

第 153 回 山口県医師会生涯研修セミナー

令和元年度第 2 回日本医師会生涯教育講座

と き 令和元年 9 月 1 日 (日) 10:00 ~ 15:00

ところ 山口県医師会 6 階 大会議室

特別講演 1

「健康寿命延伸をめざした生活習慣病対策 ～メタボからフレイルへ～」

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター理事長 荒井 秀典

[印象記：防 府 藤井 崇史]



現在、わが国では 75 歳以上の高齢者人口が 25% を超え、2025 年には 75 歳以上の後期高齢者が 2,000 万人を超えることが予想され、世界一の超高齢社会となる。平均寿命が延伸し、元気な高齢者が増えているといわれているが、健康寿命は男性で約 9 年、女性では約 13 年であり、平均寿命より短い状態にある。これは、男性は死を前にして平均 9 年間、女性は 13 年間要介護状態にあることを示している。また、75 歳以上の後期高齢者における要介護の原因の 1 位は老衰（フレイル）である。したがって、健康寿命を延伸し、要介護状態である期間をいかに減らすかが世界一の長寿国である日本における喫緊の課題であり、高齢者の増加に合わせて、保健、医療、介護政策の見直しが必要である。本講演では高齢者の要介護の重要な要因となるフレイルやサルコペニアをいかにして予防し、治療するか戦略を詳細に示された。

高齢者診療の基本的な方針

60 歳代から 80 歳代における高齢者の診療スタンスは年齢により異なる。60 歳ではガイドラインに沿ったメタボ対策が必要であるが、70 歳代になるとガイドラインだけではなく、高齢者総合的機能評価（CGA）を行い、個別対応が必要と

なる。中にはフレイルやサルコペニアの予防も念頭に入れた対応が必要である。80 歳代では CGA を行う以外にもフレイルやサルコペニアの評価と適正な介入が必要であり、低栄養や老年症候群の予防対策を行う必要がある。一方で、急速な高齢化と糖尿病の管理が向上したことにより、糖尿病をもつ高齢者が増加している。高齢者糖尿病において、合併症の予防のために血糖、血圧、脂質、肥満の管理が重要であるのは言うまでもないが、同時に加齢とともに増加するさまざまな老年症候群への対応も必要となる。この老年症候群の中で認知症とともに注目を集めている病態が、フレイルとサルコペニアである。高齢者の糖尿病は食後高血糖や低血糖を起こしやすく、患者の特徴や健康状態により、3 つのカテゴリーに分けられている。その中で中等度以上に認知症が進行し、基本的 ADL が低下しているカテゴリー 3 では安全を期し HbA1c を 8.0% 未満にコントロールすることが推奨されている。

“フレイル”とは

フレイルは Frailty の日本語訳であり、これまでは「虚弱」が使われてきたが、「老衰」や「衰弱」、「脆弱」といった日本語訳も使われることがあり、“加齢に伴って不可逆的に老い衰えた状態”

といった印象を与えていた。しかし、Frailty には、しかるべき介入により再び健全な状態に戻るといふ可逆性が包含されているため、Frailty に陥った高齢者を早期に発見し、適切な介入をすることにより、生活機能の維持・向上を図ることができると考えられる。また、「虚弱」では Frailty の持つ多面的な要素、すなわち身体的、精神心理的、社会的側面のニュアンスを十分に表現できているとは言いがたい。したがって、日本老年医学会は Frailty の認知度を高め、予防の重要性を広く啓発するため、Frailty のより適切な日本語訳の検討を行った。広く意見を募って検討した結果、「虚弱」に代わって「フレイル」と表すこととなった。

65 歳以上 75 歳未満の前期高齢者と 75 歳以上の後期高齢者を比較すると、後期高齢者においては加齢による様々な生理的予備能の衰えにより、外的なストレスに対する脆弱性が高まり、感染症、手術、事故を契機として元の生活機能を維持することができなくなることが多くなっていく。要介護高齢者の割合も前期高齢者では 5% 未満であるが、後期高齢者では約 30% となり、大きな差を認めている。また、外来で高齢者の診療をしていると、特別な食事療法を行っていないにもかかわらず、1 年くらいでゆっくり体重が減ってきたり、疲れやすさ・体力の衰えを訴えたりする患者を経験することが多い。体重減少や易疲労感の原因精査のためには、まずは薬物による副作用の有無を確認すべきであるが、がん、甲状腺機能低下症、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) などの炎症性疾患、膠原病、貧血、心不全、冠動脈疾患、腎不全、気管支喘息、COPD、認知症、うつ状態の有無につき精査を行っても全く異常を認められず、結果的にフレイルと診断されることがある。

フレイルの概念

フレイルとは、加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって生じる健康障害に対する脆弱性が増加した状態と理解される。実際、フレイル高齢者では日常生活機能障害、施設入所、転倒、入院をはじめとする健康障害を認めやすく、死亡割合も高くなることが知られている。フレイルは、高齢者の生命・機能予後の推定ならびに包括的高齢者医療を行う上でも重要な概念であることがわ

かる。フレイルにおいては後に述べるサルコペニアや生活機能障害、免疫異常、神経内分泌異常などの異常が複合的に関与している。多くの要因がフレイルに関わることが知られているが、543 名の 70 歳から 79 歳の女性のデータを解析した Women's Health Study においては、高血糖がフレイルと関連することが示された。さらに高血糖だけではなく、インスリン抵抗性、慢性炎症、低筋肉量との関連も指摘されている。また、疾患との関連で言えば、脳卒中、心不全などの心疾患、COPD などもフレイルに関係すると考えられている。

フレイルの疫学

Weiss らによれば、地域在住高齢者におけるフレイルの頻度は 7～10% とされているが、別の報告によれば、75 歳以上の高齢者におけるフレイルの頻度は 20～30% であり、年齢とともにその頻度は増加することが示されている。したがって、加齢はフレイルの極めて重要な要因であり、社会の高齢化とともにフレイルの頻度が増加することが予想される。なお、わが国においては Shimada らが、地域在住高齢者における Fried の定義を用いたフレイルの頻度は 11.3% であった (平均年齢 71 歳)。

フレイルの診断基準

急性期病院だけではなく、地域在住の高齢者においてもフレイルを評価し、適切な介入を行うことが重要である。フレイルのスクリーニング法として簡易フレイル・インデックスがある。6 か月で 2～3 kg の体重減少、歩行速度の低下、ウォーキングの有無、5 分前の記憶の有無、易疲労感の有無等を点数化する方法である。また、フレイルの評価法 (J-CHS 基準) では体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度、身体活動の状態を評価して、ひとつでも当てはまればプレフレイルとして介入の対象となる。

本邦においては 2006 年より基本チェックリストを用いた介護予防が行われている。基本チェックリストは、介護保険の認定を受けていない高齢者を対象とした、要介護状態に陥るリスクの高い高齢者をスクリーニングするための方法であり、

自己記入式の総合機能評価である。1～3は手段的ADL、4、5は社会的ADL、6～10は運動・転倒、11、12は栄養、13～15は口腔機能、16、17は閉じこもり、18～20は認知症、21～25はうつに関する質問事項である。一定の基準を超えた場合「二次予防事業対象者」と判定され、各地域包括支援センターで介護予防プログラム（運動器の機能向上、栄養改善、口腔機能向上、閉じこもり予防・支援、認知症予防・支援、うつ予防・支援）が実施される。この基本チェックリストを用いて、要介護認定などをアウトカムとした調査がいくつか行われているが、我々の調査結果からすると25項目中7項目以上チェックがついた場合に、6項目以下と比べて有意に要介護認定を受けやすくなり、カットオフを6と7の間とすることが、要介護認定の予測に関して最も感度、特異度に優れることが明らかとなっている。この基本チェックリストはフレイルの身体的、精神心理的、社会的側面を含む優れたツールであると思われるが、日本独自のものであり、そのままの形では国際的に比較することはできない。基本チェックリストには客観的指標やバイオマーカーが含まれておらず、身体的、精神心理的、社会的側面を含みつつ、客観的指標やバイオマーカーを含めたフレイルの評価指標がより有用かもしれない。

フレイルに対する介入法

このようにフレイルの概念は比較的新しく、しかも一般の医療専門職における認知度が低いために、適切かつ必要な介入が行われていないのが現状である。すでに述べたようにフレイルは加齢に加え、多面的な要因により発症する。したがって、多面的な介入が必要である。フレイルの予防・介入には、運動介入、栄養介入、適切な疾患管理、社会参加の促進、口腔機能の維持、感染予防対策、易疲労感の原因検索、医原性原因の排除（Polypharmacy：過度に厳格な栄養指導）等の対応が必要である。しかし、これまでの介入研究の結果は芳しくないが、運動と栄養療法のフレイルに対する効果を検証した2,964名のコホートで5年間の追跡調査をした結果、運動、栄養によりフレイルの予防ができることが明らかとなった。す

なわち、サルコペニアへの介入と同様、蛋白質とビタミンDの摂取を十分に行い、適切な運動を行うことが重要と考えられる。さらに、社会参加を積極的に行うとともに、ワクチンなどによる感染予防に留意し、Polypharmacyに注意する。特に、抗精神病薬、ベンジアゼピン系睡眠薬、抗うつ薬、パーキンソン病治療薬、オキシブチニン、H1受容体拮抗薬、H2受容体拮抗薬などの長期投与は認知症やフレイルのリスクを明らかに増加させる。ただし、これらの介入法に関するエビデンスは十分とはいえず、病態、疫学、介入法などについて、さらに研究データを蓄積する必要がある。

身体的フレイルにおけるサルコペニアの意義

フレイルの3要素のうち、身体的フレイルの原因としてサルコペニアの関与が注目されている。ヒトの筋肉量は30歳代から年間1～2%ずつ減少し、80歳頃までに約30%の筋肉が失われる。このような筋肉量の減少は骨密度のように加齢とともに減少傾向を示すものの個人差が大きい。筋肉量の低下は歩行速度や握力の低下に繋がる。サルコペニアという概念を提唱したのは、Rosenbergであるが、彼は1980年代後半にギリシャ語のsarco、peniaというそれぞれ筋肉、減少を意味する語を組み合わせることによりサルコペニアという概念を提唱した。高齢者においては筋肉量の減少がある一定レベル以上に進行すると身体機能が低下し、ADL低下、転倒、入院、死亡などのリスクが高まることが明らかになっている。筋肉量の減少だけでなく、それに伴う歩行速度の低下や握力などの筋力低下が重要であり、欧米の研究グループにより、歩行速度、握力及び筋肉量を指標としたサルコペニアの診断基準が提唱された。サルコペニアの定義は、「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL低下、死のリスクを伴うもの」と定められている。ここでは、筋量低下、筋力低下（握力：男性30kg未満、女性20kg未満）、身体機能低下（歩行速度0.8m/秒以下）から構成される臨床的な診断手順が示された。ここでは65歳以上の高齢者を対象とし、筋肉量低下が必須条件とされ、それに筋力低下（握力）、ま

たは身体機能低下（歩行速度）のどちらかが加われば、サルコペニアの診断に至る。

なお、筋肉量の評価には DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) 法が推奨され、DXA により求めた四肢筋肉量を身長²で除した値を SMI (skeletal muscle index) として用いられている。そして、低筋肉量の定義は若年者（おおむね 20～40 歳、男女別）の平均値 - 2SD 未満とされている。さらに、サルコペニアの病期分類として、筋量低下のみを前サルコペニア、筋量低下、筋力低下、身体機能低下の全てを伴う場合を重度サルコペニアと定義した。しかし、欧米人の基準がアジア人にそのまま適用できるかどうかについても明らかではないため、アジア人のための診断基準が提唱された。我々の診断基準においては、ヨーロッパの基準同様に握力と歩行速度のいずれかの低下を有し、筋肉量の減少が認められる場合にサルコペニアと診断することとした。しかし、欧米人とは体格や生活習慣も異なるため、アジア人独自の基準として、握力は男性 26kg 未満、女性 18kg 未満を握力低下とし、筋肉量については DXA で、男性 7.0 kg/m² 未満、女性 5.4 kg/m² 未満、BIA では、男性 7.0 kg/m² 未満、女性 5.7 kg/m² 未満を筋肉量低下と定義した。今後はこの診断基準を用いたアウトカム研究が行われる予定である。

サルコペニアの治療

サルコペニアに対して、現時点で推奨される治療法は栄養及び運動療法である。栄養に関して

はビタミン D の補充（800IU 以上）、及び高タンパク食が推奨される。日本人高齢者の平均蛋白質摂取量は 0.8 g/kg/日程度とされているが、サルコペニアがある場合には 1.0～1.2 g/kg/日程度の蛋白摂取が必要とされる。高齢者の場合、歯科的な問題や味覚の問題により通常の食事のみでは高蛋白の摂取が困難なケースもある。そのようなケースでは、栄養補助食品の使用を検討すべきである。運動に関しては有酸素運動（歩行量は 8000 歩を目標）もレジスタンス運動も筋肉量増加に効果があることが知られている。しかし、レジスタンス運動は筋疲労をもたらすため、高齢者においては週 2～3 回程度が望ましい。すなわち、歩行などの有酸素運動に加えて、レジスタンス運動を週 2～3 回組み合わせ、さらに栄養療法も組み合わせれば、3 カ月程度で筋肉量の増加が期待できると言われている。

最後に、フレイルは高齢者の生命・機能予後の推定や包括的医療を行う上でも重要な概念であり、介入可能な病態であることを意識し、早期診断と早期の介入治療を行うことが望ましいことを強調された。これからの高齢化時代を迎える中で、高齢者の健康増進をこれまで以上に意識すべきであり、そのためには、すべての医療専門職がフレイルとサルコペニアの概念を十分に理解することが重要であると述べられ、講演を締めくくられた。

特別講演 2

「膵がん早期診断のための検診と最新の抗がん剤治療」

大阪国際がんセンター検診部消化器検診科副部長 井岡 達也

〔印象記：山陽小野田 清水良一〕



令和元年 9 月 1 日（日）に山口県医師会 6 階会議室で開催された第 153 回山口県医師会生涯研修セミナーにおいて、「特別講演 2：膵がん早

期診断のための検診と最新の抗がん剤治療」を聴講する機会を得た。井岡先生は現在、大阪国際がんセンター（移転前の旧名称：大阪府立成人病

センター) の膵がんセンター内科系部門長の要職に就いておられ、JCOG 肝胆膵グループ代表委員ならびに日本膵臓学会、2019 年版膵癌診療ガイドライン委員を務められる等、日本の膵がん治療を牽引するリーダーの一人としてご活躍中である。当日はご講演の前半で膵がん早期診断のための検診の工夫を解説され、後半で膵がんに対する最新の抗がん剤治療を解説された。

講演の要旨

まず、ご講演の前半で、「膵がん早期診断のための検診」について解説された。

死亡者数の多い「がん」のランキングで、肺がん、胃がん、結腸がんはよく耳にする。では、膵がんはというと、男女ともに 5 位以内に入っており、そう珍しいがんではなく、事実、多くの著名人が 60 歳代前後で膵がんにより命を落とされている。「がん」による死亡者数のランキングで膵がんが上位に入る理由として、次に述べるような背景がある。膵がんの 5 年生存率は 10% を大きく下回り、IV 期では 1 ~ 2% である。3 年生存率でやっと 10% に届くものの、IV 期では 3% と、難治性がん位置付けられている。I ~ II 期の膵がんでは 3 年生存率が 60% と比較的高く、早期に発見すれば根治も夢ではないが、がん検診に適し、すべてのタイプの膵がんにも有効な早期発見の決め手となる手段が確立されていないことが、膵がんの予後を悪くしている最大の要因である。

症状が出てから見つかる膵がんは既に局所進行がんとなっていることが多く、治癒切除が困難な場合が多い。比較的進行した膵がんの症状も特別なものはなく、ほかの病気と間違えられやすい腹痛・背部痛・腰痛等のため、確定診断が遅れがちになる。さらに、鈍い痛みで我慢できなくもないので放置されることが多い。膵がんが進行するにつれて、食べると痛みが強くなるので食べられなくなることによる体重減少や糖尿病の悪化等が認められ、黄疸の出現や、腹水が溜まると治療がよいよ難しくなる。

では、「どんな人が膵がんになりやすいか」については、以前から「過去に膵炎といわれた」、「家族が膵がんと診断された」、「糖尿病といわれている」、「喫煙している (過去に喫煙していた)」と

いった問診でのリスク因子が挙げられているが、膵がん発見率の向上には 2 ~ 3 倍までの貢献度に留まる。ちなみに、家族に膵がんが 3 人居れば、リスクは 30 倍になるとは言われているが、3 人も膵がんが発見されるケースの頻度はそんなには高くない。

一方、肝炎ウイルス陽性者からの肝細胞癌の早期発見や、ピロリ菌陽性者から胃がんを見つけるように、膵がんの場合にもハイリスクグループの囲い込みができれば、重点的な検診を実施することで予後改善に貢献できるはずである。そこで、演者らの施設では、検診で「主膵管拡張がある」、「膵のう胞がある」等の「膵臓の形態異常を指摘された人」に着目し、ハイリスクグループとして囲い込みを行い、膵がんの早期発見に繋げる成果を挙げつつある。その際、同時に「急に血糖値が高くなった」、「血清アミラーゼ値が高くなった」、「脂肪が浮くような下痢を認める」といった所見も見逃さないようにしつつ追跡が行われている。

具体的には、膵がんの検診を受けるのであれば、膵がんの診断が得意な専門の施設でハイリスクか否かの危険度を判定してもらうことが、膵がんの早期発見に繋がる第一歩である。ハイリスクと判定されたら、被曝の心配のない定期的な腹部超音波検査で経過観察を行い、必要に応じて精査を追加し、早期診断に繋げることになる。真の早期膵がんの段階で見つければ、膵がんの完全治癒も可能である。

膵臓の形態変化を超音波検査で見逃さないための工夫は、①ベッドの角度を調節し、上半身を 60 度ぐらい起こし、腹筋の緊張を取り除くとともに、肝下縁の下垂を促し、肝臓を音響窓として利用する、②検査前にスチール缶入りのミルクティーを一本飲んでいただき、胃内を液体で満たして音響窓として利用できるようにし、膵頭部や膵尾部の描出を容易にする。仮に、スチール缶入りミルクティーの代わりに水道水を用いてしまうと、胃内で気泡がたくさん発生して、音響窓としては役立たなくなるので注意を要する。

演者の施設では、過去の臨床試験で「径 2.5mm 以上の主膵管拡張がある」または「膵のう胞がある」等の「膵臓に形態異常のある 555 例」と「形態異常のない 503 例」の計 1,058 例の検診登録

者（平均年齢 61.8 歳、36～80 歳）を対象に 6 年以上の観察を行い、12 例の膵がんを発見した。この時、「主膵管拡張」と「膵のう胞」の両方を有する者の膵がん発症率は「両所見とも認めない者」の約 30 倍弱に達し、膵がんの高リスク因子となることを確認した。

最近の 10 年弱の間に、前述の「主膵管拡張」と「膵のう胞」の両方を有する検診登録者（＝ハイリスクグループ）を新たに設定し、超音波検査を 3 か月毎に実施する群と 6 か月毎に実施する群とに無作為に割り付けし、両群ともに 1 年に 1 回は造影 CT 検査を実施する臨床試験を実施してきた。今年中に最終結果が出る見込みであり、約 300 例の検診登録者を対象とした 10 年弱の追跡で、19 名の膵がんが発見された。しかも、全員 I～II 期の早期膵がんで、手術が実施できている。

早期膵がんを発見するための膵がん検診の真髄は、①適切なハイリスクグループの設定、②専門的な超音波技師の育成、③高性能の超音波機器の使用、④所見に変化が見られた時の適切な追加検査体制の充実（超音波内視鏡検査や ERP による膵液細胞診）の 4 点に尽きると考えている。そのためには、一般的ながん検診の逐年検診は適さず、地域のがん診療拠点施設等に膵がんのハイリスクグループを集約し、少なくとも半年単位での比較読影による僅かな形態異常を捉えて精査する体制の構築が望まれる。これによって、膵がん全体の 10～20% を占める膵管拡張や膵のう胞経由で発症する膵がんについては、外科治療による治癒が望める早期膵がんの段階で拾い上げる目途がついた。

ご講演の後半では、早期発見が困難な膵がんの予後改善に繋げる「膵がん治療の四本柱の一つとしての最新の抗がん剤治療」を中心に解説された。膵がん治療は「外科治療」および「放射線治療」の局所療法と、「抗がん剤治療」および「緩和治療」の全身療法を組み合わせた四本柱からなる「集学的治療」によって成り立っている。この際、根治術が望めない段階で、いきなり「外科手術」を行うのは得策ではないことが過去の成績で示されている。

根治を目指す上で最も重要なのは、いかにして「外科治療での治癒切除」の可能な病期まで周術

期にダウンステージできるかにかかっている。放射線治療は担当医による上手・下手が極端であり、日常生活を送りながらの抗がん剤治療には充実した外来化学療法が欠かせないため、施設の選択肢は自ずと限られるものである。また、術前化学放射線療法を完遂する上では、栄養状態の指標等を含めたパフォーマンス・ステータス（PS）を緩和治療により改善させておくことも極めて大事である。これらの諸条件を兼ね備え、外科治療での膵がんの治癒切除を目指せる施設としては、結局のところ「がん診療連携拠点病院もしくはそれに準じた施設」での治療が基本となる。ちなみに、演者の所属する大阪国際がんセンターは膵がん治療症例数が国内トップとなり、本邦における膵がんの治療成績向上に大きく貢献できるよう集学的治療の各領域の専門家の育成に努めている。

目下のところ、周術期で重要な役割を担うのは「抗がん剤治療」である。2001 年に承認されたゲムシタビンが、それまでの 5-FU に対して膵がんの痛みを緩和しつつ、生存期間の中央値でも 1 か月以上の改善が認められたことで当時の膵がん治療の標準療法になった。現在では、ゲムシタビン単剤では、術前化学療法としての役割を果たせるほどの腫瘍縮小効果には乏しく、多剤併用による抗がん剤治療の key drug として位置付けられている。

分子標的治療薬で経口剤のタルセバ（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤）が登場し、切除不能進行膵がんにゲムシタビンと併用することで僅かに上乗せ効果が確認されたが、ニキビ様皮疹と間質性肺炎の有害事象があり、何より、治療効果を予測するためのバイオマーカーがなく、本邦では人気がなかった。

次に、日本の経口剤 S-1 をゲムシタビンと比較する臨床試験を台湾との共同で実施したが、統計学的には S-1 単独でも、S-1 とゲムシタビンとの併用のいずれの治療成績でも、ゲムシタビン単独の治療成績との比較で、いずれも優越性を証明できなかった。演者の印象では、S-1 単独群を放棄し、ゲムシタビンとの併用療法のみ患者割り付けを限定して症例数を増やして実施していれば、少なくとも S-1 の上乗せ効果は証明できたのではないかとの想いがあり、悔やまれる結果となって

しまった。

現時点で、膵がんに対する化学療法として推奨されているのはフランスでの第Ⅲ相試験でゲムシタビンを凌駕する成績が証明された多剤併用療法の FOLFIRINOX（ロイコボリン +5-FU+イリノテカン+オキサリプラチン）もしくは GEM+nab-PTX（ゲムシタビン+アルブミン懸濁型パクリタキセルの 2 剤併用療法）のいずれかである。演者の施設では GEM+nab-PTX を用いることで膵がんの治療成績向上に貢献できている。

質疑応答と筆者の理解

具体的な膵がんの治療については、質疑応答の中で次のような回答があった。

膵がんを 4 つに分類し、「①遠隔転移のあるⅣ期の膵がん、②局所進行切除不能膵がん、③切除可能境界（Borderline resectable: : BR）膵がん、④切除可能膵がん」の各々に対する治療方針が明確になっている施設に膵がん症例が集まる時代となっている。

一例を挙げると、門脈の半周以上に浸潤がある等の BR 膵がんに対する治療では、術前化学放射線療法は必須の要件である。手順は、緩和医療でオピオイドを投与して食後の痛みを抑え、夜間の十分な睡眠を確保し PS を良好に保ちつつ、GEM+nab-PTX を 2 か月間で完遂する。次に、術後の後腹膜再発を予防する目的で局所放射線療法を 2 か月実施する。この際、重粒子線は効果が乏しいので、通常の放射線治療を行う。この一連の 4 か月に及ぶ術前化学放射線療法の期間中に遠隔転移が起これなければ、根治的手術を実施し、その後は腫瘍内科医のもとで化学療法を病期に応じて継続することになる。

日本では肺がん治療に携わる腫瘍内科医は多いが、消化器がん専門の腫瘍内科医は少ない。要は、ハイボリュームセンターで腫瘍内科医と患者との

かかわり方を学ぶ機会を持つことで、専門の知識さえ身につけば、がん治療認定医の資格を有する外科医が化学療法を担っても差し支えはない。その際の留意点は、安易に化学療法薬の減量投与を行わないことに尽きる。減量投与すると再発率が高くなることを患者が悟れるようにうまく説明できれば、一人前の腫瘍内科医といえる。ただし、とことんの延命治療を希望するか否かについては、個々の患者との人生会議の中で十分に確認しておくことも肝要である。

筆者の印象に残ったこと

かかりつけ医のみならず、患者の居住区内にある一般病院からも大阪国際がんセンターに膵がん患者が紹介される背景に、難治性がん位置付けられている膵がん患者の治療経過を紹介元の主治医に頻繁に手紙を書くことで通知し、最後まで井岡先生が責任をもって診る姿勢を繰り返し伝える努力をされていることが分かり、納得できた。井岡先生と患者との信頼関係が構築されることは、井岡先生に患者を紹介した紹介元の医師にとっても、地域医療を行う上で、地域住民からの厚い信頼を得ることに繋がることは想像に難くない。言うまでもなく、膵がんの治療は病期に応じて複雑な手順を踏まなくてはならず、よほどの役割分担に関する連携が構築されていない限りは、一連の集学的治療の一部分のみを 1 施設で請け負うような治療は許されない時代となっていることが理解できた。少なくとも BR 膵がんの治療を中心に、この領域でのオール山口での取り組みが一層重要になると確信できるご講演であった。

稿を終えるに当たり、井岡先生の今後益々のご活躍をお祈りいたします。ご講演有り難うございました。

特別講演 3

「山口県における癌治療と
内視鏡外科の現状と展望」

山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座教授 永野 浩昭

[印象記：山陽小野田 清水良一]



令和元年 9 月 1 日（日）に山口県医師会 6 階会議室で開催された第 153 回山口県医師会生涯研修セミナーにおいて、「特別講演 3：山口県における癌治療と内視鏡外科の現状と展望」を聴講する機会を得た。講師は本研修セミナーには 3 回目の登壇となる山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座の永野浩昭 教授が務められ、山口県のがん診療レベル全体の向上を図る上で、がんの集学的治療における各領域の専門医養成と人員の確保が喫緊の課題であることを解説された。資料としては本年春に、山口県消化管内視鏡外科研究会が実施したアンケート調査に基づく数値データを読み解くことで、山口県の内視鏡外科の現状を提示し、もって、外科医が担うがん診療全般に共通する山口県が県を挙げて取り組むべき課題と目標を浮き彫りにしていただいた。

講演要旨

冒頭で、今回のご講演の目的について、2 点ほど解説された。

1 つは県医師会員の方々に、昨年度から従来の山口大学医学部第 1 外科・第 2 外科の枠組みを超えた共通の「山口大学外科専門研修プログラム」を通じて、山口県の将来の外科医療を担う外科専門医の養成が始まっていることを周知することである。国内の医師偏在の影響を受け、危機的状況にある山口県の医師不足を解消するという共通目標のために、大学内部のみならず、医師会や行政も共に最大限の協力体制を構築し、県内出身者の山口大学医学部入学定員の地域枠拡充等、ある意味、全県を挙げて一丸となって背水の陣を敷いたところである。

2 つ目は、山口県の外科学医療を担っている現役の指導医および外科研修医（専攻医等）の意識改

革を促し、大学の 2 つの講座とも協力して臓器別の外科専門医を適材適所に配置し、山口県のがん診療における外科治療体制（外科連携施設群）を全国に誇れる盤石なものにすることである。その背景には、大阪大学から山口大学に着任されて 4 年半が経過した永野教授の目に、前述のアンケート調査の結果を客観的に見て、がん診療における「山口県の外科学医の常識」は、諸般の事情を考慮しても「日本の非常識」にほかならないと映ったことが挙げられる。

そもそも、がん医療における集学的治療を支える各分野（診断・内視鏡下の処置・外科治療・放射線治療・がん薬物療法・緩和医療・病理診断等）の診療体制の維持には、その道の専門家が適切に配置されて初めて機能するものである。外科医の本分は外科治療の専門家としての技術を習得し、安全で精度の高い外科治療を提供することにある。働き方改革が施行され、医師の勤務時間に大きな制限がかかる中で、少なくとも全国平均を超えるところまで治療成績を上げるためには、外科治療の技術を担保する専門医資格の取得に専念することがこれからの外科医には求められる。

さて、前述のアンケート調査の結果を同時期の全国調査の結果と比較すると、鏡視下手術の実施率は平均で胃がん（42%）も大腸がん（64%）も共に全国平均より 10% 程度低く、さらに鏡視下手術の技術認定医の総数は全国の 47 都道府県中 45 位で、外科医に占める同技術認定医の比率では断トツで全国最下位であった。それに呼応するように、胃がん、大腸がん共に 5 年生存率も全国平均から 13% 程度劣っていたことは偶然ではないと考えるのが普通である。

現在、県内で開催されるあらゆる研究会を通じて、第 1 外科の濱野教授をはじめ内科系診療科

とも連携しつつ、山口大学では複数の講座が共同でその運営に当たっている。人口の少ない山口県で、外に向かって臨床成績を発表するにも、また、県内で臓器ごとの専門医を育成するにも、まずは大学内が一体となって研究会を主催することで連携施設群の意識改革を促し、施設間での情報交換や技術交流に結び付くことを願って、永野教授は着任以来、継続して実務を熟しておられる（これに関しては筆者も実体験させていただいており、よく承知している）。

県内の外科系の研究会は、臓器ごとの専門医資格取得を意識したものへと既に再構築が済んでいる。消化器外科領域を例にとると、外科医として歩み始めた後、卒後 5 年で外科専門医を取得し、卒後 8 年で消化器外科専門医を取得する。その後、卒後 15 年での臓器別の専門医の取得に向けて、手術実績を積むことになる。具体的には、「肝胆膵外科高度技能医」取得のための情報交換の場として「山口膵・胆道疾患研究会」が発足しており、「食道専門医」の取得に向けては「山口食道癌研究会」がその役割を果たし、「内視鏡外科技術認定医」の取得に向けては昨年 5 月に発足した「山口消化管内視鏡外科研究会」が意識改革の場を提供している。

ちなみに、「乳腺専門医」の取得に向けては「山口乳癌研究会」を新たに発足させ、山口大学消化器・腫瘍外科学講座を乳腺専門医取得の研修の場として広く開放し、大学内での講座間の相互交流の場となる等、乳腺専門医の養成にも貢献し始めている。その背景には、中・四国地区の 9 県で山口県の乳腺専門医が最も数が少なかったことが挙げられる。永野教授着任当初は山口県のみが人口 10 万人当たりの乳腺専門医数が 1 人で、他の県が同 2～3 人であったことが危機感を募らせる要因となった。現在は乳腺専門医の総数が 7 名から 10 名に増え、人口 10 万人当たりの乳腺専門医数は 1.3 人へと着実に増えつつある。

最後に、9 月 19 日～20 日に開催予定の第 94 回中四国外科学会総会と第 24 回中四国内視鏡外科研究会との併開催を山口大学消化器・腫瘍外科学講座（第 2 外科）と器官病態外科学講座（第 1 外科）で共催する旨を案内され、ご講演を締めくくられた。座長の県医師会の林 副会長からも

1 外科と 2 外科の共催に賛辞が贈られた。

質疑応答と筆者の感想

県医師会の加藤専務理事から講評が述べられた。医師の偏在、医師不足、医師の高齢化、若者が都会へ出て行きやすい卒後臨床研修制度、県内公共交通機関網の未発達・・・等々、現実的ながん治療における各分野の専門医を充実させるには、あまりにも悪条件が揃いすぎていることを念頭に、山口県の医療水準を永野教授が目指す日本の常識に近づけることの困難さについて私見を述べられた。その中で、ご自身を例に挙げて、外科は結果がすべてで、やる気のある外科医が自己研鑽を積んで、どの分野でも標準以上の成績が残せるように努力してきたことは認めてもらいたいとも述べられた。そうは言いつつも、まとめでは、山口県の胃がんおよび大腸がんの治療成績が現状では全国平均より 13% も劣っている事実を考えると、現状を打破するためにオール山口での取り組みを今後も山口大学が中心になって推し進めていきたいと結ばれた。

筆者の感想を述べると、山口県には高齢となった外科医が現役で働かなくてはならない現実がある。しかし、その一方で、たとえ担当医ごとの個別の治療成績では全国水準に達している者がいても、施設単位で未達であれば、大学病院を拠点とした若い外科医の確保と専門医の養成を急がなければならない事態であることも真摯に受け止めるべきだと思った。

外科医であれば誰でも手術の執刀が許された時代では、技術的に及第点に達していなくても外科医を続けることが叶う時代であったかもしれないが、内視鏡外科技術認定医の資格という篩にかけることで、技術を客観的に担保できれば、自ずと施設全体の成績が全国レベルに達することは想像に難くない。実際、筆者は数名の若い技術認定医と一緒に仕事をした経験からも、彼らは解剖をよく熟知しており、指を使つての深部結紮の技術を除けば先輩の目から見ても短い修練期間で及第点を与えられる外科基本手技をマスターできている。

そこで、提案したいのは、山口県で内視鏡外科の技術認定医を育てるには中核となる養成施設を

決めて患者を集約すべきことは理解できるが、同時に、専門医資格が外科手術の診療報酬に反映されるような仕組みを整えることである。裏を返せば、診療報酬の請求欄に鏡視下手術を実施したことを記載するだけで高額な診療報酬の請求ができる現状では、一般施設で「なんちゃって専門医」が増えるだけで、技術認定医を増やすことには繋がらず、いつまで経っても山口県の治療成績向上には結びつかないのではと憂慮している。

消化器外科学会と内視鏡外科学会には外科基本手技の実技試験を課すなど、真の外科専門医の認定と共に、国に対しては鏡視下手術の診療報酬請

求要件の厳格化を要望することで、がん診療における専門性の担保された役割分担が発揮できるよう、一日も早く環境を整えていただきたい。

最後に、永野教授が山口大学と県の行政からの命を受け、今年の春、文部科学省に掛け合うことで山口大学医学部入学定員の地域枠拡大の実務を担当され、見事にその任を果たされたことに敬意を表するとともに、今後も山口県の外科治療の水準を引き上げるためにご尽力頂くことを心より願っております。ご講演ありがとうございました。

特別講演 4

「関節リウマチの生物学的製剤による合併症」

産業医科大学医学部第一内科学講座教授 田中 良哉

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



日本のリウマチ学の先頭を走っておられる田中教授に関節リウマチにおける生物学的製剤のお話をいただきました。

リウマチの治療は 21 世紀になって大きく変わった。2010 年に関節リウマチの分類基準、診断基準が出され、将来破壊性となり、慢性化する関節炎を関節リウマチと呼ぶことになった。1 つ以上の関節腫脹を認める他の病気を鑑別した上で、スコアリングシステムを使う。5 点が関節病変、3 点が血清学的反応、症状が 6 週間以上続いているか、炎症反応が陽性か、これらで 6 点を超えれば関節リウマチと分類され、総合的にレントゲンなどを見て診断する。もっとも重要な点は腫れがあるかどうかを、医師が関節に触れて診断する点にある。診断したら速やかに治療を開始する。ただ、関節リウマチはドライアイやドライマウス、間質性肺炎や肺線維症、神経障害、皮膚障害、造血系の障害を伴う全身の病気であることに注意が必要。

関節リウマチの治療は昔からあり、紀元前 500 年 (2,500 年前) にはウィローバーク (西洋ヤナギ) を煎じて飲ませた。19 世紀になってウィローバークの中に入っているサリチンをアセチル化したアセチルサリチル酸がアスピリンとして世に出てきた。次がステロイドホルモンであり、フィリップ・ヘンチがメイヨークリニックで、29 歳の寝たきりの関節リウマチの患者に点滴投与し、4 日後から歩けるようになった。これを 1949 年に発表し、翌年 (1950 年) にはノーベル賞を受賞した。5 年後にはプレドニゾロンとして発売された。その後、関節リウマチは自己免疫疾患であることが分かり、免疫抑制剤が使われるようになった。現在、抗リウマチ薬はメソトレキサート (MTX) に代表される内服薬である合成抗リウマチ薬と、生物学的製剤で作ったバイオ抗リウマチ薬に分けられる。日本、米国、欧州のリウマチ学会は治療のアルゴリズムでは、まず分類基準を用いて診断し、MTX に対する禁忌がなければ MTX で治療を開始

する。6か月以内に寛解に入ればそれを継続する。効果がないときにはフェーズ2にいく。疾患活動性が極めて高い場合にはグルココルチコイドを一時的に組み合わせる。MTXが標準薬として使われる理由は、葉酸代謝拮抗作用、アデノシン代謝阻害作用でリンパ球活性化やサイトカイン産生を抑えるし、葉酸を補うことによって副作用を軽減できる、活性型葉酸を使うことによって重篤な副作用を救済できる、すなわちセイフティーネットが明確な点である。MTXで効果不十分な場合、生物学的製剤を用いる。現在では9種類の生物学的製剤やJAK阻害薬という内服薬が出てきた。これを用いて6か月以内の寛解達成を目指す。効果がないときはフェーズ3に進む。フェーズ3では様々な生物学的製剤、JAK阻害薬から一番患者さんにフィットした薬剤を選び出す。生物学的製剤には、TNFを標的としたもの、IL-6受容体を標的としたもの、T細胞を標的としたものなど全部で8種類ある。さらに共同性が担保されたバイオシミラが出て、価格が少し安くなった。バイオ製剤は分子量が9万～15万ダルトンあるので、点滴または注射でしか使用ができない。7年前に、小さな分子のJAKというシグナルを阻害する薬剤が出てきた。これはJAKのATPリン酸化の部分に入り込んで選択的に阻害する。サイトカインに誘導されてサイトカインを作り出す、悪循環の中心に存在するのがJAK-STAT系のシグナルである。実際は、様々なサイトカインがレセプターに結合するとJAKがリン酸化され、次にSTATがリン酸化されて核内に入り、遺伝子の転写を誘導する。このJAKにはJAK1,2,3, TYK2という様々な細胞内成分があり、この組み合わせによって異なるサイトカインを誘導する。特に、このうちIL-6、IL-12、GM-CSF、IFNのシグナルを伝達するJAK1/2阻害薬（バリシチニブ）が作られ、日本と海外で同時に治験が行われ、「NEJM」（2017年2月号）に発表された。アダリムマブにも勝った。次のウパダシチニブではモノセラピーで勝ち、「LANCET」（7月号）に載った。そして先日、日本で3つ目のJAK阻害薬ペフィシチニブが発売された。流れはバイオ製剤製剤からJAK阻害薬の内服に移っている。

リウマチの治療の考え方も大きく変わってきて

いる。最初に十分量のMTXとバイオ又はJAK阻害薬で一気に叩き、いったん寛解に入ればステロイド、抗炎症薬を止め、MTXを減らす、バイオを止める、最終的には薬をゼロにというのがトレンドとなっている。ステロイドについて、生体内からでてきたコルチゾールはプレドニンあたり2～2.5mgくらい出ている。身体の中では様々な糖質コルチコイドレセプター（GR）結合すると、糖代謝、脂質代謝、骨代謝などの重要なホメオスターシスを誘導する遺伝子の転写を誘導する（トランスアクション）。一方、薬として服むと、やはりGRに結合し、核内まで行って、AP-1、NFkBといった重要な転写因子と競合的に結合してAP-1、NFkBを介する様々な炎症、あるいは免疫に関する遺伝子の転写を抑えるが、これが薬理作用（トランスレプレッション）。しかし、薬理作用のみならず、糖代謝、脂質代謝及び骨代謝の異常をもたらす。プレドニゾロンで5mgだと安全だと言われていたが、現在は0.071mgで安全と言われている。中等量の副作用としては筋肉萎縮、白内障、緑内障、血栓症、重症なものとしては精神障害、胃十二指腸潰瘍、糖尿病、感染症などがある。実際に結核などの重篤な日和見感染症、骨粗鬆症、糖尿病、高脂血症、脳血管障害、心血管障害の明確な危険因子でもある。MTX単独に対して、ステロイドを使うと心筋梗塞の割合が1.37倍に上がり、逆にTNF阻害薬で治療すると0.20と、心筋梗塞の発症が1/5に減る。

患者の多くは女性であり、妊娠が問題になる。妊娠は、妊娠前、妊娠中、妊娠後の三期に分かれるが、妊娠前にリウマチの疾患活動性が高いと、妊娠できなかった患者の割合は3割から7割に増える。したがって、疾患を制御することが重要となる。妊娠中の疾患活動性が高いと早産、低出生体重が起こる。そのため、妊娠中も疾患活動性をしっかり制御しなければならない。妊娠中も疾患活動性は全く改善しない。妊娠中にステロイドを飲むと、早産の確率が3倍になる。生物学的製剤だと、早産や低出生体重のリスクは少ない。現在ではセルトリズマブ含め、いくつかの生物学的製剤は妊娠中、授乳中の使用ができる。加齢による身体能力低下の一つにサルコペニア、関節破壊の進行及び腎臓機能低下がある。使用される薬

剤の多くは腎臓から排泄されるが、その最たるものが MTX である。1993 年から 2010 年頃までの 17 年間で 666 例の MTX 関連死亡が報告されているが、そのうち 201 人は血液障害、160 人が肺障害、感染症が 134 人で、亡くなった方の 1/3 に腎障害があった。薬を使う前に腎機能障害がないかを診る必要がある。

生物学的製剤も必ずしも安全とは限らない。日本で全例使用後調査を行い、インフリキシマブが発売された時、厚労省は日本リウマチ学会、田辺製薬、使用する先生並びに使用患者に 1 番から 5,000 番まで番号をつけ、安全性に関しては 28 週間、有効性に関しては 22 週間のレポートを全例出すように命じた。副作用が出たのは 1,408 人 (28%)、重篤な副作用は 308 人 (6.2%)、細菌性肺炎は 108 人 (2.2%)、結核は 14 人 (0.3%) だった。細菌性肺炎 108 人を統計解析すると、男性が 1.8 倍、70 歳以上だと 2.5 倍、呼吸器疾患があると 4 倍なりやすいことが分かった。そこで 70 歳以上の人、呼吸器疾患のある人には肺炎球菌ワクチンの接種をすることにした。ワクチンを接種すると、100 患者あたり細菌性肺炎の発症は 7.27 から 3.88 まで減った。エタネルセプトは 14,000 人のうち、180 人に肺炎が起こった。女性の方が肺炎になりやすく、年齢が 10 歳増えると 1.4 倍肺炎になりやすい、肺疾患の既往があると 2.2 倍なりやすい、ステロイドホルモンを服むと 2.9 倍なりやすくなる。重要なのが間質性肺炎である。関節リウマチそのもので、CT 検査より半分の方が間質性肺炎を持っていることが判明する。リウマチそのものによるもの、薬剤性のも、感染症、たとえばニューモシスチス肺炎のようなもの、及び悪性腫瘍など、少なくとも 4 つを鑑別診断を行わなければならない。ニューモシスチス肺炎の危険因子は、「副腎皮質ホルモンの使用」、「65 歳以上」、「肺疾患の合併」のうち 2 項目以上あれば ST 合剤で一次予防をし、ニューモシスチス肺炎の発症をなくした。

FIRST レジストリというレジストリに登録している。これはバイオ製剤、JAK 阻害薬を使用する患者は全員入院してもらい、スクリーニングをしている。特に眼窩から肛門まで、造影剤なしの

CT を撮っている。CT を撮った 2,240 例中、24 人に悪性腫瘍が見つかった。11 人が肺がん、4 人がリンパ腫で、11 人のうち 10 人は stage I A、全員外科で手術を受け、Ⅲ A の方は他院で手術を受けた。2,240 人中 12 人で結核が、13 人で非結核性抗酸菌症が見つかった。1 年後には必ず産業医科大学に戻ってきていただき、疾患活動性を評価している。治療 1 年後には 6 割、7 割の方が低疾患活動性になっていたが、逆に言うと 1/3 はまだ疾患制御できていない。

薬をいつまでも使うかという問題については、MTX とインフリキシマブを使って寛解に導入したら、まずはインフリキシマブを止め、止めても寛解を維持できたら MTX を止める。どれくらい休薬できるかを RRR 試験で検討したところ、半分くらいで止める。疾患活動性をしっかり制御した方が止められる。発症 2 年以内で、寛解に達成させられたら休薬可能、2 年以上経ったら寛解に達成しなければ難しい。寛解基準を満たす人、寛解を半年以上維持している人、薬を半年以上変えていない人、ステロイドを使っていない人では休薬することができるかもしれない。きっちり疾患を制御すれば、最後は薬を止めていく。最初に強力な寛解導入療法をすることが重要で、薬剤フリー寛解を目指すためには、まずバイオをインしなくてはならない。

以上、現在の最先端の情報を全て話していただきました。

県下唯一の医書出版協会特約店

医学書専門 井上書店
看護学書

〒755-8566 宇部市南小串2丁目3-1(山口大学医学部横)

TEL 0836 (34) 3424 FAX 0836 (34) 3090

[ホームページアドレス] <http://www.mm-inoue.co.jp/mb>.

新刊の試覧・山銀の自動振替をご利用下さい。