

第159回山口県医師会生涯研修セミナー 令和3年度第1回日本医師会生涯教育講座

と き 令和3年5月16日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県総合保健会館 第一研修室

特別講演1

「骨粗鬆症の現状と対策：

運動と薬物治療について」

産業医科大学整形外科学教室教授 酒井昭典

[印象記：防府市 田中 浩]



骨粗鬆症の最も大きな合併症が骨折であり、骨粗鬆症患者の増加とともに脆弱性骨折に対する手術が多くなっている。橈骨遠位端骨折は以前は保存的治療が主流であり、ギプス固定による変形や機能障害は高齢者では許容されていたが、2000年代からロッキングプレートによる手術が普及し、骨折後のギプス固定も不要で術後早期からの機能回復が可能となってきた。上腕骨近位端骨折も同様であり、保存的治療では体幹固定によりADLが著しく制限されていたが、ロッキングプレートや髓内釘を用いた手術により術後早期に安定したADLの回復が期待できるようになった。脊椎骨折に対しては、急性期には体幹ギプス固定やコルセット装用による保存的治療が行われている。しかしながら、一定期間の保存療法にもかかわらず偽関節が生じ疼痛が持続する場合は、経皮的椎体形成術(骨セメント注入)が行われ、著明な疼痛の軽減及びADLの改善が得られる。また、破裂骨折で脊椎の不安定性や神経症状がみられる場合には、脊椎固定術(スクリュー+ロッド)が行われ、変形を矯正することも可能である。ただし、隣接椎体の骨折やスクリューのゆるみなどの問題点もある。大腿骨近位部骨折では早期離床、日常生活復帰のため、ほとんどの症例で手術が適応となり、可能な限り早期(少なくとも1週間以内)に手術を行うべきである。手術は骨接合術や人工骨頭置

換術、人工関節置換術などが行われるが、インプラント周囲骨折などの新たな問題点も指摘されている。このように、整形外科手術の進歩により骨粗鬆症の脆弱性骨折後においても早期から日常生活への復帰が可能となっている。しかしながら、骨折手術後の骨粗鬆症薬物治療率が16%と非常に低く、骨折治療後の新たな骨折の予防という認識が不十分で大きな問題となっている。

骨粗鬆症とは、骨強度の低下により骨折の危険性が高まった状態と定義されている。骨強度は骨密度と骨質で規定されており、それぞれ70%と30%を反映しているとされている。骨質は骨の構造特性や材質特性の影響を受け、糖尿病や慢性腎臓病などでその関与が大きくなるが、その評価法はまだ確立されていない。現在、骨粗鬆症の患者は推定1,280万人といわれている。65歳以上で介護が必要になった原因が「転倒・骨折」であった割合は12%であり、認知症・脳血管疾患に次いで第3位である。大腿骨近位部骨折患者の医療・介護費は年間5,318～6,359億円に達する。「筋骨格系及び結合組織の疾患」全体の医科診療医療費は、日本の年間医療費30.8兆円のうち2.4兆円を占める。

大腿骨近位部骨折の1年後の状態として、60%が介護を必要とし、33%が介護施設に入所、50%が他部位を骨折、20～24%が死亡するというデー

タがある。最近はこのような事実から、大腿骨近位部骨折を「脳卒中」からなぞらえて「骨卒中」(Hip Attack)と呼ぶことが提唱されている。大腿骨近位部骨折の発生数は海外では減少傾向にあるが、日本ではまだ増加傾向にあり、今後10～20年の間は増加し続けると予測されている。その理由として、日本が超高齢社会であることと、骨粗鬆症治療率の低さが挙げられる。65歳以上で要支援・要介護が必要になった原因が運動器疾患であった割合は24.6%であり、認知症や脳血管疾患よりも多い。前述のように、運動器疾患のうち、「転倒・骨折」が原因であった割合は12%であり、骨粗鬆症が最も重要な疾患と考えられる。健康寿命と平均寿命の近年の推移を見ると、どちらも年ごとに延びてはいるが、健康寿命と平均寿命との10年ほどの差はあまり変化がない。健康寿命をいかに延ばすかが今後の課題になっているが、この大きな阻害因子が骨粗鬆症性骨折といえる。大腿骨近位部骨折後の生存率は年齢に関係なく低いことが指摘されている。臨床骨折発生後の死亡の相対リスクに関して、骨折のない状態を1.0とした場合に椎体骨折では8.6、大腿骨近位部骨折では6.7と死亡の相対リスクが高い。

骨量は成長とともに増加し、20歳前後で最大骨量(peak bone mass)となる。最大骨量は、遺伝素因のほかに食習慣、運動が関与しており、より高い最大骨量を得るためには、十分なカルシウム摂取と運動に努めることが重要である。産業医大の学生を対象に、運動習慣と踵骨骨密度について調べた結果、明らかな相関が見られ、学生の時点で既に運動と骨密度の関連が見られたことは興味深い。最も高い踵骨骨密度が見られたのは、空手で踵落としをしている学生であった。マウスを使った実験で、どのような運動が骨増加(皮質骨断面の形態変化)に効果的か調べた結果、ジャンピングなどの抗重力運動が最も効果的であることが示された。思春期前の子供においても、ジャンプ運動は大腿骨頸部と腰椎の骨密度を上昇させることが報告されている。スポーツ種目と骨密度の関係について調査した結果、水泳よりも短距離走や跳躍運動が腰椎や大腿骨頸部の骨密度を上昇させていた。high impactな運動や重量負荷運動に

は骨量増加効果が期待できるが、中等度～軽度の運動では長時間行っても骨密度の増加は見られない。高齢者では激しいスポーツは困難であり、スクワット、踵落とし、階段昇降、片脚立ちなどの運動が推奨されている。

「転倒」という要因も重要であり、閉経後女性の橈骨遠位端骨折には骨粗鬆症と易転倒性の両方が関連していることが示されている。50歳以上の女性において橈骨遠位端骨折患者は骨密度が低く、開眼片脚起立時間が短いという報告がある。橈骨遠位端骨折に関連する因子は年齢層によって異なり、若年者では骨密度の、高齢者では開眼片脚起立時間の関与が大きい。上腕骨近位端骨折患者は橈骨遠位端骨折患者よりも開眼片脚起立時間がさらに短く、バランスが悪い患者が多い。一般地域住民閉経後女性において、骨密度と運動機能は年齢で調整しても有意な関連がある。これらの事実を踏まえ、日本整形外科学会では片脚立ちとスクワットの運動を推奨している。これらの運動は高齢者でも可能で、骨密度、筋力、転倒予防に効率的である。運動器不安定症の高齢者では、運動により転倒頻度と転倒による骨折発生率が減少するというデータもある。

『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版』に原発性骨粗鬆症の診断基準及び薬物治療開始基準が示されている(図1、2)。骨粗鬆症治療薬は主な作用から「骨吸収抑制薬」、「骨形成促進薬」、「骨代謝治療薬」に分類される。骨吸収抑制薬であるビスホスホネートや抗RANKL抗体(デノスマブ)が一般的に使用され、重症骨粗鬆症には骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン(テリパラチド)や抗スクレロステチン抗体(ロモソズマブ)が使用されている。

ビタミンD不足及び欠乏は、骨折・転倒リスクの上昇に加え、骨粗鬆症治療薬に対する低反応の原因となり、ビタミンD欠乏は、さらに、くる病・骨軟化症、低カルシウム血症の原因となる。ビタミンD充足度の評価は、血清25-水酸化ビタミンD(25(OH)D)濃度測定によって可能である。血清25(OH)D濃度が20ng/ml以上30ng/ml未満をビタミンD不足、20ng/ml未満をビタミンD欠乏と判定するが、日本人には非常に多い。

骨代謝マーカーは薬物治療の効果判定に使用される。骨代謝マーカーには骨形成マーカーと骨吸収マーカーがあり、骨形成マーカーには骨型ALPとP1NPが使用されているが、骨型ALPは成熟骨から分泌されるのに対し、P1NPは未成熟骨からも分泌されるため早期の評価に有用である。骨吸収マーカーではTRACP-5bは日内変動や腎機能の影響を受けないために推奨されている。

大腿骨近位部骨折を起こした患者は反対側を骨折する可能性が極めて高くなるが、ビスホスホネート製剤であるリセドロネートは、コントロールに比べ3年間の骨折率を69%抑制した。さらにビスホスホネートは大腿骨近位部骨折後の死亡率を有意に抑制した。年一回投与のビスホスホネートであるゾレドロネートも大腿骨近位部骨折後の新規骨折発生率と死亡率を有意に低下させた。ビスホスホネート製剤は長期服用によるデメリットも指摘されており、その長期投与に関するアルゴリズムが報告されている。それによると、既存骨折がなく、大腿骨近位部の骨密度が骨粗鬆症領域外へ改善（YAM70%以上）していれば休薬を考慮するとされている。

従来は、最初に骨吸収抑制剤の治療を行った後に骨形成促進剤による治療が行われていたが、最近ではまず、骨形成促進剤を使うことにより短期間で骨形成を促進して骨量を増加させ、微細構造を保持した上で、骨吸収抑制剤により骨吸収を抑制し、骨量・微細構造を維持する治療へと、治療のパラダイムシフトが行われている。

抗スクレロチン抗体であるロモソズマブは、骨形成を促進し、骨吸収を抑制する二相性作用薬である。ロモソズマブは、休止期の骨芽細胞を活性化することにより骨形成を促進し、モデリングフェーズの骨形成を促進する。一方、テリパラチドは骨形成を促進するだけでなく骨吸収も促進し、骨の代謝回転・リモデリングを亢進するが、骨吸収を上回る骨形成を行うことにより骨量を増加させる。

各種薬剤の選択に決められたものはなく、私見

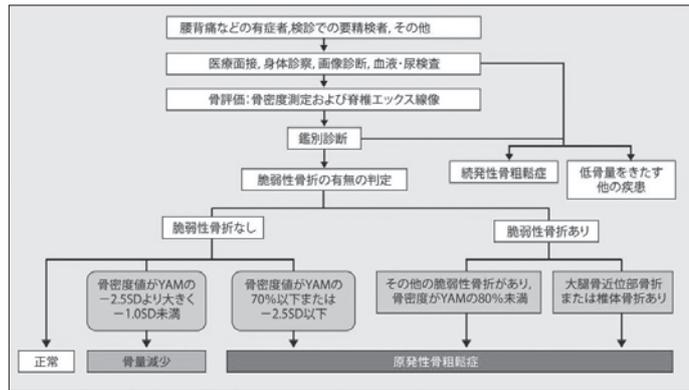


図1 原発性骨粗鬆症の診断手順

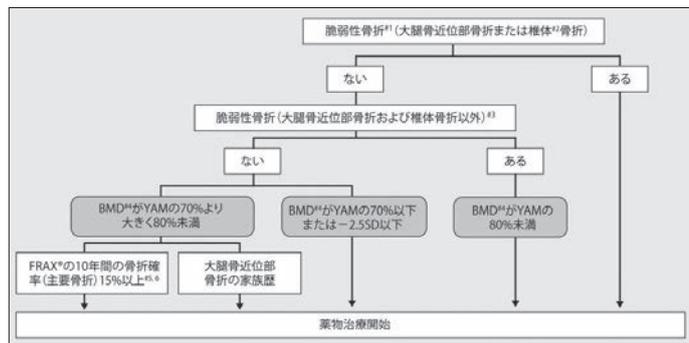


図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準
(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版より)

であるが、まず周閉経期から60代ではSERMs(選択的エストロゲン受容体作用薬)を使用する。以後の年代では、ビスホスホネートかデノスマブが主な治療薬となる。骨折の危険性が非常に高いと判断されれば、テリパラチドかロモソズマブを短期的に使用する。スイスから出されたポジションステートメントでもほぼ同様の内容であり、骨折リスクが低い軽症例から骨折リスクが高くなるにつれて、SERM、ビスホスホネート、デノスマブ、テリパラチド、ロモソズマブの順で薬剤を使用することを推奨している。これらの中で、デノスマブは中止により多発椎体骨折を生じる危険性があることが報告されており、注意が必要である。

骨粗鬆症を治療する目的は、骨折予防とそれによる健康寿命の延伸であるが、高齢者医療という大きな枠組みの中で考えていくことが必要であり、そのためには骨粗鬆症薬物治療と転倒防止のための運動が中心となる。薬物治療では治療率や継続率を上昇させるために、リエゾンサービスなどの活動を通して患者・医療従事者の間で治療の意識を共有化させることが重要である。

特別講演2

「iPS細胞を用いた脳神経疾患の研究」

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門教授 井上 治久

[印象記：柳 井 宮地 隆史]



はじめに

神経変性疾患には難病が多く、根本的治療の開発が望まれている。井上治久教授は患者由来の人工多能性幹細胞：induced pluripotent stem cell（以下「iPS細胞」）を活用し、ヒト神経系の理解、病態の解明を通じ、筋萎縮性側索硬化症（以下「ALS」）などの神経変性疾患の根本的治療法の開発を行われている。本Web講演では1.iPS細胞総論、2.iPS細胞を用いたALSの治療薬探索研究、3.iPS細胞を用いたALSの診断のための研究、についてお話しされた。

1. iPS細胞総論

ヒトの体は細胞が集まってできているが、元をたどれば一つの受精卵からできている。もし、いろいろな細胞に変化できる受精卵のような細胞があれば、医療の役に立つのではないかという考えから、ES細胞（Embryonic Stem Cell）が誕生した。ヒトのES細胞が誕生したのは1998年である。受精卵の胚盤胞から内部細胞塊 Inner cell mass（胚性幹細胞：ES細胞）をとりだすと無限に増殖することがわかった。ES細胞はあらゆる細胞に分化することができる。ES細胞からさまざまな細胞を作ることができれば、さまざまな病気に対して治療が可能ではないかと考えられた。しかし、ドナーからのES細胞を移植する場合は拒絶反応の問題などがあり、解決策として体細胞からES細胞を作る必要が出てきた。体細胞もES細胞も元の設計図であるDNAは同じである。それぞれの細胞に分化するのは転写因子が異なるからである。2006年、マウスの皮膚の細胞に転写因子を導入してiPS細胞が誕生し、2007年にヒトiPS細胞が樹立された。この転写因子は山中伸弥博士にちなんで一般に「山中因子」と呼ばれている。皮膚の細胞（現在では血液細胞を用いてい

る）に初期化因子（山中因子）をかけるとiPS細胞となる。iPS細胞は①誰からも作ることができる、②たくさん増やすことができる、③いろいろな細胞へ変えることができるという主に3つの特徴がある。これらの特徴を用いて「移植医療」、「病気モデル・創薬研究」が開発されている（井上教授は「病気モデル・創薬研究」を行われている）。

2. ALSの治療薬探索

神経難病であるALSは運動神経細胞が進行性に障害される全身性の変性疾患である。大リーグニューヨークヤンキースのルー・ゲーリック選手がALSに罹患したことが有名で、米国ではルー・ゲーリック病と呼ばれている。ALSの本邦での有病者は9千人から1万人で、年間約3割が亡くなる。中高年期以降に四肢の筋萎縮、筋力低下、構語障害、嚥下障害が出現し、呼吸不全になると人工呼吸器を使用しないと生命を維持することができない。病気の首座は運動神経細胞が変性、死滅することによることがわかっており、運動神経細胞内に蛋白凝集を認めている。これまで遺伝学的研究を含め、多くの研究がなされてきた。ALSの約9割は孤発性で約1割が家族性の発症である。また、家族性のうち2～3割がSOD（Cu/Zn-superoxide dismutase）1遺伝子の変異である。1993年にALSでSOD1遺伝子変異が見つかり、1994年にSOD1遺伝子変異モデルマウスが作製された。このマウスでは運動麻痺が出現し、通常は2年の寿命が5か月で死亡するなど、人のALSによく似ている。このモデルマウスの研究から、SOD1蛋白の2量体の折り畳みがミスフォールディングし凝集してることがわかった。SOD1は活性酸素を除去する酵素であり、当初は活性酸素が除去できないため

病態を呈すると考えられたが、現在では凝集したSOD1 蛋白が毒性を獲得してくると考えられている。今から20年以上前にモデルマウスが作成されたが、残念ながらこのモデルマウスからは治療薬が生まれておらず、このモデルマウスから治療薬を探索するには検討できる治療薬が限られてくるのが原因ではないかと考えた。もし、無限に化合物、すなわち薬の種を検証できるようなモデルがあれば解決できるのではないかと考えた。具体的には、病気の人*iPS* 細胞から運動神経細胞を作り、多数のグリッドがある培養皿に細胞を撒き、そこに何千、何万の薬を投与することで病気（細胞死）をレスキューする薬を探索できないかと考え、無限大の種類のコンパウンドの薬をふるい分け（スクリーニング）することを考えた。すなわち、研究背景としてALSモデルマウスの研究からは治療薬が生まれず、多くの化合物（治療薬の元）の効果を試すには数に限界があるためと考え、無限に化合物を試すことができるスクリーニングモデルの構築ができれば解決できるのではないかと考えから、ALS患者から運動神経細胞を大量生産し、大規模化合物スクリーニングする研究計画を立てた。薬の候補として既存薬を使えば、薬の候補や安全性体内動態の試験をスキップできるため、実際の患者に届けるまでの時間を短縮できるのではないかと考え、既存薬の中から有効な薬剤を見出そうと考えた。また、*iPS* 細胞から運動神経細胞を生産するには通常の方法では安定しなかったため、迅速・安定的に生産する技術の開発が必要であった。*iPS* 細胞の中に運動神経細胞を作る遺伝子を導入して運動神経細胞を作ることに成功し、約1週間で大量の運動神経細胞を作ることができるようになった。そこで、健康者とALS患者から採血し、*iPS* 細胞を作製後、運動神経細胞を大量に作製した。同時並行して、ALS患者から作製した*iPS* 細胞に遺伝子導入して変異遺伝子を修復した細胞を作製し、3種類の細胞（健常、ALS、ALSで遺伝子修復した細胞：isogenic control）で解析することとした。それぞれの運動神経細胞ではALS患者の細胞のみ、ミスフォールド型のSOD1の異常タンパク質が存在している。健康者からの運動神経細

胞、isogenic controlの細胞、ALS患者の*iPS* 細胞を1週間培養するとそれぞれ運動神経細胞が増殖するが、更に1週間培養するとALS患者からの細胞は死滅してしまうため、SOD1 遺伝子異常を持つALS患者からの運動神経細胞を用いて薬をスクリーニングしようと考えた。化合物スクリーニングの方法について、①*iPS* 細胞をプレートに撒く（day0）、②運動神経に分化（day7）させる、③さまざまな薬を導入する、こととした。化合物としては約1,200個の既存薬及び製薬企業にて開発中の化合物の合計約1,440個の薬をスクリーニングした。統計学的に運動神経を有意にレスキューした薬剤は27個あった。臨床試験で無効であった6個の薬は本研究ではどれも神経細胞を有意にレスキューしていなかった。この27個の薬のうち14個の薬が細胞内のSrc/c-Abl分子（タンパク質）の活性化（リン酸化）を阻害する薬であった。Src/c-Ablは慢性骨髄性白血病で活性化される。ALS患者においてはSrc/c-Ablのそれぞれのリン酸化が増えているかを検討しようとしたところ、すでに名古屋大学のグループからALS患者の脊髄の病理組織においてリン酸化型のc-Ablが増えていることが報告されていた。井上教授のグループもリン酸化型のSrcが亡くなったALS患者の病理組織の運動神経細胞で増えていること確認した。そこで、Src/c-Ablの活性化を阻害させる14個の化合物に着目した。スクリーニングでは決まった濃度でしか効果を確認していなかったため、各薬について濃度を変えて調べた。講演では7個の例を示され、そのうちボスチニブ（Bosutinib）は濃度が右肩上がりになるとともに有効性が高いことがわかった。さらに、ボスチニブはミスフォールドSOD1タンパク質を減らすことがわかった。その機序として、ALSの細胞の中ではオートファジーが途中で止まっているが、ボスチニブはそれを解除しオートファジーを促進すると示唆された。結論として、ALSではボスチニブは止まっていたオートファジーを元に戻す作用があることがわかった。さらにALSの患者を含めて健康、修復したALS患者の運動神経細胞をsingle cellにして取り出し、それぞれどのような遺伝子がどのくらい発現してい

るかを調べた。ALSの神経細胞ではミトコンドリアに関連する遺伝子群が増えていることがわかった。ミトコンドリアの細胞内での最も大きな働きはATP、すなわちエネルギーを作ることである。そこでATPの量を測定したところ、ALSの細胞ではATPの量が減っており、ボスチニブを投与すると回復することがわかった。以上により、ALS患者の細胞ではオートファジーが止まってATPが減っているが、ボスチニブはそれを回復する作用があることがわかった。ミトコンドリア遺伝子発現は、ALSの細胞ではできるだけATP産生を回復しようとして、その発現を増やし代償しようとしている現象ではないかと考えた。ALSの治療薬開発を遅らせてきた一つの要因は、ALSが遺伝的に多様であることが挙げられる。遺伝子異常の種類はたくさんあるが、共通の事柄としては運動神経細胞が死にやすいということと、種類は違うが異常タンパク質が細胞に蓄積していることがわかっている。そこで、異なる遺伝子異常を持つ患者の細胞から運動神経細胞を作製して調べてみた。例えば、SOD1、TDP-43、C9orf72遺伝子変異の患者からiPS細胞を作製し運動神経細胞に分化させ観察、さらにボスチニブを加え、どのタイプの細胞でもボスチニブで神経細胞がレスキューされることがわかった。以上、ALS患者から作成したiPS細胞から作った運動神経細胞の死滅をボスチニブが回復させることができることがわかり、2019年よりALSの臨床研究を開始している（筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者を対象としたボスチニブ第1相試験(iPSC-based Drug Repurposing for ALS Medicine: iDReAM study)）。

3. ALSの診断に関する研究

ALSは発症してから医師の診察を受け、診断されるまでに日本では平均13.1か月かかると言われている。現在、さまざまな研究によりALSの進行を抑える方法が見出されてきているが、ALSは発症から短期間で急速に症状が進行する疾患であり、治療法の確立のためにも検知・診断を速やかに行うことは重要である。したがって、ALSの検知・診断をサポートするテクノロジーが必要として、そこにiPS細胞が寄与できるかもしれない

と考え、研究を進めた。研究の流れとして、まず健常者及びALS患者の多数からiPS細胞、続いて運動神経細胞を作成した。それぞれの細胞は一見すると普通だが、人の目ではわからない違いがあるかもしれないと考えた。このように両者の違いを認識できる人工知能があれば、健常者かALSかわからない患者からiPS細胞を作製し、さらに運動神経細胞を作製しAIにより観察すると、ある確率で診断に寄与できるのではないかと考えた。研究では健常者、孤発性ALS患者の15名ずつから運動神経細胞を作製し、写真を撮り画像をAIに覚えさせた。今回、AIの学習の中でもDeep Learning（深層学習）を用いた。AIの中にはMachine Learning（機械学習）を用いることもある。これは何に着目すれば良いか、あらかじめ特徴を人間が指示するが、Deep LearningではそれもAI自身が行う。今回は既に答えがわかっている運動神経細胞の写真を用いてAIで診断した。結果は高い精度でALSを予測できた。非常に高いAUC、実際には0.974の確率で診断できた。これまで通りの細胞の形や突起の長さ、細胞の数、面積などについて機械学習を用いてAIで判断していた場合は、0.599の診断率であった。ちなみに、人が判断すると確率通り0.5であった。では、AIは神経細胞のどの部分を見ているのかとの疑問が出てくる。実際には、神経突起と細胞体の変化を見ているのがわかったが、人の目で見ててもその何を見ているのかはわからなかった。今回の研究でALSの予測精度と細胞の元の患者の臨床情報との関連について検討すると、予測精度と病気になってからiPS細胞を作るまでの期間をプロットして見ると、15名の例ではAIが精度よく見分けるものとしては罹病期間が長い人ほど見分けやすいことがわかった。これは、驚くべきことであった。iPS細胞はもともと過去のメモリーを消去していると考えられ、病気についてのメモリーは無いはずだと思っていたが、今回の方法では罹病期間をメモリーとして組み込んでいる可能性が統計学的には示唆された。今回の研究を考察すると、Deep Learningを用いた研究の課題は、① Black box：機械学習では人が特徴

量をあらかじめプログラミングするため、途中のプロセスは理解可能だが、Deep Learning は自動的に特徴量を抽出して学習するため、どのように特徴が抽出されているのかの理解が困難である。

② Overfitting：訓練データに対しては学習できているが、未知のデータに対しては適合できていない状態に陥る場合がある。以上、本研究は新しいモデルの実証研究であり、今後、より多くの情報を拡充した研究が必要と考えられる。

おわりに

今回、井上教授は iPS 細胞の総論を分かりやすくお話しされ、難病中の難病と言われる ALS における iPS 細胞を用いた薬の探索研究、さらには iPS 細胞と AI を用いた ALS 診断に寄与するための新たな研究についてご紹介された。とても分かりやすく、また ALS 患者の臨床への早期応用が期待される内容であった。

<質疑応答>

脳神経内科医：現在、臨床で用いられているリルゾール、エダラボンについて ALS 患者由来の iPS 細胞を用いたスクリーニングでは運動神経細胞の生存はどうであったのか？

井上教授：今回示したパネルの濃度では有効ではなかったが、エダラボンについて違う濃度にすれば効果がみられた。

脳神経内科医：ボスチニブの臨床研究が始まっているとのことだが、治療薬は少しでも早く投与すべきだと思う。今回、診断についての研究もお話いただいたが、投与時期についてのコメントをいただきたい。

井上教授：一般論としては、病気の症状が出た時は既に神経細胞がかなり失われている。ALS については今後ニューロフィラメントなどのバイオマーカーなど、早期診断のための研究の発展が必要である。

座長：家族性 ALS の方の iPS 細胞、運動神経細胞について AI を用いて定期的に変化を見ることができるとか？

井上教授：今後の検討課題かと存じます。

座長：脳神経外科コンgresで運動神経の再生について細胞移植の話題が出た。ALS では細胞移植は難しいのか？

井上教授：生着の課題以外に機能的に回復できるか、すなわち上位、下位運動神経とのつながり、筋とのつながりが上手くいくか、また障害範囲が全身に広がっているなどの課題がある。

座長：障害される運動細胞の周囲の環境も影響しているのでは？周囲に対して環境を整えるための方法は何か？

井上教授：周辺環境の情報も非常に重要である。小さな環境としてグリア細胞の挙動などがあり、また大きな環境としてリハビリテーションなどすることで、移植した細胞がネットワークをつくりやすくなるかなどが挙げられる。

座長：iPS 細胞、運動神経細胞に分化させるときに培養するためのエネルギーなどの特徴は何か？

井上教授：他の動物の血液成分は排除し、化学的に合成できるもので培養している。

今回の講演では質疑応答の時間を多く残されたため、活発な質疑応答が行われた。

今後の井上治久教授の研究のますますの発展を祈念する。

特別講演3

「山口県における放射線治療の現状と課題」

山口大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学講座教授 田中秀和

[印象記：山口大学 桂 春作]



令和元年5月、山口大学大学院医学系研究科放射線腫瘍学講座の教授に就任された田中秀和先生にご講演いただきました。「山口県における放射線治療の現状と課題」というタイトルで、①国内の放射線治療の状況、②放射線治療の実際、③山口県の放射線治療の展望、の3項目にまとめられて話をされました。

①国内の放射線治療の状況

主な死因別にみた死亡率（人口10万対）の年次推移を見ると、現在は悪性新生物が死因のトップであり、2番目の心疾患と比べても約2倍となっている。癌罹患数推移では、男女とも2000年から2014年の間だけでも1.6倍になっており、生涯のうち2人に1人は癌になると言われている。そのような現況の中、平成18年に制定された「がん対策基本法」や平成26年6月の「第2期がん対策推進基本計画」では、化学療法や手術療法と並んで放射線療法のさらなる充実と、これらを専門的に行う医療従事者の育成が重点的に取り組むべき課題として謳われている。このような背景もあり、医学部をもつ全国80大学のうち、「放射線腫瘍学講座」が独立して設置されている大学は、2007年時点では13大学（16%）のみであったが、2015年には27大学（34%）に倍増した。当講座は2011年に山口大学に開講したので、正にこの増加分に入る。また、日本放射線腫瘍学会（JASTRO）会員数と専門医数も増加している。ただ、放射線治療医数が増加しているものの、放射線治療患者数の増加率には追いついておらず、一人ひとりの放射線治療医が担当する患者数は増え続けて厳しい状況になっている。粒子線治療や定位放射線治療の保険適応の拡大もあって、放射線治療患者数は増加し、また、一人の患者に費やす治療時間も増加している。それでも癌患者のうち、

放射線治療を受ける割合を欧米と比較すると、欧米が50～60%に対し、日本は30%程度で欧米の半分である。今後、患者数のさらなる増加が予想されるが、放射線治療医のマンパワーがまだまだ足りていないのが現状である。

②放射線治療の実際

放射線治療の流れは、初回診察→治療計画CTを撮像→治療計画CTで照射部位決定→治療体位・位置合わせ→照射実行→診察となる。特に重要なのが、治療計画CT撮像時の位置・姿勢を治療照射実行時に再現することであり、これが正確に再現できないと照射部位が病変とずれてしまう。ずれが生じないようにマーキング、さまざまな固定具等を使用することで位置・姿勢の再現性を担保する工夫が行われている。また、治療を行うベッドの上で画像を使って位置合わせできるIGRT（画像誘導放射線治療）という装置があり、OBI（X線透視）、Cone-Beam CT、超音波などで治療計画時との位置誤差を検知→位置誤差を修正→再度、位置誤差を検知→許容範囲内であることを確認し、照射される。これは治療台の上で、患者さんが治療の姿勢をとった状態でズレを確認・修正できる非常に便利で優れた装置である。さらに放射線を当てたいところにはしっかり当て、当てたくないところにはなるべく少なく当たるようにする方法として、現在主流である3D-CRTからさらに進んだIMRT（強度変調放射線治療）がある。このような装置を駆使して放射線治療医が扱っている疾患は全身に及ぶ。脳腫瘍、頭頸部癌、皮膚癌、食道癌、肺癌、肝細胞癌、子宮癌、膀胱癌、前立腺癌、肛門管癌、悪性リンパ腫など、疾患の種類や病期によっては手術をせずとも放射線治療±化学療法で根治を目指せる腫瘍があり、決して他の治療法で根治できない腫瘍のみを放射線で治療し

ているわけではない。さまざまな診療科に関係する骨転移に対する放射線治療については大きく分けて、疼痛緩和、脊髄圧迫の予防・改善、病的骨折の予防の3つの目的がある。その中でも疼痛に対する放射線治療に関して、単回照射か分割照射かの臨床試験がこれまでもいくつか発表されているが、現在 WHO のガイドラインでは痛みのある骨転移には単回照射が推奨されている。

③山口県の放射線治療の展望

放射線治療専門医は都市部に集中する傾向にある。山口大学には4人の放射線治療医がいるが、専門医は私（田中先生）一人である。全国各都道府県の病床数を各都道府県の専門医数で除すると、山口県は専門医一人当たり病床数が不名誉ながら全国最多になってしまう。マンパワーが非常に困窮している状態であり、そのような中でも、山口大学の実績ある伝統的な取り組みとして、呼吸性移動のある病変への照射の工夫がある。腫瘍近傍に透視で認識可能な金マーカーを留置し、自由呼吸下に金マーカーが一定の位置に来たときのみ放射線を照射する、動体追跡（迎撃）照射が特に有名である。2015年9月に世界で初めて山口大学において臨床開始され、現在は同装置が国内4大学で、また後継機が15大学で稼働している。山口県内の放射線治療の状況は13施設に治療装置が16台あり、人口100万人あたりの放射線治療施設数をみると山口県は7.12である。全国平均が5.80なので施設数としては全国平均より多く、県内8つの医療圏の中で放射線治療施設が

ないのは萩医療圏のみである。それら治療装置は多い一方で、放射線治療専門医は10名のみとなっており、治療装置よりも専門医の方が少ない状況にある。患者側を見てみると、人口千人あたりの放射線治療実患者数は全国平均より低く、山口県（1.4）より低いのは埼玉県（1.2）、三重県（1.0）、鳥取県（1.3）、沖縄県（1.2）の4県のみである。山口県内の放射線治療実施割合を試算すると、定期構造調査の不参加施設の存在や、がん登録と放射線治療実施が同一年ではない場合などもあり、正確な数字ではないが、実施割合は14%程度にとどまっている。山口大学のみ限定しても実施割合は20%で、全国平均の30%より低い値である。今後は増えていくものと予想されるが、講座としても増やす努力をしていかなければならないと考えている。

本日の話をまとめると、山口県における放射線治療の問題点として、①需給バランスの不均衡（人口に比し放射線治療装置は多いが、放射線治療医は不足。需要に供給が追いついていない状態）、②強度変調放射線治療（IMRT）導入への障壁（IMRTを行うには常勤放射線治療医が2名必要なため、導入できない施設が多い）、③県内需要の県外への流出（近隣県の中核都市へのアクセスが良いため、高精度治療を求めて県内から患者が流出）の3つがある。それらを踏まえて、今後の目標は学生・研修医に対し魅力的な診療科となり、多くの放射線治療医を育成し、県内の放射線治療の充実を図るという良好なサイクルを回すことである。

特別講演4

「出生前検査の現状と倫理的課題」

昭和大学医学部産婦人科学講座教授 関沢明彦

[印象記：徳山沼文隆]



COVID-19の影響で関沢先生のご講演は録画で、質疑のみオンラインでの開催となりました。以下に示す3つの点を中心に講演されました。

1. 母体年齢と先天性疾患

少子化と言われて久しいが、母体年齢29歳以下の出産数は1975年の100万件をピークとし

て毎年確実に減少している。一方、35歳以上の分娩数は増加している。2000年には35歳以上の高年出産数は141,659人(11.9%)であったが、2015年には282,159人(28.1%)と倍増している。高年妊娠では、35歳未満の妊婦と比較して流産、染色体異常、妊娠糖尿病、前置胎盤、帝王切開分娩といった妊娠合併症リスクが有意に高くなり、40歳以上での妊娠になるとさらに常位胎盤早期剥離、早産、低出生体重児、周産期死亡のリスクが高くなる。

ところで、先天性疾患は出生児の3～5%を占めるが、その内訳は染色体疾患が25%、copy number variantsが10%、単一遺伝子の変異が20%、多因子遺伝が40%、環境・催奇形因子が5%となっている。H21～H26年度合算日本産婦人科医会の調査では、先天性疾患の出生頻度は2.3%(14,292/610,406人)で、主なものはVSD(2611件:0.43%)、ダウン症候群(957件:0.16%)、口唇口蓋裂(931件:0.15%)、多指・多趾症(926件:0.15%)、大血管転位(901件:0.15%)、ASD(743件:0.12%)であった。

母体年齢と先天異常児出生との関係では、出産数の多い30～34歳で先天異常児の出生数が多いが、先天異常児の出生率で見ると35歳以上でわずかに高くなるが、染色体異常を除くと増加はほとんどみられない。海外の報告でも、染色体異常出生率は母体の高年齢化に伴って上昇するが、染色体異常を除く先天奇形は母体の高年齢化に伴って上昇はしていない。また、母体年齢の加齢とともに流産率は上昇し、生産率は低下する。ヨーロッパ11か国における240万出生についての調査研究では、染色体疾患が10,323例(0.44%)あり、その内訳はトリソミー(21, 18, 13)が7,335例(71.1%)と7割を占め、性染色体異常が1,251例(12.1%)、その他が1,737例(16.8%)であった。わが国の高年妊娠での羊水染色体異常検出率を見ても、母体年齢の加齢とともに常染色体数異常は急増しているが、性染色体数異常は微増に留まっていた(Nishiyama M, Sekizawa A. et al J Hum Genet 2015)。3種類のトリソミー発生率は母体年齢とともに上昇し、ダウン症候群は40歳で1/84程度と報告されている。

本邦における体外受精による出生数は年々増えており、2018年では16.1人に1人が体外受精で生まれている。特に、40歳以上の女性の妊娠への体外受精の寄与率は高い(約68%が体外受精による妊娠)。しかしながら、体外受精などの生殖補助医療を行っても、女性年齢が40歳を超えると総治療における妊娠率は15%を切り、43歳では5%程度となる。さらに生産率も40歳を過ぎると10%を切り、43歳は2.5%程度となり、現実是非常に厳しい。こうした近年の出産年齢の高年齢化に伴い、出生前検査についての関心は高まっている。

2. 出生前検査の概念・倫理社会的問題点

出生前検査は児の予後改善を主目的としているものの、治療できない疾患や致死的な疾患も発見されることがある。また、遺伝学的検査法や超音波検査装置の進歩により、出生前検査で見つかる疾患やその検出精度が向上し、早期化することで、妊娠中絶が選択肢として考慮されることも多くなってきている。胎児異常で妊娠中絶することについては法律あるいは医療倫理上の問題点、優性思想の現れであるとする批判など多くの社会的な議論がある。一方、女性の生殖に関わることについてのreproductive autonomy(妊婦自身の意思で自律的に判断できるようにすること)は最大限、尊重されるべきであり、産婦人科医はそのような女性をサポートする立場にある。出生前検査を行うことの意味を検査前に妊婦に正確に理解させ、妊婦の自由な意思で検査受検を判断することが重要であり、検査前のカウンセリングの実施など、気軽にアクセスできる環境の整備が重要である。

3. 新型出生前検査とそのインパクト

(1) 新型出生前検査(NIPT)とその潜在能力

出生前遺伝学的検査には①確定的検査(侵襲検査)、②胎児染色体異数性に対する非確定的検査(非侵襲検査)の2つがある。①には絨毛染色体検査と羊水染色体検査があるが、流産リスクを伴うため妊婦が受けやすい検査ではない。そのため、胎児染色体異数性に対する非侵襲検査が

開発されてきた。

②には、(ア)超音波検査(初期NT:nuchal translucencyなど)による染色体疾患の可能性の評価、(イ)母体血清マーカー検査(クアトロ検査、トリプルマーカー検査)、(ウ)コンバインド検査(NT+母体血清マーカー検査)、(エ)母体血胎児染色体検査(NIPT:non invasive prenatal genetic testing)があり、NIPTが現時点で最も進化した新型出生前検査である。

母体血中に胎児由来成分が存在することは古くより知られていたが、1997年に母体血漿中に胎児DNA(Cell-free fetal DNA)が存在することが報告され(Lo et al, Lancet)、その胎児DNAの大部分は絨毛細胞に由来することが明らかになった。この胎児DNAは妊娠4週から検出され、出産2時間後には母体血中から消失し、前回妊娠の影響を受けない。その後、この胎児DNAを用いて母体が持たない遺伝子をPCR法で増幅し、Y染色体を同定したり、RhD(-)妊婦血中のRhD(+)の検出に用いたり、父親由来の変異遺伝子(単一遺伝子病)の診断に用いられたりしたが、その応用は限定的なものであった。ところが、2008年に次世代シーケンサーを用いて母体血漿中の胎児DNAを網羅的に解析し、染色体異常を検出する方法が報告されると、この検査は急速に拡大した。現在はNIPTとして母体血を用いた胎児染色体数的異常の検出が主に検査されているが、胎児のwhole genomeの解析も可能になってきている。

(2) 現在の検査体制と現状

こうした状況下に、日本産科婦人科学会は2013年にNIPTに関する学会指針を示した。すなわち、産婦人科医か小児科医に臨床遺伝専門医が在籍し、協力して検査前後のカウンセリングを提供することができ、妊婦が検査の結果でどのような選択をした場合においても継続的なサポートが可能である施設を認定し、検査対象を高年齢の妊婦などのハイリスク妊婦(一般集団を対象としていない)とした。そしてNIPTコンソーシアムという組織が立ち上げられ、加盟施設(93施設)が共同研究を開始した。6年間(2013年4月~2019年3月)の検査件数は72,526件。NIPT

の受検理由の94%が高年妊娠であり、続いて染色体疾患の出産既往が2.5%、超音波検査で異常を指摘された人が1.9%、母体血清マーカーで異常の可能性が高いと指摘された人が0.5%であった。全体のNIPT陽性率は1.79%。検査適応別の陽性率は超音波マーカーで異常を指摘されて受検した場合が14.7%と最も高く、高年妊娠が理由での受検では1.5%程度であった。平均年齢38.4歳、平均妊娠週数は13.1週であった。

2013年4月~2020年3月までの7年間でNIPTを受検した86,813例での陽性例は1,556例であった。その内訳はトリソミー21、18、13の順に943例、470例、141例であった。このうち羊水検査等の確定検査がされたのは、順に845例、349例、122例で、真陽性数は821例、311例、67例で陽性者的中率は97.2%、89.1%、54.9%で全体の的中率は91%であった。NIPT検査陰性者で追跡調査可能であった58,893例中からトリソミー21が3件、トリソミー18が3件判明し、偽陰性率は0.01%であった。検査陽性者の妊娠中断例は1,083例(78.2%)であった。わが国のNIPTの検出精度は諸外国の報告と比較しても高い(トリソミー13で陽性的中率は若干低い感度は100%)。(図1,2参照)

NIPTは従来の非確定的検査に比べ陽性的中率が明らかに高く、検査結果で不安を感じる妊婦数(偽陽性数)は圧倒的に少ない。偽陽性が少ないことから、羊水検査数は2014年をピークに減少傾向にある。出生前スクリーニング検査は確定的検査の実施を判断するための検査であることから、NIPTにおいても一般集団を対象にすべきである。年齢とともに染色体疾患の発生率がゆるやかに上昇するわけで、35歳以上で急激に発生率が増加するわけではない。一般集団に血清マーカー検査やコンバインド検査の選択肢しかない場合、一般集団の方が多く侵襲を伴う確定的検査を受けることになる(当然、検査に伴う流産数も多くなる)。母体血清マーカー検査が増加している理由は、一般集団を対象にNIPTが実施されていないことが要因であると予想される。

(3) 無認定施設の問題

2016年ごろから無認定施設でNIPT検査が行

われており、美容外科などの自費診療を行うクリニックが多く、ネット上で分かるものだけでも現在138施設ある。無認定施設で検査を行うことの問題点として、①検査前のカウンセリングが不十分、②検査結果についての正確な情報の提供ができない、③その後の確定的検査などの相談に応えられない等が挙げられる。適切な説明、その後の管理と心理的なケアを包括的に実施する体制で実施することが重要で、妊婦が無認定施設に行かなくて済むような現実的な検査体制の構築が必要である。現在、国が関与する出生前検査の体制についての議論が行われており、その成果が期待される。

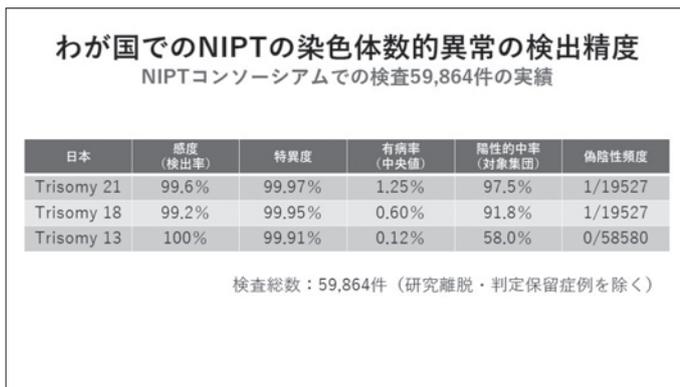


図1

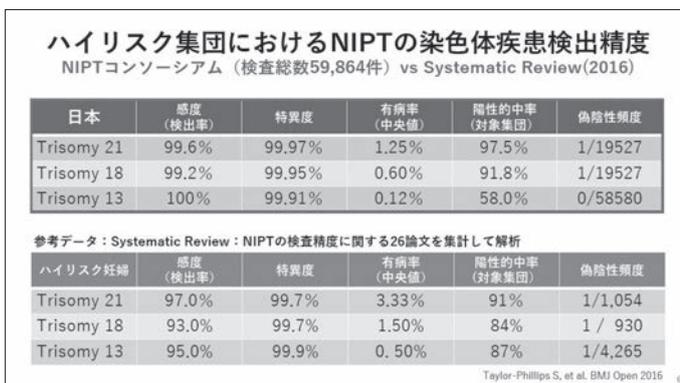


図2

表紙写真の募集

山口県医師会報の表紙を飾る写真を随時募集しております。
アナログ写真、デジタル写真を問いません。
ぜひ下記までご連絡ください。
ただし、山口県医師会会員撮影のものに限ります。

〒753-0814 山口市吉敷下東3-1-1 山口県医師会総務課内 会報編集係
E-mail : kaihou@yamaguchi.med.or.jp