（主に求心性）、左室機能不全（収縮期および拡張期）、僧帽弁の肥厚と歪曲による僧帽弁逆流、伝導異常がみられる。腎症状は男性 57％、女性 37％に発現し、初期はたん白尿から始まり、いずれは慢性腎不全に移行する。腎臓の糸球体や尿細管に Gb-3 が蓄積することで腎不全が進行し、最終的に糸球体硬化症に至る。末梢神経障害・自律神経障害は男性 69％、女性 50％に症状が発現する。幼少期から出現し、成人に至ると軽減することが多い。四肢末端の感覚異常、および「灼熱感」「突き刺すような」と表現される疼痛発作が出現し、発作性または持続性に数分から数時間持続する。運動、体温変化、またはストレスが疼痛発作の誘因となる。通常の鎮痛薬（NSAIDs 等）では効果はなく、抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトインなど）が有効であり、一般に使用されているオピオイドが使用されることもある。眼症状は男性 73％、女性 77％に発現し、特異的な所見は角膜混濁（渦巻状）、網膜血管異常（血管蛇行）、水晶体混濁（前嚢下または後嚢下白内障）である。ファブリー病の初期徴候としては皮膚症状が高頻度に発現する（男性 78％、女性 50％）。被角血管腫（びまん性体幹被角血管腫）は主に体幹および鼠径部に出現し、左右対称で粟粒～半米粒大の紅色～紫黒色の皮疹である。エクリン汗腺分泌部の障害による発汗低下（低汗症、無汗症）もあり、夏でも汗をかかないためにうつ熱発作をきたすことがある。

これまでの報告から、原因不明の若年性脳血管障害を持つ男性 0.4％、女性 0.8％はファブリー病が原因とされている。また、左室肥大を呈する男性 3.0％、透析を受けている男性 1.0％、女性 0.3％がファブリー病と報告されている。新生児 0.03％がファブリー病との報告があることから、日本の人口から推定すると全国に約 3.8 万人のファブリー病患者がいることになる。しかし、現在確認されているファブリー病患者は約 800 人であることから、多くのファブリー病患者が診断

されていないことになる。山口県においても人口から換算すると約 200 人のファブリー病の患者が診断に至っていない可能性がある。

診断は血液中の酵素（α-GAL）の上昇、畜尿中の糖脂質（CTH）を確認する。最終的には遺伝子変異を確認し、最終診断となる。

治療法は酵素補充療法であり、現在、アガルシダーゼ アルファ（リプレガル®）とアガルシダーゼ ベータ（ファブラザイム®）の２つの製剤が使用可能である。

3. ポンペ病

糖原病Ⅱ型 / ポンペ病（Pompe 病）は、細胞内ライソソーム の加水分解酵素である酸性 α-グルコシダーゼ（GAA）活性が正常値より不足あるいは欠損しているため、この酵素で分解されるグリコーゲンが筋細胞内に蓄積する先天性代謝異常である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝。発症の様式から乳児発症型と遅発型がある。乳児発症型は出生後２～３か月以内に症状が現れ、劇的に進行する。健常な体重増加・維持が難しく、成長不良と診断されることもある。重度な筋力低下、心肥大、呼吸不全、成長不全、肝肥大、舌肥大がみられる。遅発型は成長過程のいずれの時期にも発症し、より緩慢に進行する。一般的に発症年齢が若いほど重症となり、進行も速い。特に体幹および下肢における進行性の筋力低下､労作時疲労、呼吸困難、睡眠時無呼吸、早朝の頭痛、不眠等を生じる。診断は皮膚や筋肉、血液中の酵素活性(GAA)を測定し､筋生検では蓄積しているグリコーゲンを確認することができる。ポンペ病の治療薬はアルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）「マイオザイム®」であり、２週間ごとに３～４時間で点滴静注する。

4. ムコ多糖症

ムコ多糖症は７つの病型を含む疾患群の総称である。体内のムコ多糖を分解するライソゾーム酵素が欠損することにより、全身にムコ多糖が蓄積し、骨関節病変、皮膚・結合組織病変、中枢神経障害、呼吸器・循環器・消化器など全身性の多様な臨床所見を呈する。ムコ多糖症に共通する症状としては、関節拘縮、骨格変形、低身長、特徴的顔貌、巨舌、厚い皮膚、大きな蒙古斑、多毛、気道狭窄、反復性呼吸器感染、難聴、心臓弁膜症、肝脾腫、臍・鼠径ヘルニア、中枢神経障害などがある。

最後に、坪井先生はライソゾーム病の早期診断の重要性を述べられた。早期診断に役立つ診断のチェックポイントとして、ゴーシェ病では５つのチェックポイント（**図 2**）、ファブリー病では７つのチェックポイント（**図 3**）を念頭に置き、正しい診断にたどり着くことが重要である。「近年、酵素補充療法が可能となり、早期発見で病態の進行を止めることができ、長期生存が期待できる疾患となりつつある。」と述べられ、講演を締めくくられた。

図 2

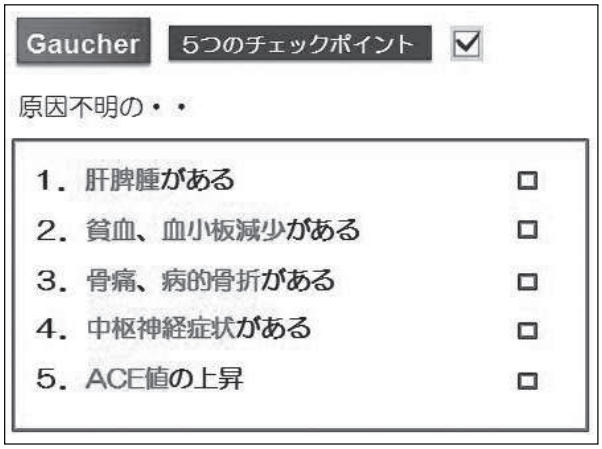
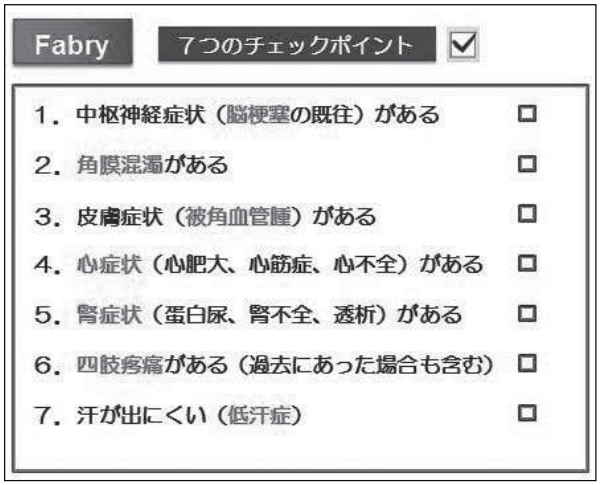


図 3



特別講演 3

「PET 検査がどう役立っているか？」

セントヒル病院放射線室長　菅　一能

［印象記：宇部市　若松隆史］

PET 検査が登場してから今日まで、約 20 年が経過している。しかし、一開業医としては恥ずかしながら、本検査にほとんど関わっていないのが実情である。来院された患者さんが、疾病または「健診」目的で過去に PET 検査を受けた後の、その結果や状況は把握しているものの、医師として患者さんの診断に本検査の依頼や、個人としての「がん検診」のための申込みをするに至っていない。ごくごく近くに PET 検査を受ける場所に居るのにもかかわらず・・・である。

よって全く PET に無知に等しい立場ゆえ今回、菅 先生のご講演を聴講させていただくことは必然的な使命と肝に銘じて参加させていただいた。

始めに、講演される内容の概要についてお話があった。具体的には、(1) F-18FDG を中心とした PET/CT の撮像原理等の総論、(2) F-18FDG PET/CT の腫瘍診療における有用性、(3) F-18FDG PET/CT の炎症疾患への期待、(4) ^{13}N- アンモニア PET（心筋血流 PET)、(5) 脳血流・代謝 PET 検査、(6) 期待される F-18FDG 以外の PET 分子イメージング製剤、(7) PET 装置の進歩：半導体検出器 PET 装置、PET/MRI 装置の 7 項目を挙げられた。以下、各項目に関する講演内容を示す。

まず、(1) F-18FDG PET の撮像原理等の総論においては、この F-18FDG（^{18}F-2- フルオロ -2- デオキシグルコース）という核種が、「がん細胞では糖代謝が亢進している」ことに着目して抗がん剤の開発を試みた、東北大学放射線科の先生が 1978 年に合成したものであることを教えていただいた。その後、抗がん剤としては成功しなかったものの、PET に応用されるようになり現在の F-18 FDG PET となったという。一方で、約 10 年前までは PET 単体での撮像であったが、その後は CT と組み合わせた PET/CT が現在は主流となった。なお、現在の装置は核種を作る地下埋設の装置・光電子増倍管等の全体で約 10 億円もするとのことであった。

さて、FDG PET/CT では一般に悪性病変の検索・評価に有用であることは当然であるが、その際 FDG が病巣部への集積度を示す指標として Key Word の SUV=Standarized Uptake Value（FDG が体内に均一に分布した時の放射能濃度を 1 とした際に、関心領域がその何倍の放射能濃度になるかを表す指標）についての説明があり、その意味・意義として一般的に SUV 値が 2.5 を超えると悪性病変を疑うとのことであった。さらに具体的には、悪性腫瘍の集積度は一般に扁平上皮＞小細胞肺がん＞腺がん、悪性リンパ腫、悪性黒色腫の順で、これらは高集積である一方、高分化型腺がん、消化管表在がん、線維化の強いスキルスがん、粘液産生 / 嚢胞性腫瘍では、細胞量や密度が少なく、一般に集積は乏しいという。しかし、カルチノイドや前立腺がんの FDG 集積度には症例によって幅があるとのことであった。

しかし、その一方で FDG PET/CT の留意点（欠点）として①悪性腫瘍でも細胞量 / 密度および増殖能が乏しいと集積が難しいとされ、大きさも 5mm が限界である、②高分化型肝細胞がん、腎がんでは一旦集積した FDG が分解されやすいため、50％の症例では集積が困難、③良性（炎症）病変にも集積する、④生理的な集積により病変が隠れる（膀胱、腸管)、⑤バックグラウンドの高さ（血糖値・腎機能の影響を受ける）等を挙げ、例えばサルコイドーシスや結核、大腸腺腫、ワルチン腫瘍、良性甲状腺腫等がよく集積するため、

FDG の集積が必ずしも悪性病変を示すものではないことも強調されていた。

次に、（2）FDG PET/CT の有用性については、まず「健常時」におけるがんを見つけ出すのに有用であり、その早期発見・早期治療・高い治癒率に寄与し得るとされ、この PET 検診は現在日本では年間、約 10 万人が受けており、このため核医学会分科会の PET 推進協議会から、「FDG・PET がん検診ガイドライン」が出されているとのことである。本検診により、概ね 100 人に 2 ～ 3 人にがん発見率があるとのことで、甲状腺、大腸、肺、前立腺、乳腺、胃、膵臓、悪性リンパ腫、腎、食道、肝、子宮、膀胱等のがんや多発性骨髄腫、小腸、脳、卵巣等の順で悪性腫瘍が発見されている。

次に、FDG PET/CT の有用な場面として、診断から治療の過程でがん、悪性腫瘍の病期診断（ステージング）が可能となることにより、治癒率や QOL の向上を助け、さらには治癒効果の判定というモニタリングの役目も担うため、結果的にがん治療の水準向上と治療後の患者の安心に資するとされている。併せて治療・治癒後の予後において、本検査実施によりフォローアップすることでがんの再発・転移等の状況が把握できるため、患者さんの社会復帰後の生活をサポート、充実させるのに役立ち得ることにも触れられた。

具体的に FDG PET/CT の実施が、悪性腫瘍の診断、治療予後において、どのように利用されインパクトを与えているかについては、まず、一般的に本検査の実施により全体で検査前より約 30％の治療方針の変更があるとされ、例として、肺の非小細胞がんでは、無益な手術が 20％回避されたというお話であった。診断においても正診率の上昇にも寄与している他、CT では診断できない微小の悪性病変の診断や、がんのリンパ節転移に関して CT よりも優れた診断能を有する他、Stage Ⅰ A 肺腺がんにおける「充実腫瘍部分が 0.8cm 未満、または SUVmax が 1.5 未満で、リンパ節転移のないもの」に適応されている「亜区域切除」が可能かどうかの判断や、T1b（2 ～ 3cm）肺腺がんにおける標準のリンパ節郭清が省略できるかどうかの判断等にも FDG PET/CT が利用されており、治療方針決定の一助となっているという。

一方、膵がんの照射範囲を決定する上で、18F-FDG PET/CT ガイド下の intensity-modulated radiotherapy という FDG の代謝イメージを付加することにより、CT とのズレを補正して治療を行えるため、より綿密な治療計画が可能となっているという。これらは、がんの形態のみならず、その代謝状態を把握できる FDG-PET ならではの事と改めて理解した。なお、肺がんにおいてはその原発巣の FDG 集積が高い程、リンパ管浸潤・リンパ節転移や血管・胸膜への浸潤がしやすいとされている。前述もしたが、治療効果の判定、その後の再発のチェック、予後にも利用されうる本検査であるが、唯一、悪性リンパ腫のみ治療終了後の世界的な「FDG-PET/CT 診断基準ガイドライン」があり、化学療法または化学免疫療法終了後 6 ～ 8 週、放射線または化学放射線療法終了後 8 ～ 12 週後に本検査の施行が望ましいとされている。また FDG-PET/CT における治療効果判定基準「Lugano 分類：2013」についての説明もあった。一方、GIST の分子標的治療の効果判定に SUV 値が利用されており、CT では腫瘍の縮小を認められない治療早期でも FDG 集積の低下を認める例が 30％程度あるとされ、ここにもその有用性をみることができる。がんのフォローアップとしての意義は、予後の予測、予期せぬ部位の再発、転移巣の検出の他、第 2 のがんの検出にも役立つという事実等から改めて明らかであろう。具体的にはこれらにも SUV 値が登場し、例えば治療後の FDG-PET/CT で SUV 値が 4.5 を超えると再発を疑うとされ、また肺がん術後の再発巣の FDG 集積を SUV 値でみた時、値が 11 未満であると平均 18 か月生存するのに対して、値が 11 を超える症例では平均 9 か月の生存であったという。

最後に、F-18 FDG PET/CT は全身が見渡せるという利点もあり、IgG4 関連疾患、G-CSF 産生肺がんでの有用性や、原発不明がんにおいて原発巣検出の感度が 30％程度とされ、また転移が先行して見つかり他の画像検査で原発巣が不明な症例において、本検査施行により 57％に原発巣が

検出されうるとのことであった。

一方では、FDG 集積度の定量評価の新しい方向として、1 ピクセルの SUVmax の欠点を補う目的で、3 次元的に腫瘍全体を評価する Metabolic Tumor Volume（MTV）という SUV 値が 2.5 を超える腫瘍実質の量をみるものや、Total Lesion Glycolysis（TLG）という（SUV 平均値）×（PET tumor Volume）等の解析法が取られつつあるという。その結果、SUVmax の変化のみで見た肺がんの化学放射線治療途中での予後評価においては、有意差の全くないものが、これら FDG 集積度の定量評価を取り入れて比較すると、明らかな有意差が認められることがあるため、今後の普及が期待・予想されている。

次に、（3）FDG PET/CT の炎症性疾患への期待として、FDG が活動性炎症巣や、その関連病変に集積する性質を利用して、不明熱や広範囲の軟部組織における focus の検出、血管炎、動脈壁の活動性プラーク、関節炎等の検出に使用されるなど、良性病変への活用も広がっているという。講演では具体的な例として、サルコイドーシスの診断と治療効果の判定への応用例や、間質性肺炎の予後予測に前述の TLG を用いている例が紹介された。

次に、（4）F-18 FDG 以外の PET イメージング製剤についての説明があり、^{13}N 標識アンモニア PET は心筋の血流をみるうえで、従来のタリウムシンチやスペクトの欠点を補う優れた画像を提供し、さらには組織 100g あたりの血流の絶対値が解るので、循環器内科ではかなり有用な検査となっているとのことである。

次は、（5）脳血流・代謝 PET 検査についての講義があり、これは半減期が 2 分の放射性酸素（^{15}O）で標識した 3 種のガス（O、CO_2、CO）を各々吸入しながら撮影するもので、脳の局所における、血流量、酸素消費量、酸素摂取率、血液量の各々が解析され、バイパス術を代表とする血行再建術の適応の有無を決定する時などに応用されているという。これは保険適用もされており学会ではトピックとなってはいるが、装置がかなり高価なため、まだあまり普及していないという。

さらには、（6）他の FDG 以外の期待される PET イメージング製剤として、脳腫瘍の診断や治療後の再発診断に利用されている ^{11}C メチオニンについての説明があった。これは造影 CT でも染まらない脳腫瘍の診断にも有用で、脳神経外科領域では必須のイメージング製剤となっているとのことであった。この他に ^{11}C-PiB、^{18}F-Florbetapir という核種はアシロイド沈着の診断に、これと関連して [^{18}F]THK、[^{11}C]PBB3、[^{18}F]T807 等はタウのイメージングに使用されているとのことで、認知症の PET イメージングに応用されている。

さらに、アメリカでは保険適応となっている ^{18}F-NaF という骨転移などの骨疾患の診断に利用されているイメージング製剤や、DNA 合成の腫瘍細胞の増殖機能をみる ^{18}F-fluoro thymidine（FLT）、前立腺がんの治療効果をみるのに有用な ^{68}Ga PSMA（specific membrane antigene）、低酸素細胞を描出する ^{18}F-fluoro misonidazole（FMISO）、^{64}Cu-ATSM などの製剤についての紹介、説明があった。

最後に、（7）PET 装置の技術革新について触れた講演の中で、従来の光電子増倍管による検出器の課題であった、アナログ信号 / デジタル信号変換の際に生じるノイズを排除でき、処理速度の向上、分解能の改善が得られるという「半導体検出器搭載 PET 装置」についての紹介があった。ただし、これまたかなりの高額なものらしく、まだ日本には一台しか設置されていないとのことである。一方、PET/CT から、今後まだ日本では 10 台しか設置されていないという PET/MRI が今後より普及し、その各方面での利用・応用が期待されているとのことである。

以上、7 項目の内容について菅 先生はお話されたが、最後にまとめとして、（1）^{18}F-FDG PET/CT は悪性腫瘍の診断には不可欠、（2）^{13}N 標識アンモニア PET は虚血性心疾患の診断に優れる、（3）L-[^{11}C] メチオニン PET/CT は脳腫瘍の診断に不可欠、（4）アシロイド PET が薬剤承認、実用化し認知症診断に期待、（5）FDG 以外 PET のイメージング製剤の実用化に期待、（6）半導体検出器搭載 PET 装置、PET/MRI 装置の革新的技術に期待する、等の項目を改めて強調されて、軽妙かつわかりやすい先生のご講義が終了した。

個人的には、これまで PET というと悪性病変の「画像描出」に有用というイメージのみであったが、本講演を通じて各種のイメージング製剤とともに「代謝イメージング」や FDG の集積等の解析の仕方による「量・大きさ」のみならず、「質」の判断にも応用されている事を学んだ。よって、悪性腫瘍の診断以後の経過・予後における有用性はもとより、炎症疾患や他の良性疾患にも今後さらに広く利用・応用されていくであろうとの印象を強く持った次第である。

最後に、菅 先生には聴講者の一人としてご講演に対して深謝を申し上げるとともに、平成 30 年度の夏、山口市で先生の主催される核医学会が盛大かつ成功のうちに無事終了されることを切に願って本稿を終えたい。

特別講演 4

「今、がん免疫療法に何が起こっているのか？ ―がん治療の新しい流れ―」

国立がん研究センター先端医療開発センター
免疫療法開発分野長　**吉村　清**

［印象記：小野田　清水良一］

吉村先生の経歴

平成 29 年 11 月 19 日（日）に山口県総合保健会館 第一研修室において第 146 回山口県医師会生涯研修セミナーが開催され、国立がん研究センター先端医療開発センター免疫療法開発分野長（築地）の吉村 清 先生による「今、がん免疫療法に何が起こっているのか？―がん治療の新しい流れ―」とのタイトルでのご講演を拝聴する機会を得た。

吉村先生は 1993 年に山口大学医学部医学科をご卒業後、外科学第二講座（現・山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座）に入局され、2001 年に山口大学大学院で IL-18 産生腫瘍を用いた遺伝子免疫療法の研究により博士号を取得された。この研究では当時の廣中平祐学長から山口大学学長賞、ならびに同学部からは医学部長賞が授与されている。翌年の 2002 年から米国のジョンズホプキンス大学に留学され、アシスタントプロフェッサーを経て 2008 年に帰学されるまでの 5 年以上に亘り、がん免疫療法の開発に従事された。現在はこの分野の日本のリーダーの一人として、国立がん研究センターでご活躍中である。

米国での仕事

米国留学当初は遺伝子改変 Listeria の研究を手掛けられ、帰学される前年にはペプチド産生型遺伝子改変 Listeria の治療開発における Proof of concept（POC）取得にまで研究を昇華された。約 1,000 分の 1 に弱毒化した遺伝子改変 Listeria は容易に肝臓および脾臓に優先的に感染し免疫を活性化するほぼ病原性の無い細菌である。オプジーボに代表される免疫チェックポイント阻害剤が、がん免疫療法の主流であるが、残念ながら膵がんには無効のため、唯一膵がんに対して第 3 相試験が開始された「がん免疫療法」があり、それが進行膵がんに対する「がん抗原産生型遺伝子改変 Listeria」を併用した「がん免疫療法」とのことである。この治療では、腫瘍の微小環境において時として腫瘍の成長を手助けしてしまう腫瘍関連マクロファージや、未成熟でそのままでは十分に威力を発揮しない樹状細胞をトール様受容体や Sting 受容体を通じて強力に活性化させることで、自然免疫から獲得免疫までのすべての免疫系の監視機構が最大限にまで高められることから、結果として膵がんの肝転移巣をはじめ、転移巣に対しての既存の化学療法を上回る成績が期待され

る。工夫次第で既存の免疫療法にも光が当てられる可能性を示す事例といえる。また、この研究により Sting アゴニストが免疫療法の一つの主軸になれることが判明し、米国を中心に Sting アゴニストを用いた免疫療法の開発が急速に進められるようになっている。

吉村先生が米国留学中に経験された中で、最も衝撃的であったのは、2004 年に、従来のがんペプチドワクチン療法では期待したほどの抗腫瘍効果は得られないことを当時の世界のトップランナー（NIH に所属する研究者たち）が反省文の形で世界に発信したことである。これを境に、がん免疫療法開発の一大転換期が訪れ、現時点でがん免疫療法の主役である前述の免疫チェックポイント阻害剤、オプジーボの開発にも繋がった。

T 細胞の表面に PD- 1 受容体が発現していることを発見したのは山口県にゆかりがあり、宇部高校のご出身である本庶 佑 先生である。一方でジョンズホプキンンス大学の Drew　Pardoll 教授が次期がん免疫療法の主流になるのは免疫チェックポイント阻害剤であることを提唱し、抗体治療の開発（POC の獲得）、臨床試験を推進した。アシスタントプロフェッサーであった吉村先生も当時の大きな方向転換により 2004 年頃からは免疫チェックポイント分子 PD-L1、PD-L2/PD-1、LAG-3、CTLA-4 を含めた数々の免疫チェックポイント阻害剤の治療への応用を目指した開発の研究に着手されていたとのことである。免疫チェックポイント阻害剤の開発は多くの研究者による膨大な努力・尽力により成り立つが、とりわけ貢献された代表的人物を挙げるとすれば、前述の本庶 佑 先生と Drew　Pardoll 教授に加えて、抗 CTLA-4 抗体の開発を行った James　Allison 博士の 3 名の名前を吉村先生は述べられた。

特別講演の概要：当日の 129 枚のスライドの中から印象に残ったものを中心に記述

1）発がん過程における免疫編集の 3 相について：第 1 相（排除相 elimination）では、生体内で遺伝子変異によりがん化した細胞（transformed cells）ができると、直ちに自然免疫系および獲得免疫系の免疫担当細胞が戦いはじめ、最終的にはキラー細胞によって排除される。第 2 相（平衡相 equilibrium) に進むと、排除されなかったがん細胞と免疫担当細胞が互角に戦う状況となる。臨床的ながんとしては、まだ顕在化には至らない。第 3 相（逃避相 escape）に至ると、腫瘍が免疫系の攻撃から逃れ、増殖を開始し、がん細胞が顕在化した状態となる。

つまり、短期決戦で排除できれば問題はないが、長引くと、活性化した免疫応答を元に戻そうとするホメオスタシス機序が働くとともに、腫瘍がその機序に便乗して積極的に免疫抑制環境を形成し、ついには臨床的ながんが顕在化することとなる。

がん免疫療法の開発は、まさにこの第 3 相の逃避相の機序を分子・遺伝子レベルで解明し、その機序を阻害するとともに、キラー細胞（キラー T 細胞や NK 細胞など）が遊走能や浸潤能も含めて、存分にがん細胞排除機能（使命）を発揮し続けられるように微小環境を整えることにほかならない。

2）がん免疫療法の主役、免疫チェックポイント阻害剤（抗 PD-1 抗体）について：まず、獲得免疫系の攻撃を受けた腫瘍細胞内では、キラー T 細胞表面の免疫チェックポイント分子（PD-1 受容体）に対するリガンドとしての PD-L1 をがん細胞の膜表面に強発現させる機序が働く。この PD-L1 が PD-1 に結合するとキラー T 細胞は無力化・アポトーシスへと誘導され、その結果、腫瘍は排除されることなく増殖し続ける。免疫チェックポイント阻害剤の抗 PD-1 抗体は受容体の PD-1 を覆う鎧となって、リガンドである腫瘍表面に発現した PD-L1 との結合を阻害し、キラー T 細胞がアポトーシスに陥るのを回避することで、腫瘍の増殖を阻止する。

要は、免疫編集の第 3 相（逃避相）を阻止できればがんは増殖できない。但し、これには条件があって、キラー T 細胞が、がん抗原を非自己として強く認識できていることが必須である。オプジーボの保険適応である悪性黒色腫、非小細胞肺がん、胃がんおよび頭頸部がんなどは比較的遺伝子変異の多いがん種であり、キラー T 細胞はこれらのがん種のがん抗原（ネオアンチゲン由来

エピトープペプチド）を強く認識できる。理論的にはミスマッチ修復遺伝子変異などで修復機構が低下した MSI（Microsatellite Instability）のがん種であれば、遺伝子変異が多いことは容易に想像がつき、抗 PD-1 抗体の効果が期待できる。効果が期待できるか否かのバイオマーカーとしては、腫瘍に発現する PD-L1 量が多ければ効果は期待できるとされ、実際、非小細胞肺がんでは PD-L1 がバイオマーカーとなっている。免疫療法の治療効果が発現するまでには半年ぐらいはかかることもあり、その間、何を信じて免疫療法を継続するかの指標（バイオマーカー）の有無は、治療継続の判断に不可欠の要素であるが、一部のがん種による PD-L1 の発現以外は、未だ確固たるバイオマーカーは無いことが問題点である。

3）免疫チェックポイント阻害剤の副作用について：化学療法薬に比較すると頻度は少なく、個々の副作用に関しては 1 %未満のものがほとんどであるが、間質性肺炎と甲状腺機能低下症は 3 %台と、やや高くなっている。Grade3-4 の副作用の多くには原則としてステロイドが使用され、頻度は低いものの重症化に注意がいるものとして、心筋炎、ミオパチー、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、大腸炎（重度の下痢）、1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病などがある。大腸炎にはステロイドとインフリキシマブが併用されることがあり、糖尿病にはインスリンの投与で対処することになる。

4）免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせで効果のある併用療法とその対象となるがん種について：Stage Ⅲ非小細胞肺がんでは化学放射線療法のあと、抗 PD-L1 抗体の投与で、化学放射線療法のみの治療に比較して予後の改善がみられることが海外から報告されている。

5）免疫チェックポイント阻害剤と分子標的治療薬の併用効果について:ゼノグラフト（異種移植）モデルにおいて抗 PD-L1 抗体と併用する分子標的治療薬として、腫瘍増殖シグナルの RAS や BRAF の下流にある MEK を標的とした MEK 阻害薬を用いると、キラー T 細胞の腫瘍への浸潤能と腫瘍自身の MHC クラス I 抗原の発現量が共に高まり、がん抗原（ネオアンチゲン由来エピトープペプチド）を強く認識できることで、腫瘍縮小効果において、各々の単独使用よりも明らかに相乗効果がみられたとのこと。

6）免疫療法（主役）との複合療法で用いられる他の免疫療法（脇役・準主役）について：免疫担当細胞に発現している様々な受容体は、作用の強弱はあるにせよリガンドとの結合で免疫能を直接活性化するものと、逆に抑制するものがある。リガンドは、腫瘍表面に発現しているもの、抗原提示細胞表面のもの、感染や慢性炎症をきたしている細胞から分泌されるものなど､多種多様である。ちなみに、制御性 T 細胞や腫瘍関連マクロファージ（TAM）を介する経路はキラー T 細胞の活性を抑制する。

免疫療法の脇役に関して幾つかの具体例を示すと、がん免疫療法ではキラー T 細胞に発現し、抑制的に働く受容体（LAG-3 や Tim-3）はそれらの阻害薬でブロックし、活性化に寄与する受容体（OX40 や 4-1BB）にはアゴニストを使用することになる。また、腫瘍や樹状細胞が分泌する物質（IDO）が、トリプトファンの代謝を介して、間接的に免疫抑制的に働くときには、その物質に対する阻害薬（IDO 阻害剤）を使用する。さらに、単球が、免疫抑制的に振る舞う M2 型マクロファージへと分化するために膜表面に発現させるプロスタグランジン E2 に対する受容体 EP4 には EP4 阻害剤を使用する。

7）（スーパーキラー T 細胞とでも表現できそうな）CAR-T 細胞療法について：通常、キラー T 細胞は、がん細胞の MHC クラス I 上に提示された抗原由来エピトープペプチドを自身の膜表面の T 細胞受容体（TCR）に結合させることで、がん抗原として認識し、がん細胞を攻撃する。一方、代表的な CAR-T 細胞は、強力な T 細胞活性化シグナル受容体（4-1BB、CD28 など）を複数個連結させたものの先端に、さらに、がん細胞表面タンパクに特異的に結合できる抗体の単鎖 Fv 領域を加工して結合させた新規の「キメラ抗原受容体（CAR）」を、人為的に遺伝子形質誘導（ウイルスによる遺伝子導入）によって、ドナー由来の T 細胞に発現させたキラー T 細胞のことである。非常に長い表現となったが、簡単に言えば、がん抗原を認識する受容体が、TCR の代わりに、CAR に取り替えられたものといえる。この CAR-T 細胞療法は特定の血液のがん等に非常に良く効くと

いわれるが、ICU に入室して、気管内挿管による呼吸管理が余儀なくされることもあるほどの厳しい治療の側面も有する。

8）がん局所の炎症の有無と治療法の選択について：動物実験で、化学物質による慢性刺激で発がんさせ、慢性炎症を局所に伴う担癌モデルと、がん細胞を直接移植し、局所に炎症を伴わない担癌モデルを作成し、免疫療法で、T 細胞の積極的な活性化（アクセルを踏むこと）が有効か、それとも T 細胞の抑制の解除（ブレーキを解除すること）が有効かを調べた実験がある。その結果から、局所に慢性炎症を伴うがんに浸潤している T 細胞は、炎症による影響で免疫チェックポイント分子を介した抑制のシグナルが入り続けており、この場合は抑制の解除が有効とのこと。つまり、免疫チェックポイント阻害剤による免疫チェックポイント分子に蓋を被せる（抑制を解除する）ことが治療の基本となる。一方、局所に炎症がない場合には活性化を促進するアゴニストによる治療が有効とのことであった。

9）がん免疫療法の新たな主役の可能性を秘めた NK 細胞、CD8 陽性 T 細胞、γδT 細胞に発現する活性化受容体 NKG2D（Natural killer group member D）と、そのリガンドで、正常組織では発現なく、腫瘍に広く発現している NKG2D リガンド（NKG2DL）について：ヒトの NKG2DL には① UL16 結合タンパク質（ULBP1-6）と② MHC クラス I 関連タンパク質 A、B（MICA/MICB）があり、胃がんや大腸がんでは①もしくは②が相補的にほぼすべての腫瘍に発現している。これと結合する受容体 NKG2D は自然免疫系の NK 細胞のみならず獲得免疫系の細胞障害性 T 細胞にも共通の受容体である。実際には多くのがん患者では、この受容体を強発現した T 細胞を多く有する人は割合として低い反面、この患者の予後は良いことが分かった。ちなみに、受容体の発現量は免疫担当細胞ごとに異なるものの、発現量の非常に多い T 細胞のみを増やして腫瘍と一緒に培養すると、腫瘍塊への浸潤能は高く、非常によく効くとのことであった。筆者の感想として、この機序が普通に働いていれば胃がんや大腸がんは発生しないと思うのだが・・・。吉村先生もまだまだ解明すべき課題がある旨のコメントを述べられた。

10）Wnt シグナルを通して腫瘍と T 細胞の間でやり取りされている分子 N について：この分子 N をノックダウンすると腫瘍が柔らかくなって、T 細胞が腫瘍塊の中に容易に浸潤していくとのこと。これを生体内でどのようにコントロールするかを現在研究中とのことで、最先端の研究のようである。

11）免疫チェックポイント阻害剤の投与期間について：長期投与が望まれるとのこと。1 年で中止した途端、多くの腫瘍はすぐに再燃するとのこと。オプジーボは高額な薬剤だが、今のところずっと投与することがいいとしか言えないとのこと。

興味を持ったこと

質疑応答の中でフロアから、手術、分子標的治療薬を含む化学療法、放射線療法などの従来のがん治療によって、治っていく人がたくさんおられる中で、新しい薬剤で、非常に高価なものを導入する意義はどのように理解すればよいかとの質問があった。

吉村先生のご意見は、現時点で免疫チェックポイント阻害剤を使うとしたら、圧倒的に免疫療法が有利な時だけ使うのが基本とのこと。薬価のことを除けば、仮に奏効率が全く同じであるならば、本来、免疫療法が最も副作用は少なく、特殊な副作用を除けば体にはやさしいことが多いとのことであった。

筆者は iPS 細胞と免疫療法との関係について現状を尋ねたが、現在はドナーの T 細胞をほぼ無限に増やす技術が確立されており、そういう意味では、あえて iPS 細胞に頼ることはないといった意見もあるとのことであった。ただ、京都大学では iPS 細胞から T 細胞を作ることには既に成功しているとのことで、学問として、がん研究センターと京都大学は意見交換をし合っている仲であるとのこと。

20 ～ 30 年後の免疫学の教科書がどのようになっているかをぜひ見てみたいと思うが、吉村先生は独自の道を免疫学の領域で切り拓くとの覚悟をもって研究生活を送っておられるので、日本から世界に画期的な成果が発せられる日もそう遠くはないと確信できる特別講演であった。吉村先生の今後益々のご活躍をお祈りしたい。