

第160回山口県医師会生涯研修セミナー 令和3年度第2回日本医師会生涯教育講座

と き 令和3年9月5日(日) 10:00～15:00

ところ ホテルニュータナカ

特別講演2

「集学的治療によって

山口県のがん治療成績は改善する」

山口大学医学部附属病院腫瘍センター

副センター長/准教授 井岡達也

〔印象記：山口市 清水 良一〕



令和3年9月5日に山口市のホテルニュータナカで開催された第160回山口県医師会生涯研修セミナーにおいて、山口大学医学部附属病院腫瘍センター副センター長/准教授の井岡達也先生による特別講演「集学的治療によって山口県のがん治療成績は改善する」を拝聴する機会を得ました。井岡先生は2年前の令和元年9月1日に開催された第153回山口県医師会生涯研修セミナーで、当時のご所属先であった大阪国際がんセンター検診部消化器検診科の副部長として、日本における膵がん治療のリーダーの立場で、膵がんの早期診断と最新の抗がん剤治療についてご講演されています。その半年後の令和2年4月から現職に就かれ、山口大学の腫瘍センターにおける年間の外来化学療法件数が、以前の年間4,000件から今では年間5,000件に増加し、ご多忙な日々を送っておられると伺っています。先の研修会でのご講演が契機となり、現在、山口大学医学部附属病院消化器・腫瘍外科学講座の永野浩昭教授が兼任・主催されています山口大学医学部附属病院腫瘍センターに副センター長としてご着任されるに至るご縁を取り持つことに繋がったのであれば、素直に喜ぶと思います。

さて、今回のご講演では、山口県の進行がん

の治療成績について、大腸がん一つをとっても日本国内の主要施設の成績との比較で明らかに劣っている現状が示されました。その上で、山口県でのがん治療成績を底上げする目的で、演者が特に力を注いでおられるガイドラインに基づいた予後改善に直結するがん薬物療法について、進行膵がん、進行胆道がん及び肝転移のある進行大腸がんについて、術前補助療法に焦点を当てた山口大学での現状と展望の詳細が語られました。

各論に入る前に、山口大学でのがん治療で何が変わったかを語られました。まず、外科医は手術に専念し、薬物療法は腫瘍内科医が担うことで、情報収集能に飛躍的な改善がもたらされ、薬物療法に関しては治験も含め、最新の情報に基づいた標準的治療を遅滞なく取り入れることが可能となりました。特に、術前補助療法ではエビデンスに基づいた実効性のある化学療法を手術のタイミングを逸することのないよう2～3か月間の短期間の内に思いきり行い、切除率並びに切除成績の向上が図られています。一方、治癒切除不能の進行がんには比較的ゆっくり時間をかけて化学療法を行い、治療が奏功すれば長期予後が期待できるコンバージョン手術も視

野に入れ、予後の改善に努めていることが述べられました。

なお、再発した場合でも、標準治療に挙げられている薬物療法を、副作用の発現をきめ細かな対応で抑えつつ、4次治療まですべて使い切ることで患者さんの生きる希望に応えるための努力を続けているとのことでした。

現在、山口大学では外来化学療法室のベッド数が14床で、フル稼働の状況にある中、山口大学全体での年間の新規がん患者を1,700件から今後、2,000件以上に増やす計画を立てておられ、それに合わせて外来化学療法の受け入れ枠を増床する目的で、大学近郊のセントヒル病院（西岐波）及び阿知須共立病院では腫瘍センターと同じレジメンで化学療法が受けられるようにスタッフの教育がなされているとのことでした。

演者は、これまでに培ってきた薬物療法に関する知識と情報網を駆使し、新規薬剤の治験も含めて遅滞なく山口県のがん治療の成績向上に寄与することが自身に与えられた使命と捉え、後進の育成にも取りかかっていると語られました。

【進行膵がんについて】

遠隔転移のある進行膵がんの一次化学療法は、2年前のご講演で語られた以下に述べる2つの薬物療法が現在も主流であり、3年以上の長期予後は叶わないまでも、以前の治療法と比較して生存期間が4割ほど延長できているとのことでした。山口県では約7割の施設がゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法を主に採用していますが、山口大学では75歳以上の高齢者についても、発熱性好中球減少などの強い血管毒性や吐き気・下痢などの消化器毒性は多いけれど、より高い効果の望めるmFOLFIRINOX療法（5FUの増強剤のレボホリナート＋5FU＋イリノテカン＋オキサリプラチン）を進行膵がんの化学療法に採用しているとのことでした。

『膵癌診療ガイドライン』では全身状態や高齢等の理由で副作用の面から、これら2つの一次化学療法が適さない場合にはゲムシタビン塩酸塩もしくはS-1の単独療法が用いられ、現時点では

3つ目の選択肢として掲載されているゲムシタビン塩酸塩＋エルロチニブ（タルセバ）は、2022年改訂予定の膵癌診療ガイドラインでは削除される可能性が高いとの補足説明がありました。

膵がんに関する解説の中で、直近の先月（令和3年8月）に、製薬会社の抗がん剤出荷調整に伴う特定の抗がん剤の枯渇情報が飛び込んできたことを受けて、山口大学での緊急の対応状況が述べられました。その情報とは、ナブパクリタキセル（アブラキサン）の安定供給がこの10月以降一時的に叶わなくなるというものでした。山口大学では術前補助療法も含めて、ほぼ全例がmFOLFIRINOX療法なので影響はないとのことですが、県内の他の施設からゲムシタビン塩酸塩＋ナブパクリタキセル併用療法が効いているにもかかわらず、薬剤の枯渇で継続投与が叶わなくなった患者さんの大学病院への紹介が増えることを想定し、山口大学ではDVO（Drug Vial Optimization）の導入をいち早く検討し、9月の診療から実施できているとのことでした。

具体的には、抗がん剤混合調製時に発生する残液を他の患者さんとシェアすることで、限られた在庫を有効に利用し、個々の患者さんには、各々に使用した薬剂量に応じた費用のみを請求し、それでも使用されずに破棄される残液に相当するコスト分は大学病院が負担するといった、病院の収益よりも患者さんの利益を最優先する治療を行うことのように思われます。そのためには医事課、薬剤科等との調整及び関係部署への届け出など、8月末の短期間に多くの作業を熟す必要があります。同時に、がん治療に携わる主治医には代替抗がん剤へのスイッチが可能ながん種について（例：胃がんに対するナブパクリタキセル＋Rmab→PTX＋Rmabへのスイッチ等）の個別の依頼も行うなど、演者は本日の研修会での講演の直前まで、DVOの導入に奔走されていたことを語られました。今後、輸入停止が長引き、ナブパクリタキセルが手に入らなくなれば、進行膵がんに対する一次化学療法としての標準療法はFOLFIRINOX療法、もしくはゲムシタビン塩酸塩単剤かの究極の選択が迫られることにな

るとのことです。

さまざまな困難のある中で、集学的治療としてBR (Borderline resectable) 膵がんにしっかり術前化学療法が実施されている山口大学の数年後の治療成績が、満足できる結果に繋がることを期待したいと思います。

【進行胆道がんについて】

演者が大阪国際がんセンター在籍当時に、その設立に中心的な役割を果たされた関西肝胆道オンコロジーグループ (2010年設立のKHBO: Kansai Hepato-Biliary Oncology group) が2014年から実施した240名の進行胆道がん患者さんを対象とした治験結果 (2018年ESMOで発表) が述べられました。当時の世界標準のGC療法 (ゲムシタビン+シスプラチン) に対して、S-1を追加したGCS療法 (ゲムシタビン+シスプラチン+S-1) を考案し、この2群間で実施した比較試験結果を述べられました。結果は、胆道がんには2次療法に有効な化学療法が確立されていないこともあり、生存期間中央値でGC療法の12.6か月に対してGCS療法は13.5か月と約1か月の改善に留まりました。しかし、2~3年目にかけて、GC療法では生存率が20%台から5%以下へ急激に下降したのに対して、演者らのグループ (KHBO) が考案したGCS療法では進行胆道がんにもかかわらず、3年を過ぎても生存率が10数%台に留まるlong tail effectが確認されました。詳細な考察がなされた結果、化学療法が奏功しコンバージョン手術を実施できた患者さんがGCS療法群に優位に多く、長期生存に繋がったことが生存曲線に反映されたようです。

当日のご講演の症例提示では、80歳の女性で肝十二指腸間膜内リンパ節に転移のある肝右葉原発胆管細胞がん (径87mm) の患者さんが披露されました。演者が現職に着任される半年以上前に山口大学医学部附属病院でGCS療法後のコンバージョン手術を受けられ、既に治療開始から2年以上が経過してお元気に過ごされているとの報告でした。実は、山口大学医学部附属病院消化器・腫瘍外科学講座の永野浩昭教授も先の

KHBO設立時の発起人の一人であったことで、治療切除困難な進行胆道がんに対する術前補助療法としてのGCS療法が山口大学においても既に取り入れられていたことがコンバージョン手術に繋がり、予後の改善に寄与したことが事の真相のようです。

【肝転移のある進行大腸がんについて】

大腸がんは集学的治療による治療成績の向上が望める固形がんであり、演者が山口大学にご着任後、ご自身の専門領域を広げる中で最初に取りかかれた仕事であると述べられました。山口県全体での大腸がん治療成績を全国と比較すると、Stage IIの大腸がんでは5年生存率は全国平均 (80%台後半) と全く遜色がないものの、Stage IIIでは全国平均が70%台半ばに対して山口県では60%台半ばと、約10%低くなっているとのことでした。高齢化率が高く、患者さんの年齢構成の近い島根県との比較でも同様の差が見られました。手術のみでも完治が望めるStage IIまでの大腸がんの治療成績との比較で、Stage IIIでは他県に劣ることの要因について、演者は集学的治療に携わる各専門領域のマンパワーの差にあるとの考えから、肝臓を切ることのできる外科医が在籍し、化学療法に関する知識の備わったスタッフが揃っていれば、大腸がんに関しては地域の医療機関での診療が許される領域であると述べられました。ただし、圧倒的に腫瘍内科医の不足している現状では、ハイボリュームセンターに集約することの重要性を強調されました。

本稿の余談ですが、筆者は平成8年から平成28年までの20年間、厚生連小郡第一総合病院外科に勤務し、平成17年4月から日本臨床腫瘍学会暫定指導医、平成20年3月から日本消化器外科学会の消化器がん外科治療認定医 (専門は肝臓外科: 認定番号第1号)、及び同年9月から日本がん治療認定医機構のがん治療認定医の有資格のもと、細々とでしたが年平均20例の大腸がん手術を指導医として実施し、周術期の化学療法も当時の標準治療を実施していました。病院の会報 (3年ごとに発刊) を紐解くと、平成

24年時点での大腸がんの治療成績は、術後5年生存率(n=311:バイパス手術は除く)で Stage I : 100%、Stage II : 96%、Stage III : 90%、Stage IV : 55%という結果でした。特に、肝転移のある患者さんには、肝切除術を含む6回の開腹術と肺転移巣に対する右開胸術1回及び化学療法を駆使し、その後10年以上現役の仕事(医療職)を続けながら生存された患者さんもおられ、大腸がん治療は諦めなければ集学的治療で予後改善のみならず、日常生活の質も下げずに継続できることを実感していました。

さて、当日のご講演での大腸がんに関する主要テーマは「肝転移のある大腸がんの集学的治療」でした。一目で分かる具体的な集学的治療の詳細について、演者が山口大学にご着任後、1年の歳月をかけて練り上げられました「大腸癌肝転移治療アルゴリズム」(図)が披露されました。それによると、イレウス等の原発巣関連の消化器症状がない場合、同時性の切除可能な肝転移が2個までで、取り扱い規約上「肝転移:

H1」までのものは、術前化学療法なしで肝切除術のみを先行実施し、原発巣を同時切除するかどうかは転移巣のサイズとその局在によって判断します。術後の化学療法は再発するまでは行わないとのことです。一方、肝転移が3個以上もしくは「肝転移:H2/H3」であれば、肝臓外科医が切除可能と判断しても術前補助化学療法のFOLFOXIRI(膵がん用FOLFIRINOXと薬剤は同じで、異なる投与方法)±Bmab(アバチン:血管新生阻害薬)を2か月間に4コース先行実施し、約6週間の休薬後に、まず肝切除、次に原発巣切除術を行い、以後は再発するまでは術後の化学療法は行わず、生活のQOLを良好に保つことを優先するというものです。

大腸癌肝転移治療アルゴリズムでは異時性の肝転移の場合にも触れられており、原発巣切除後に行われる術後補助化学療法の影響も加味し、原発巣切除後1年以上経過してから肝転移が出現した際には、同時性肝転移に対する治療と同様の手順で異時性肝転移に対する治療を進め、

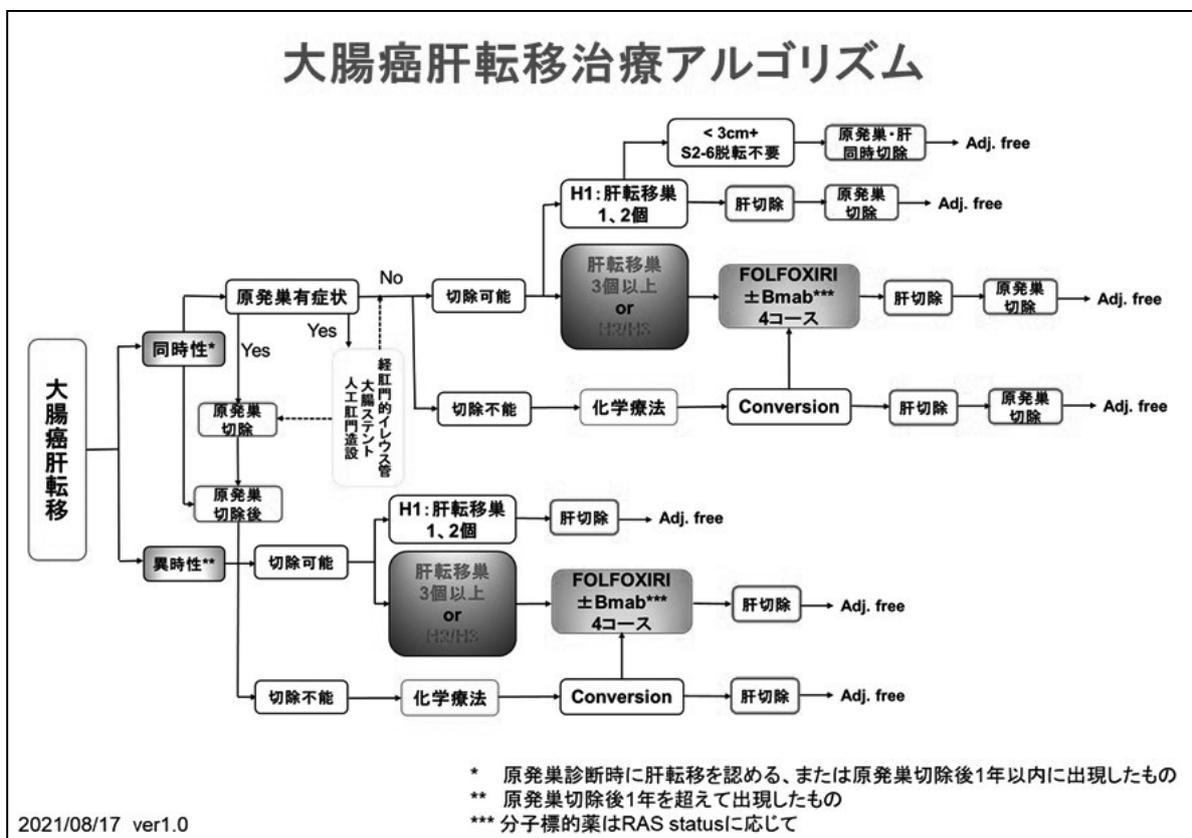


図 大腸癌肝転移治療アルゴリズム

肝転移が3個以上もしくは「肝転移：H2/H3」であれば、術前補助化学療法のFOLFOXIRI ± Bmabを導入するというものです。

ご講演の最後に、大腸がん同時性肝転移の3症例が提示されたのち、「薬物治療のDose Intensityを維持するために、有害事象管理が重要であり、専門医（腫瘍内科医）にお任せ下さい！」と結ばれました。

質疑応答の中で、がん患者さんの生存確認が容易になったことを受けて、がん診療の拠点病院では、来年以降5大がん（胃がん、大腸がん、乳がん、肝がん、肺がん）の5年生存率が開示され、3年後には10年生存率の開示が求められるので、全国レベルでのがん治療の成績をよ

り細かに精査できる時代となったことが述べられました。これにより、山口県の弱点を見つけ、克服することで治療成績の向上に役立てられる仕組みが整ったことを強調されました。

今後、山口大学医学部附属病院腫瘍センターから多くの腫瘍内科医が輩出され、山口大学はもとより、県内のがん診療拠点病院でも活躍される時代が来ることを願いたいと思います。

特別講演3

「日本版敗血症診療ガイドライン 2020」

山口大学大学院医学系研究科

救急・総合診療医学講座教授 鶴田良介

[印象記：宇部市 福田 信二]



始めに、今回の診療ガイドライン作成の目的と、作業工程での質の担保と作業過程の透明化のための工夫などについて説明の上、敗血症の話に入られた。

朝倉内科学の中で、1990年より前までは、一過性の菌血症と持続する菌血症とを分けて、持続する菌血症イコール敗血症だとされていた。1992年に世界で『Chest』という呼吸器の雑誌と、ICUの『Critical Care Medicine』という雑誌で全身性炎症反応症候群（SIRS：体温が上がる、脈が速くなる、呼吸があがる、白血球が増えるか減るかの4項目のうち2つがある）と感染症の重なり合った部分が敗血症という定義となった。2016年、Sepsis-3という定義になり、敗血症というのは感染症によって重篤な臓器障害を引き起こされた状態とされた。コロナでは急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の重症患者は敗血症ということなる。臓器障害を見つけることは簡単

ではないので、診断法としてQuick SOFAを使う。感染症があり、呼吸数が22回/分以上、収縮期血圧が100mmHg以下、意識変容の3つのうち、2つ以上が陽性である場合を敗血症とした。診断を早くつけるにはQuick SOFAで構わないが、ICUに入ってきたらSOFAスコア（全身の臓器、意識、血圧、肝臓の機能、血小板数、DIC、腎機能を見て最初の値よりも2点以上点数が上がった場合を敗血症という）を用いる。

血液培養は抗菌薬投与前に2セット以上採取し、血液培養以外の培養検体も抗菌薬投与前に採取する。抗菌薬投与前のグラム染色は弱い推奨にとどめている。バイオマーカーはほかの身体所見や画像所見などと組み合わせて使用する。感染源の検索のために画像検索を行う。感染源が不明な敗血症患者においては可及的速やかに全身造影CT検査を行う（弱く推奨）。抗菌薬投与、免疫グロブリンについては診療フローに示して

いる。敗血症の原因が不明な場合、高度薬剤耐性菌の関与が疑われる場合、新興・再興あるいは輸入感染症を疑う場合、黄色ブドウ球菌菌血症、カンジダ血症と判明した場合は感染症専門家又は抗菌薬適正使用支援チームに相談する。敗血症認知後、経験的抗菌薬は早期に開始するが、1時間以内にこだわらない。菌が判明したら狭域スペクトラムの抗菌薬に変更していき、免疫グロブリンは使用しない。重症になってくると全身のサポートが必要になる。輸液についてはEGDT：early goal-directed therapy（初期の大量輸液）は行わない。血管収縮薬は、循環動態の維持が困難な場合には同時又は早期に投与してもいい（弱く推奨）。初期蘇生の指標としては乳酸値を用いる。輸液（量）としては30mL/kg以上、3時間以内。血管収縮薬はノルアドレナリンが第一選択薬、第二選択薬はバゾプレシン。ステロイドについては、敗血症性ショックからの離脱目的にヒドロコルチゾン200mg、さらにフルドロコルチゾンを併用。呼吸管理では酸素は98～100%に設定しなくてもよく、95%を切らなければいい。PMX-DHP（エンドトキシン吸着療法）は行わない。血糖管理は毛細管血を用いた簡易測定は行わない。A line 動脈血を使う。血糖は目標値は144～180mg/dL、150前後でいい。体温管理は必ずしも解熱を行わない。コロナでは自宅療養ではアセトアミノフェンを使うが、ICUでは人工呼吸で鎮静剤を打つので必要ない。トピックスとして、急性期にビタミンC投与を行う。DICに対してはアンチトロンビンⅢの補充療法、リコンビナント・トロンボモジュリンを投与する（弱く推奨）。血栓予防として弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を行う。早期に敗血症を見つけるためにQuick SOFAを使い、消化管潰瘍、消化管出血の予防のために抗潰瘍薬を使う。NEWS（National Early Warning Score）は、コードブルー時や病棟で急変した時にチームを派遣するシステムを作っている病院の中では、よく取り入れられている指標である。呼吸数、酸素濃度、酸素吸入、体温、収縮期血圧、脈拍、意識状態を正常値からどのくらい外れているか各部署で点数化して、合計

が5点以上、あるいは一つでも3点以上があればチームを呼ぶ。又はICUに入れることを決めていているところもある。

COVID-19について

ガイドライン「Japan Survival Sepsis campaign Guideline」（J-SSCG）の特別編として、「COVID-19薬物療法におけるRapid/Living recommendations」が出ている。ファビピラビルの投与は酸素投与を必要としない軽症患者には弱く推奨する。ただし、酸素投与以降、中等症Ⅱ以上になると推奨を提示しない。レムデシビルは逆で、酸素投与を必要としない場合には投与しない。現在は中等症Ⅰから肺炎がある患者は、診療の手引きでは投与されている。酸素投与は入院加療を必要とする、肺炎の影があって入院していれば使う。ステロイドについては、酸素投与を必要としないものには投与しないが、酸素投与を必要とするような状況や人工呼吸器管理で強く推奨する。ステロイドパルス療法は推奨しない（エビデンスはない）。トシリズマブ（IL-6受容体抗体）も、現時点では酸素投与、入院治療、中等症以上のところで弱く推奨する。人工呼吸器管理時には提示できない。抗凝固療法も、酸素投与以上で弱く推奨する。バリシチニブも酸素投与、入院加療を必要とする中等症患者には弱く推奨する。

「診療の手引き」は現在5.2版になっている。抗体カクテル療法、ロナプリーブが軽症、中等症Ⅰには使える（ただし入院が必要になる）。中等症Ⅰから使えるのがレムデシビル、抗ウイルス療法、中等症Ⅱからデキサメタゾン、ステロイドが入っていればバリシチニブ、ヘパリンは中等症Ⅱから点滴で使う。

現状では第5波がきて、第4波を超えて患者数が増えており、現在病床占有率が58%、新規入院患者数と療養者数でStage4になっている。私たちのICUを見ても重症患者が少なく、最高3人まで入ったが、十分防いでいる。その理由として考えられるのが、高齢者のワクチン接種であり、このおかげなのは間違いない。また、抗原検査やPCR検査の拡充のために早く見つかっ

ている。山口県では非常に少ないが、東京などの重症者が増えてベッドが逼迫している地域では気管挿管以外のネーザルハイフローでなんとか重症者を防いでいる。唾液のPCRを外注で測っている先生方にぜひお願いしたいのは、可能であれば抗原検査キットをクリニックに置いてほしい。そうすれば、15分以内に結果が出るので陽性になれば保健所に電話することで、患者の家族や職場でのクラスターを小さくすることができる。また、抗体カクテル療法を早く投与することができるので、早く次の治療に進める。なかでも、重症化リスクのある方でコロナを疑っていれば、ぜひ抗原検査キットを使ってほしい。去年はインフルエンザの流行はなかったが、次の冬はインフルエンザとの鑑別をつけるために、抗原検査キットは大変有用になる。

重症化した中等症Ⅱ以上の方への腹臥位療法が非常に注目されている。COVID-19の重症ARDSは、これまで私たちが診てきたARDSよりは治しやすい。インフルエンザ以外はウイルス性肺炎からARDSになってもウイルス量を減らす方法がなかった。治療薬があるというのが大きい。腹臥位療法が非常に効果的である。これまで18名を集中治療しているが、ECMOを必要としていない。最後に来た方はPaO₂/FIO₂が100近かったので、即ECMOかと思っていたが、夕方18時くらいから翌朝の6時くらいまで10時間以上腹臥位にすると、酸素化がよくなった。理由は2つあり、一つは無気肺や心臓の重

さ、あるいはARDSそのもので肺胞の中に浸出液が溜まるので重くなり、背中側の肺は自然とつぶれる形になっている。それを腹臥位にすることで、重力から解放する。それから腹側のいい方の肺胞に血流をシフトできる。もう一つ言われているのは、われわれの肺胞は約3億個あるが、人工呼吸器にすると膨らみやすい肺胞と膨らみにくい肺胞があり、一様には拡がらない。それを腹臥位にすると、機序はよくわからないが、膨らみにくかった肺胞が膨らんでいく。そうした2つの理由から腹臥位法を試し、効果があればそれを続ける。コロナのARDSに関しては、今までのARDSに比べて非常に著効するので、全国でもECMOをする前に必ず実施している。第4波のころから、人工呼吸器をしなくても、ネーザルハイフローなどの高容量の酸素投与をしている場合は、セルフプロン（患者に腹ばいになってもらうとか、腹ばいまでいなくても、座位になってもらい、前にターンテーブルのようなものを置き、それを抱っこしてもらうような恰好をする）という、背中の肺を膨らませるような治療だけで効果があるといわれている。気管挿管を回避できているという理由で、セルフプロンもいいといっている施設もある。

特別講演 1

「住民・行政・医療職協働の地域づくりとコロナ感染対策」

富山大学医学部富山プライマリ・ケア講座客員教授
富山大学附属病院総合医療科名誉教授

山城清二

(後日、掲載予定)