

日大板橋  
病院  
だより

2019  
**MARCH**  
**NO.60**

# MEDICAL NETWORK

特集

## メデイカルレポート

古くて新しい小児疾患！

先天性サイトメガロウイルス感染症

的確な診断と早期治療で感染兎をまもる

●診療科紹介

消化器・肝臓内科

●最新医療情報 腫瘍センター

がん免疫療法:

免疫チェックポイント阻害治療の現在と未来

## 「がん骨転移と整形外科」

病院長  
整形外科部長

徳橋 泰明

Yasuaki Tokuhashi

1990年に「病院へ行こう」（「おくりびと」で有名な滝田洋二郎監督）という真田広之、薬師丸ひろ子、太地康雄が出演した映画がありました。不慮の事故で入院した真田広之（「ほんとの医者呼んでくれ…」という名詞が出てくる）、太地康雄が入院先の大学病院を舞台に繰り広げるシニカル・コメディで、薬師丸ひろ子はがんや患者さんが死ぬのがいやで、一番「がんや死」と関係ない診療科として整形外科を選んだ研修医という設定でした。しかし、実際は「がんの骨転移」は整形外科の専門分野の一つです。1990年当時は、がんの治療が本格化した時代で、延命にともない増加するがん骨転移が問題で、原発科の手をはなれた患者さんとともにいわゆる「がん難民」のかなりの部分を占めました。当時はがん骨転移の発見も遅く、病的骨折などによりADLがかなり落ちたからの整形外科的治療が多く、転院先もみづから整形外科病棟でなくなる方も少なくありませんでした。

特に脊椎へのがん骨転移は、どこの診療科でも有効な解決策はなく、「がん難民」の筆頭でした。近年、原発がん担当診療科が、積極的に転移に対して監視と治療を行うようになりました。また、緩和に関しても終末期治療からがん治療初期から介入が始まり、「いつもそこにある」が標語になりました。そのような時代になっても脊椎へのがん骨転移は大きな問題でした。その理由は、病的骨折の他に脊髄麻痺という問題があり、整形外科の中でも専門性の高い脊椎外科への依存が高いこと、さらに腫瘍に関する専門家が少ないことから、診療科として対応が十分できないためです。大学病院に

よっては、カンサーボードで骨転移の集学的検討会もはじまりました。

当院では、しばらく外来に毎日1名ずつ「骨転移担当医」を配置しました。脊椎外科の専門医であり、骨転移に関する診断や治療の他科からの依頼はすべてその先生に回します。診断と治療方針をそのときに決め、スピード感をもって対応することにしました。その結果、急速な脊髄麻痺にたいする時間外の緊急手術がほとんどなくなりました。というのは「骨転移担当医」が、麻痺の切迫しそうな症例は軽度のうちに予定手術を組みました。術前から原発がん担当科と相談して術後はそちらで病態にあった補助療法を追加します。そのため、非常にスムーズな治療が行われ、歩いて退院ないし転院する患者さんが多くなりました。もちろん、治療成績の改善は原発がん担当科のご尽力が大きいことは言うまでもありません。

さらに最近は外来の「骨転移担当医」はなくなりました。というのは、他科からのがんに関する依頼は、その日に外来を担当している脊椎外科専門医や腫瘍専門医が自主的に診療し、対応するようになりました。整形外科全体の意識改革により、外来受診時からの的確な診断と治療が行われるようになりました。がん骨転移の患者さんがたらい回しになっていた20年前を考えると晴天の霹靂です。

1990年に「がんや死」と関係ない診療科として整形外科を選んだ薬師丸ひろ子さんも、現代でもう一度整形外科研修医をしたら、「がん骨転移と戦う」研修医になったのではないのでしょうか。

## 特集

## メディカルレポート

古くて新しい小児疾患！  
先天性サイトメガロウイルス感染症

～的確な診断と早期治療で感染児をまもる～

我が国で初めて抗ウイルス薬治療により神経学的予後の改善効果を証明  
新生児期からの管理で感染児の障害が軽減

小児科・新生児科部長

森岡 一朗

Ichiro Morioka

## はじめに

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症をご存知でしょうか？母子感染でTORCH症候群と言え、最近、時折流行する風疹ウイルスによる先天性風疹症候群がよく知られています。しかし、先天性CMV感染症に関しては、非医療従事者のみならず、医療従事者でもその現状はあまり知られていません。

我が国の衛生状態の改善により、胎児が感染すると難聴や精神運動発達遅滞などの原因となるCMVの母子感染が我が国では新生児の300人に1人という高い割合で発症しています。これは、我が国の先天異常をきたす可能性のある疾患の中で最も頻度が高いものの1つです。古くからよく知られている疾患ですが、最近、小児の疾病負荷に影響を与えてきている先天性CMV感染症について、我々の臨床研究のデータも含めて、最新の診断、治療について紹介します。

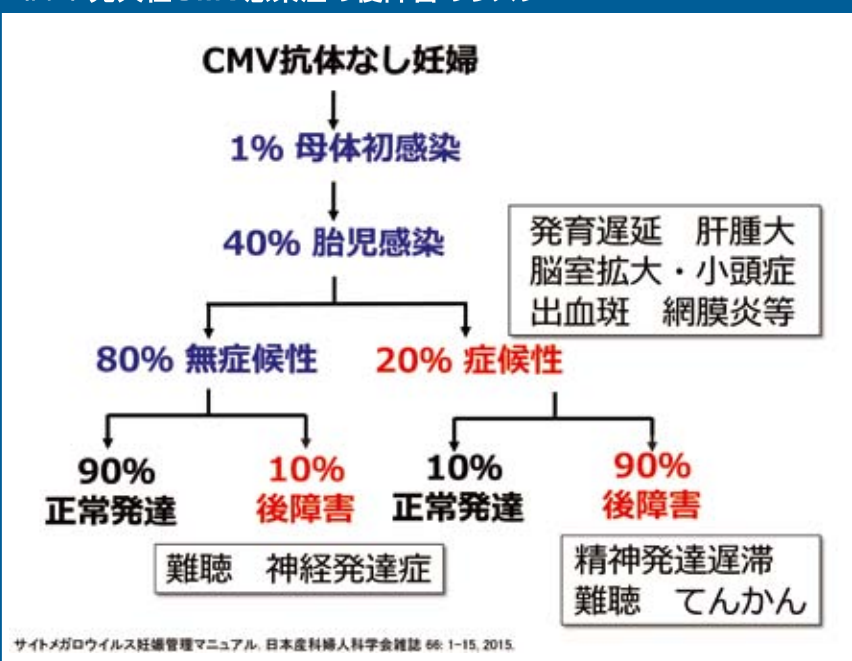
# 古くて新しい小児疾患！先天性サイトメガロウイルス感染症 ～的確な診断と早期治療で感染児をまもる～

## サイトメガロウイルス感染症とは？

CMVはベータヘルペス亜科、サイトメガロウイルス属に分類され、学名はヒトヘルペスウイルス5 (HHV-5)です。様々な細胞や組織に感染することが知られていますが、宿主域は狭くヒトCMVはヒトにしか感染しません。病理学的には、感染細胞がフクロウの目(owl eye)のように染色されるのが特徴です。感染経路は、唾液や尿、血液、性行為によります。一般にヒトにおいては幼少時に唾液や尿を介して感染します。免疫不全児においては、肝機能障害、肺炎などを呈することがありますが、健常乳幼児においては多くの場合、不顕性感染であり、神経学的後遺症につながることはありません。

一方、近年問題となっているのは胎児・新生児期における母子感染です。すなわち、胎内感染による先天性CMV感染症、または、早産児における母乳を介した後天性CMV感染症です。最近、輸血が感染の原因と特定されることは非常に少なくなっています。前者の先天性CMV感染症において、難聴や網脈絡膜炎、さらには精神運動発達遅滞など神経学的後遺症の発生リスクが高く、小児のQOLに大きく影響を及ぼします。

(図1) 先天性CMV感染症の後遺症のリスク



## どのような症状を呈するか？

先天性CMV感染症の症状は、無症状のものから出生直後から様々な症状を呈す多彩であるのが特徴です。先天性CMV感染児の約20%に、出生時から胎児発育不全、肝脾腫大、肝機能障害、出血斑、血小板減少、黄疸、小頭症、網脈絡膜炎、感音性難聴、脳内石灰化・皮質形成異常等がみられる症候性で出生します。残りの約80%は症状のない無症候性で出生します。将来、症候性先天性CMV感染児の約90%に、無症候性の先天性CMV感染症であっても10～15%に神経学的後遺症を発症します(図1)。

先天性CMV感染症の神経学的後遺症は、脳性麻痺や精神発達遅延やてんかんから自閉スペクトラム症まで非常に幅が広いです。その中で、特に頻度が高いものが感音性難聴です。幼児の難聴の20～25%が先天性CMV感染症であったという報告や原因不明の高度難聴児のうち少なくとも10%以上が先天性CMV感染症であったという報告もあります。また、出生時に異常はなくても、その後症状が進行する遅発性進行性難聴という特徴も有しています。それゆえ、適切に診断し、フォローアップや医療介入を行うことが重要となります。

## 日本でどれくらい発生しているのか？

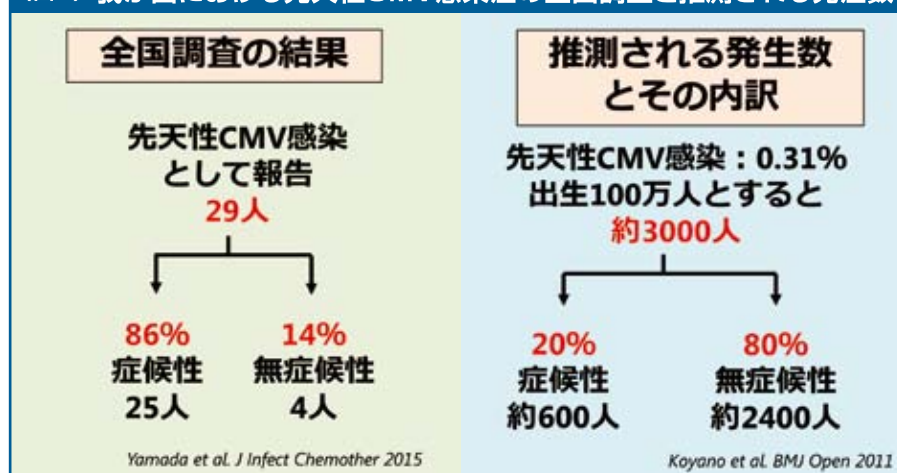
私たちは、平成20～22年度の厚生労働科学研究班で、尿による新生児CMVスクリーニングを行い、発生頻度を調査しました。全国25施設の約23405人を対象とした新生児スクリーニングによって、71人の先天性CMV感染を同定しました。すなわち、日本における先天性CMV感染の発生頻度は0.31%で、新生児1/300人が先天性感染を起こしていることを明らか

かにしました。地域差はありませんでした。先天性感染児の約30%に新生児期から臨床症状や頭部画像異常が見られました(図2)。つまり、新生児1/1000～1500人が、症候性の先天性感染児であるということを明らかにしました。この頻度は、代表的な先天性内分泌疾患であるクレチン症1/3000人や先天性副腎過形成1/15000人に比べて高いものになります。

この事実と比較して、実際にどの程度先天性CMV感染児が診断されているのでしょうか？それを明らかにするために、私たちは平成23～24年度の厚生労働科学研究班で、全国の産科分娩施設2714施設を

対象として2011年のTORCH症候群の母子感染の実態を調査しました。その結果、先天性CMV感染は29

(図3) 我が国における先天性CMV感染症の全国調査と推測される発症数



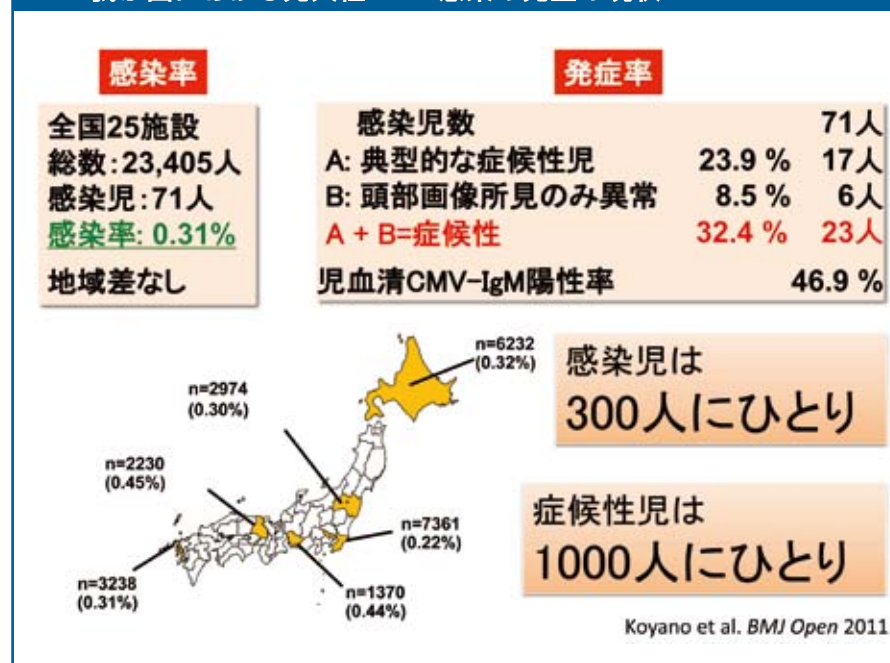
小児科・新生児科部長  
森岡 一朗  
Ichiro Morioka



平成9年 日本大学医学部卒業  
平成16年 神戸大学大学院修了(医学博士)  
現職 小児科学系小児科学分野主任教授

【専門分野】 小児科学,特に新生児,小児感染症,成長・発達  
【得意とする治療】 先天性感染症の診断・治療,新生児黄疸の診断・治療,遺伝相談・カウンセリング  
【主な著書】 新生児学テキスト  
新生児学入門 第5版  
日常診療と看護ケアのためのNICU感染対策  
小児科Common disease実践的ガイドライン活用術  
【疾病認定医】 日本小児科学会小児科専門医・指導医  
日本周産期新生児医学会 周産期(新生児)専門医・指導医  
日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医  
インフェクションコントロールドクター

(図2) 我が国における先天性CMV感染の発生の現状



人の出生が報告されました。29人中、出生時何らかの症状を有する症候性が25人(86%)で、症状のない無症候性が4人(14%)でした(図3左)。前述のように先天性CMV感染の発生頻度は新生児0.31%で出生している

とすると、我が国の出生数である100万出生では、3000人は発生していることとなります(図3右)。現在、我が国の診療で診断されている症例は圧倒的に少ないこととなります。予想される数に比して報告症例が少ない理由として、現在の我が国では、多くの軽症の症候性や無症候性の先天性CMV感染児が出生時から見逃されている現状があります。

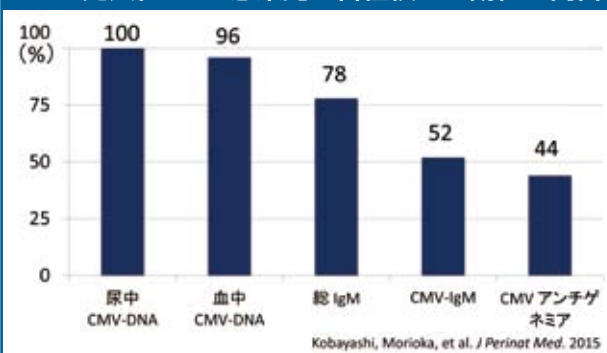
メディカルレポート

古くて新しい小児疾患！先天性サイトメガロウイルス感染症  
～的確な診断と早期治療で感染児をまもる～

どう診断するか？

このような先天性CMV感染症の新生児を診療していると、先天性CMV感染症で肝機能障害や血小板減少など、出生時から典型的な症状があるにもかかわらず、先天性感染症の診断のゴールドスタンダードであるはずの血中IgMやCMV-IgMが陽性にならない症例が存在することに気づきました。そこで、私たちは、尿CMV-DNAが陽性で先天性CMV感染症と確定診断した新生児23人を対象とし、血中総IgM、CMV特異的IgM (CMV-IgM)、CMV抗原陽性細胞数 (C7-HRP)、CMV-DNA量 (血液 CMV-DNA) を同時に測定し、その陽性児の割合を調査しました。検査が陽性であった児の割合は、総IgMが78%、CMV-IgMが52%、CMV抗原陽性細胞が44%、血液CMV-DNAが96%でした(図4)。新生児期の先天性CMV感染の診断において、総IgM、CMV-IgM、CMV抗原陽性細胞は必ずしも陽性とならないことを明らかにしました。血中CMV-IgMやCMV抗

(図4) 先天性CMV感染児の各種検査の陽性の割合



(図5) CMV核酸検出試薬の外観と概要



原陽性細胞数を用いて先天性CMV感染を診断した場合、多くの先天性感染児を見逃すことになります。

確定診断は生後3週間以内の尿でのCMV核酸検査

先天性CMV感染の確定診断は、生後3週間以内の尿(新生児尿)のCMV核酸を検出することによって行います。しかし、当時、課題は、新生児尿のCMV核酸検査に限られた研究施設でしかできないという状況がありました。そこで、一般診療で使用できるよう、私たちは、平成25～27年度の日本医療開発機構(AMED)研究班で、尿中のCMV核酸検出による先天性感染の確定診断を目的とした検査技術を体外診断用医薬品として臨床開発する産学連携研究を行いました。その結果、2017年6月に医薬品医療機器総合機構(PMDA)から、CMV核酸検出試薬「ジェネリス CMV」(株式会社シノテスト、東京)の体外診断用医薬品製造販売の承認に至りました(図5:外観と概要)。そして、関連学会の協力も得て、2018年1月より、生後3週間以内の新生児尿を用いたCMV核酸検査として、「サイトメガロウイルス核酸検出」が保険適用となりました。現在、株式会社SRL、株式会社LSIメディエンス、株式会社BMLで受託検査も行われるようになってきました。この保険診療は、先天性CMV感染のリスクを有する生後3週以内の新生児(表1)を対象に確定診断を目的とした定性試験であり、スクリーニング検査としては使用できません。しかしながら、先天性CMV感染の確定診断を一般診療でできるようになりました。

確定診断後は、先天性CMV感染の症候性および無症候性の鑑別のため、血算、生化学検査、脳画像検査(頭部超音波、CT、MRI)、聴力検査(聴性脳幹反応)、眼底検査などの精査を行います。

どう治療するか？

従来、症候性先天性CMV感染症では出生時に症状がすでに固定

されており、出生後の治療は効果がないとされてきました。2003年に米国で症候性先天性CMV感染児を対象とした無作為二重盲検試験において、ガンシクロビル(GCV)静脈内投与6週間治療により難聴の改善効果があることが報告されました。また、精神発達への効果も報告され、以降、適用外使用であるものの、障害を残すことが明らかである症候性先天性CMV感染児に、障害の軽減目的に抗ウイルス薬による治療を行う症例が増加しています。

長期にわたるGCVの静脈内投与は患者や家族、医療者への負担も大きいことから、最近、経口薬でGCVのプロドラッグであるバルガンシクロビル(VGCV)を用いた治療が増えています。私たちは、我が国で初めて、6週間のVGCV治療を行った症候性先天性CMV感染症12症例について神経学的予後を2015年に報告しました。結果、12例中5例(42%)で正常発達が得られました。無治療の場合には約90%に何らかの神経学的後遺症を残すとされてきたことを考慮しますとVGCV治療により神経学的予後の改善が期待できます。治療期間については、議論はありますが、6か月間の長期治療のほうが、聴覚と神経学的予後を改善する傾向があります。

また、私たちは、2009年から2018年までに症候性先天性CMV感染症と診断し、抗ウイルス薬治療を行った26人、52耳を検討しました。聴性脳幹反応(ABR)のV波閾値が40dB異常を異常耳と定義し、29の異常耳が治療後の生後6か月時には、16耳において改善を確認しました(改善率は55%)。さらに、正常耳の約90%で正常の維持を確認しました。我が国で初めてその聴覚への効果を示しました(表2)。

抗ウイルス薬治療の課題

前述のとおり、先天性CMV感染症では神経学的後遺

(表2) 抗ウイルス薬治療の聴覚への効果

聴覚レベル	治療開始時	耳(%)		
		生後6か月時		
		改善	不変	悪化
異常	29	16(55%)	11(38%)	2(7%)
正常	23	-	20(87%)	3(13%)

(表1) 先天性CMV感染のリスクを有する新生児の例

① 症状を有する新生児	② 妊娠中にCMV感染が疑われた妊婦からの出生児
【新生児】 小頭症 水頭症、脳室拡大 脳室周囲石灰化 大脳皮質形成不全 肝脾腫、肝機能障害、黄疸 出血斑、ブルーベリーマフィン斑 聴力障害(聴性脳幹反応異常) 網膜脈絡膜炎 SGA など	【妊婦】 妊娠中の感染徴候(発熱やリンパ節腫脹) 血中CMV IgM陽性や妊娠中のCMV IgGの陽転化
	③ 胎児期に異常所見があった新生児
	【胎児】 胎児発育不全 胎児超音波検査での異常所見 脳室拡大、頭蓋内石灰化、小頭症、脳室周囲嚢胞 腹水、肝脾腫 腸管高輝度

日本小児科学会予防接種感染症対策委員会 [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV\\_sindan201809.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV_sindan201809.pdf)

症のリスクは高いのですが、抗ウイルス治療によって軽減が見込める可能性があることから臨床的には非常に重要です。しかし、欧米諸国を含め、GCVおよびVGCVはいずれも現状では先天性CMV感染症に対する保険適用がありません。そこで、本治療の保険適用を取得できるよう、私を中心となって、日本大学医学部小児科を含む多施設共同医師主導治験を計画しています。近い将来、先天性CMV感染症のお子さんが一人でも、安心して治療を受けられるような環境を整備していきたいと考えています。

おわりに

日本大学板橋病院小児科では、この先天性CMV感染症を含むTORCH症候群(先天性トキソプラズマ症、先天性風疹症候群、新生児ヘルペス、先天梅毒、新生児水痘、ヒトT細胞白血球ウイルスやB型肝炎ウイルスの母子感染予防など)の新生児から小児期の予防、診断、治療、管理を関連診療科と連携し、積極的に行っています。胎児、新生児～小児までどの年齢でも遠慮なく、また小さなことでもお気軽にご相談やご紹介いただけますよう何卒お願い申し上げます。

先天性サイトメガロウイルス感染症治療に関するお問い合わせ

日本大学医学部附属板橋病院  
小児科・新生児科  
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
TEL:03-3972-8111(代)

# 消化器・肝臓内科

消化器疾患,肝臓疾患,胆道・膵臓疾患を含めた幅広い領域を対象とする診療科で,患者さんの病態を的確に診断し,個人に適した治療法を長期的な視野に立って選択する。



消化器・肝臓内科のスタッフ

今回の診療科紹介は,当院の外来者数で上位となっている消化器・肝臓内科です。森山光彦部長にお話をうかがいました。

① 診療科としての消化器・肝臓内科が対象とする領域は。

臓器としては消化管(食道,胃,十二指腸,小腸,大腸,肛門)と,肝臓,胆道(胆嚢,胆管),膵臓です。脾臓も対象となることがあります。腹部を中心に広く消化器疾患の診療・研究に取り組んでいます。

② 複数の臓器を対象とする消化器・肝臓内科ですが具体的にはどのような疾患を取り扱っているのでしょうか。

右頁表に挙げたような代表的な消化器疾患の診断および内科治療を行っていますが,ここに取り上げた以外にも希

少疾患や難病についても扱っております。そして大学病院ならではの精度の高い内視鏡検査や超音波検査,血管造影を基にした高度な内視鏡治療やIVR(画像下治療)として血管塞栓術・肝臓・胆道・膵臓の穿刺治療などを精力的に行っています。

③ 日大板橋病院消化器・肝臓内科の特色や積極的に取り組んでいることは。

板橋病院に在籍している医局員は現在35名で,肝臓,胆・膵,消化管の3グループに分かれて日々の診療および研究を行っています。

入院されますと疾患に応じた専門分野チームが治療を担当いたしますし,複数領域にまたがる場合は協力しながら診療を行うので科として幅広い消化器領域の疾患への対応が可能となっております。

ります。

消化器病学会指導医6名,消化器内視鏡学会指導医3名,肝臓学会指導医3名,胆道学会指導医1名,消化管学会指導医1名,超音波医学会指導医1名,門脈圧亢進症学会技術認定医3名が在籍しており,いずれの領域においてもエキスパートが若手を育成しながら充実した診療体制を構築し,豊富な症例を基盤にした臨床研究からのEBMの発信に努めております。

肝臓班について

肝疾患は部長である私の専門分野ですが,2017年から新たに神田達郎准教授が千葉大学から加わり,ウイルス肝炎の診療はもちろん,基礎研究・臨床研究がますます充足してまいりました。

ご紹介いただいた肝炎の患者さんで

副病院長  
消化器・肝臓内科部長  
森山 光彦  
Mitsuhiko Moriyama



昭和56年 日本大学医学部卒業  
現職 内科学系消化器肝臓内科学分野主任教授

- 【専門分野】 消化器・肝臓病学,ウイルス肝炎および消化器癌の分子疫学と治療,肝臓病理学
- 【得意とする治療】 肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療(インターフェロン,DAA,核酸アナログ),肝生検
- 【主な著書】 肝生検を読む(中外医学社) 肝発癌遺伝子の同定
- 【疾病認定医】 日本肝臓病学会認定医 日本消化器病学会指導医 日本内科学会認定医

(表) 消化器・肝臓内科で診療している疾患

食道疾患

食道炎,胃食道逆流症食道潰瘍,食道憩室,食道裂孔ヘルニア,良性食道狭窄,食道破裂,アカラシア(噴門痙攣症),食道胃静脈瘤,Mallory-Weiss症候群など

胃疾患

急性胃炎,慢性胃炎,Menetrier病,胃潰瘍,十二指腸潰瘍(消化性潰瘍),胃癌,胃リンパ腫,胃肉腫,胃粘膜下腫瘍,胃ポリープ,胃切除後症候群,胃憩室,胃アニサキス症など

腸疾患

腸炎,虫垂炎,Meckel憩室,吸収不良症候群,蛋白漏出性胃腸症,消化管カルチノイド,下痢症,便秘症,消化管アレルギー,腸閉塞,腸結核,クローン病,非特異性腸潰瘍,潰瘍性大腸炎,腸管ペーチェット病,虚血性腸炎腸ポリープ,消化管ポリポーシス,小腸悪性腫瘍,大腸悪性腫瘍,過敏性腸症候群,大腸憩室,薬剤性腸炎など

胆道疾患

胆石症(胆嚢結石,胆管結石),急性胆嚢炎,慢性胆嚢炎,胆管炎,胆嚢ジスキネジア,膵胆管合流異常,硬化性胆管炎,胆道狭窄,胆道拡張症,胆嚢腺筋症,胆嚢ポリープ,胆嚢癌,胆管癌,乳頭部癌など

膵臓疾患

急性膵炎,慢性膵炎,膵嚢胞,膵石症,膵腫瘍,膵癌など

肝疾患

急性肝炎,慢性肝炎,肝硬変,肝臓癌,劇症肝炎など

C型慢性肝炎の方々は,現在ではほとんどが現在最新の抗ウイルス薬であるdirect acting antivirals (DAA)でウイルス駆除をしております。また,B型肝炎につきましては,特に肝臓専門医の豊富な知識と経験に基づく治療が求められるため,核酸アナログ治療などに精通した医師が対応しております。また,原因不明の肝機能障害の精査として,超音波ガイド下の肝生検を4日程の入院で積極的に行い診断確定に努めています。当科では毎日肝臓専門医

が外来で診療しており,地域の先生方がお困りの肝機能障害の患者さんに対応できるようにしております。

また,当科では門脈圧亢進症治療には特に力を入れております。松岡俊一診療教授を筆頭に,門脈圧亢進症学会技術認定医3名が在籍しており,門脈圧亢進症に伴う胃静脈瘤や胃腎シャント・脾腎シャントなどによるシャント脳症に対するバルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓術(BRTO)では都内有数の症例数を誇っております。一般的な総合病院でも

なかなか対応が難しい胃静脈瘤,胃腎シャント・脾腎シャントなどによるシャント脳症などの治療を可能にしています。

また,内視鏡的食道静脈瘤硬化療法,および結紮術も数多く手がけており,外科で肝癌の手術をされる方の術前静脈瘤治療も当科で担当しています。

肝細胞癌の治療においては内科的治療法としてラジオ波焼灼療法,経皮的肝動脈化学塞栓術,定位放射線療法,分子標的薬治療など幅広い治療選択肢を患者さんへ治療を提供しています。

消化器・肝臓内科



消化器・肝臓内科科長  
松岡 俊一  
Shunichi Matsuoka

昭和63年 日本大学医学部卒業  
現職 内科学系消化器肝臓内科学分野 診療教授

【得意とする分野】 肝細胞癌治療全般  
門脈圧亢進症IVR治療

消化器・肝臓内科  
今津 博雄  
Hiroo Imazu



昭和60年 旭川医科大学医学部卒業  
現職 内科学系消化器肝臓内科学分野 診療教授

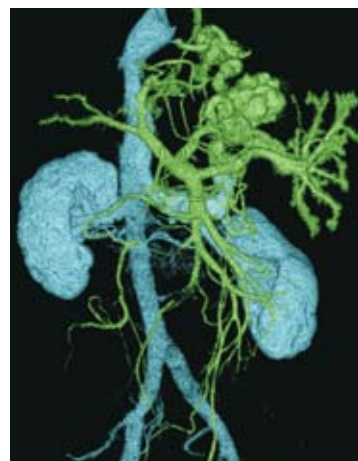
【得意とする分野】 胆膵内視鏡治療全般、  
超音波内視鏡診断および治療  
門脈圧亢進症内視鏡治療

スタッフ紹介

外来医長  
中島 典子  
Noriko Nakajima

病棟医長  
水谷 卓  
Taku Mizutani

医局長  
松本 直樹  
Naoki Matsumoto



門脈圧亢進症による  
胃腎シャント(3D-CT)



総胆管結石に対する  
内視鏡的胆道結石除去術



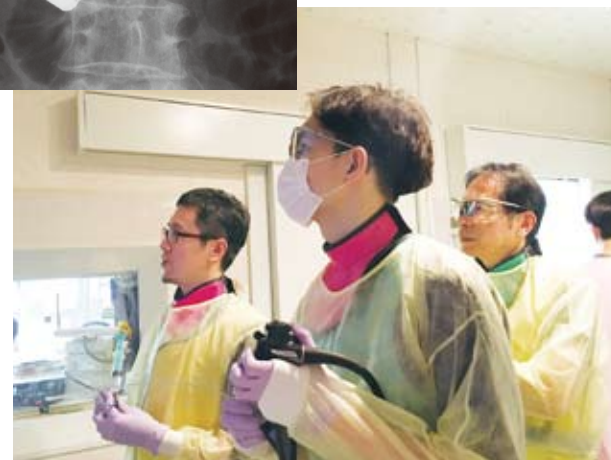
早期胃癌に対する内視鏡的胃粘膜下層剥離術(ESD)



内視鏡的粘膜下層剥離術の様子



IVR治療を行う肝臓癌



胆膵炎による  
内視鏡的胆道ドレナージの様子

胆膵班について

胆膵班は2016年に東京慈恵会医科大学から今津博雄診療教授に胆膵班のトップに就任してもらい、内視鏡的逆行性膵胆管造影(ERCP)や、それを用いての閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ、総胆管結石に対する乳頭切開術・バルーン拡張術・砕石、悪性胆道疾患におけるステント留置等を施行しています。また今津先生が得意

とする超音波内視鏡(EUS)を活用した胆道腫瘍、総胆管結石、膵腫瘍の診断や、EUSガイド下穿刺による腫瘍生検、仮性膵嚢胞へのドレナージを導入いたしました。

おかげさまで現在では都内でも有数のERCPのハイボリューム施設として、年々増加している膵胆道疾患の治療に取り組んでいます。チーム全体の内視鏡技術の向上と診断精度の向上は、超高危険度手技といわれる胆膵の内視鏡治療においてきわめて合併症

の少ない安全な治療を多くの患者さんに提供するに至ったと思います。

消化管班について

消化管診療においては内視鏡的粘膜切除術(EMR)・内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)などの内視鏡治療全般はもちろんのこと、准教授の中島典子先生がヘリコバクターピロリ菌の除菌療法を積極的に取り組んでいます。また近年炎症性腸疾患である潰瘍性

大腸炎、クローン病は増加の一途にあります。炎症性腸疾患のエキスパートである助教の岩本真帆先生を中心にご紹介いただいた重症患者さんの治療にあたっています。

① 森山部長の専門分野について。

私は1981年3月に日本大学医学部を卒業しました。その後日本大学大学院医学研究科第3内科に進学しました。2年間の臨床研修の際に、B型や当時非A非B型と言われていたC型肝炎の患者さんの治療を多数受け持ち、将来肝炎・肝癌の専門医になることを決めました。3年目より日本大学医学部第1病理学講座に出向して、志方俊夫教授のもとで博士号取得のためA型肝炎の研究に従事しました。この間に肝臓病理学をも同時に学ばせていた

だき、当時難病であったウイルス性肝炎の基礎と臨床を医師として一生の仕事とすることに決めました。

近年ウイルス性肝炎の治療は飛躍的に進化していますが、その中であって外来診療・病棟回診を通じて多くの患者さんの治療を行う傍ら、医局員・大学院生と共に基礎研究も継続して肝臓病の発展にこれからも貢献していくつもりです。

⑤ 患者さんの治療にあたり心がけていること、モットーは。

幸いなことに多くの地域の先生方にご支持いただき、当科には多数の患者さんが日々紹介受診されています。高度な医療機器と技能をもった的確に診断して治療を行うのはもちろんのこと、患者さん個人に適した治療法を長期的な視野に立って選択するように医

局員には指導しています。

また当科へご紹介いただく患者さんの疾病内容は、消化管出血、急性肝不全や急性胆管炎・閉塞性黄疸・急性膵炎などの緊急性の高いものが大変多く、特に近年では胆道系疾患や膵疾患の救急患者さんが増加しているため、これらの救急症例へ対応できる要員を確保するように努めています。

これからも、慢性疾患のみならず、救急医療など地域に密接した医療を行うことを医局のモットーとしています。

消化器・肝臓内科の  
お問い合わせ

日本大学医学部附属板橋病院  
消化器・肝臓内科  
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
TEL:03-3972-8111(代)

## 腫瘍センター がん免疫療法:

# 免疫チェックポイント阻害治療の現在と未来

今回の最新医療情報は、第4のがん治療として注目されている免疫チェックポイント阻害治療について、当院腫瘍センター長の三浦勝浩・血液膠原病内科准教授が解説します。

### 1 はじめに

がん免疫治療とは、その名のとおりのわれわれの体に本来備わっている免疫システムを利用してがん細胞の増殖を抑えることを目的とした治療の総称です。がん治療における免疫療法の歴史は意外と古く、例えば1890年代に米国の外科医William Coleyが丹毒を発症した肉腫患者の腫瘍が消退した観察を元にColy's toxinを開発されたことが知られています。本邦においても結核菌に対する免疫応答を応用した丸山ワクチンが1960年代に開発され、以来数多くのがんワクチンや養子免疫療法などが悪性腫瘍に対する治療として試みられてきました。

しかし、これら従来の免疫療法はランダム化比較試験などの臨床研究で安定した効果を示すことができず、標準治療として広く用いられるまでには至りませんでした。そのようななかで、近年新たながん免疫療法としてその地位を確立しつつあるのが「免疫チェックポイント阻害治療」です。昨年、本庶佑(ほんじょ)先生がノーベル医学生理学賞を受賞されたこともあり、これまでのがんに対する3大治療である「外科治療」、「化学療法」、「放射線治療」と並び第4のがん治療として最近では特に注目されています。今回はこの免疫チェックポイント阻害治療について、日大板橋病院での実際

をご紹介します。

### 2 免疫チェックポイント阻害薬とは?

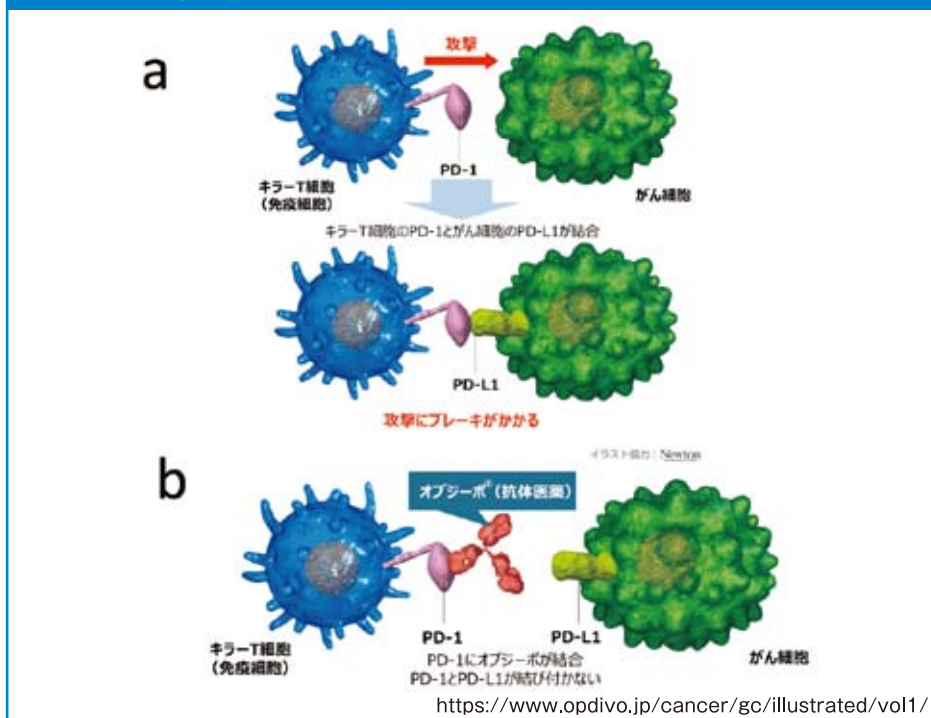
#### a) がんの免疫逃避

がんの組織内(微小環境)において、抗原提示細胞やT細胞などの獲得免疫ががん細胞に発現する異常な抗原を認識して抗腫瘍免疫応答をおこす機能があることは従来知られていました。しかし実際には、がん細胞はそのような免疫監視機構を逃れて増殖・転移してしまいます。各種の進行がんがどのようなメカニズムで免疫監視システムから逃れているのかは長らく不明でしたが、近年

「免疫チェックポイント分子」ががんの免疫逃避に重要な働きを持っていることがわかりました。

その一つが、本庶先生らのつぎとめたPD-1 (programmed cell death-1) と呼ばれる免疫細胞表面に発現する受容体です。このPD-1はそのリガンドであるPD-L1 (programmed cell death-1 ligand) やPD-L2と結合することで細胞傷害性T細胞の活性が抑制され、その結果がん細胞に対する免疫応答が発揮されなくなってしまいます(図1a)。このような免疫チェックポイント分子には他に抗原提示細胞からT細胞への活性化を抑制するCTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated

(図1) がんの免疫逃避



腫瘍センター長  
三浦 勝浩  
Katsuhiko Miura

平成13年 日本大学医学部卒業  
現職:血液膠原病内科准教授

【専門分野】 血液学・腫瘍学  
【得意とする治療】 がん薬物療法  
【主な研究・著書】 EBM血液疾患の治療2019-2020など  
【疾病認定医】 血液専門医・がん薬物療法専門医



(図3) キャンサーボード

antigen-4)が知られています。現在本邦ではこれら抗PD-1抗体であるニボルマブをはじめ、PD-L1, CTLA-4に対するモノクローナル抗体薬が免疫チェックポイント阻害薬として承認されています。

#### b) 作用機序

現在利用されている免疫チェックポイント阻害剤は、いずれもPD-1, PD-L1,あるいはCTLA-4などの免疫チェックポイント分子を標的としたモノクローナル抗体製剤です。体内に投与された免疫チェックポイント阻害剤は標的抗原と結合してがん細胞の免疫逃避機構を解除し、がん細胞に対する免疫応答を呼び戻して抗腫瘍効果を発揮します

(図1b)。

このため、免疫チェックポイント阻害治療を開始してから一時的にがんが大きくなったように見えることがあります(pseudo progressive disease, 偽のPD), このような現象も従来の抗がん剤治療にはみられない免疫チェックポイント阻害治療特有のもので

#### c) 副作用

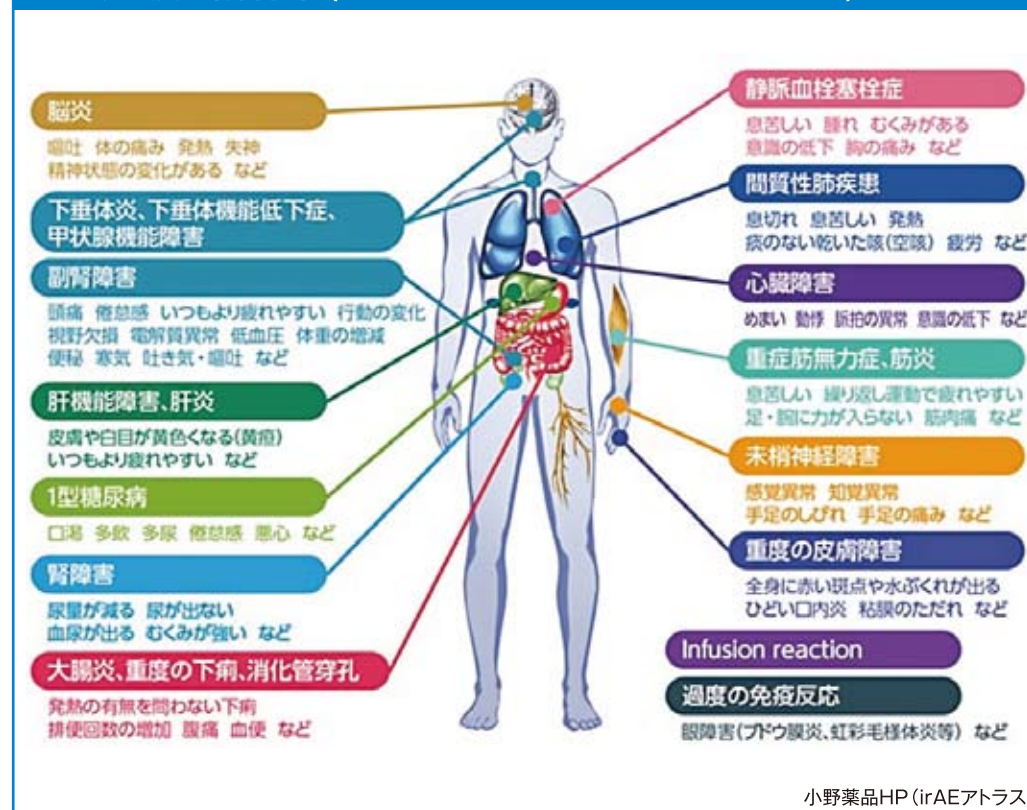
免疫チェックポイント阻害剤はこれまでの抗がん剤のような脱毛・嘔気・骨髄抑制などの副作用はありませんが、免疫細胞を活性化させるために様々な自己免疫異常を起こしうることが知られます。これは免疫チェックポイント阻害剤に特有の副作用として、「免疫関連有害事象

(immune-related adverse event: irAE)」と呼ばれます。これらのirAEには、甲状腺機能低下、間質性肺炎、大腸炎、皮膚障害、肝機能障害、1型糖尿病などが知られ、ありとあらゆる臓器に異常を起こしうるといえます(図2)。

これらirAEはおきても軽症のことが多いのですが、ときに重症化してステロイドホルモンなどの免疫抑制治療が必要となることや生命にかかわることさえあります。このようにirAEは予測がしやすかったこれまでの抗がん剤の副作用と全く異なるため、特別な注意が必要なのです。

### 3 チーム診療による免疫チェックポイント阻害治療

(図2) 免疫関連有害事象 (immune-related adverse event: irAE)



2019年2月現在、免疫チェックポイント阻害治療は悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、胃癌など、様々な癌腫に対して多くの診療科で用いられており、今後とも適応疾患が拡大されていくと考えられています。またirAEはさまざまな臓器に生じるため、多数の診療科間での連携が不可欠です。

そこで日大板橋病院では各臓器のエキスパートや腫瘍病理医、放射線治療医、緩和ケア担当医、がん専門薬剤師などが参加するキャンサーボードが定期的に行われ、治療が多くの診療科にまたがる患者さんの情報共有が共有されています(図3)。

小野薬品HP (irAEアトラス)

腫瘍センター

がん免疫療法:  
免疫チェックポイント阻害治療の  
現在と未来

(図4) 腫瘍センターのスタッフ



また、患者さんが実際に治療を受ける腫瘍センターでは、がん薬物療法専門医をはじめがん専門薬剤師やがん化学療法看護認定看護師などの専門知識を持ったスタッフがきめ細やかなサポートを行っています(図4)。例えば免疫チェックポイント阻害治療を受ける患者さんには比較的頻度の高い副作用についてのチェックリストをお渡ししてirAEの啓蒙をすることや、医師だけでなく薬剤師や看護師がカウンセリングをするなどして副作用の早期発見に努めています(図5)。

4 臓器別の治療薬選択を超えて

DNA修復に関わる遺伝子に異常が生じているがん細胞においては、増殖に伴う遺伝子の複製過程でがんの特異的なペプチド抗原が増加し、抗腫瘍免疫応答が起りやすいたことが知られてきました(ミスマッチ遺伝子欠損, mismatch repair deficient; MMR)。またこの様なDNA修復異常の指標と

して、マイクロサテライト不安定性が高い(microsatellite instability-high: MSI-H)ことが知られていますが、近年MSI-Hがあるがん腫に抗PD-1抗体であるペムプロリズマブが有効であることが分かりました(図6, 7)。

最近本邦においても、このMSI-Hをバイオマーカーとして進行・再発の固形癌で標準治療が困難ながんに適応が承認されましたが、これは従来の臓器別のがん治療薬の選択ではなくがんの遺伝子タイプによる治療選択が承認されたという画期的な事例です。

5 おわりに

このように最新のがん治療として様々ながんの治療に期待されている免疫チェックポイント阻害治療ですが、夢のような万能薬というわけではありません。悪性黒色腫やPD-L1陽性の

(図5) 副作用と症状のチェックリスト

副作用と症状	対策
甲状腺機能障害 だるい・むくみ 体重減少 意欲低下	甲状腺機能の検査を行い、検査値にあわせて内服薬で治療を行います。
皮膚障害	軽度の場合は抗ヒスタミン剤、局所ステロイドで対応します。症状が改善しない場合、強い場合はステロイドの投与を考慮します。
糖尿病	喉が渇く、体がだるい、手足がふるえる、深く大きい呼吸、意識の低下等の症状がある場合はすぐにご連絡ください。
間質性肺炎	濁いた咳が続くようなら、申し出てください。レントゲン撮影などで確認します
下痢	症状がひどい時、1週間以上継続する場合はステロイドの投与を考慮します。

非小細胞肺癌のように比較的有効性の高いがんがある一方、がん腫によってはおよそ2割程度の患者さんにしか効果が期待できないものもあります。また現時点では効果が乏しいか明らかなでないために保険適応のないがん腫が数多くあるのが現状です。さらに免疫チェックポイント阻害剤はどれも高額であり、患者さんの経済負担が大きいたことも社会的な問題となっています。ご不明な点やご相談がありましたら、腫瘍センタースタッフにいつでもお声がけください。

(図7) 腫瘍特異抗原(ネオアンチゲン)の発現

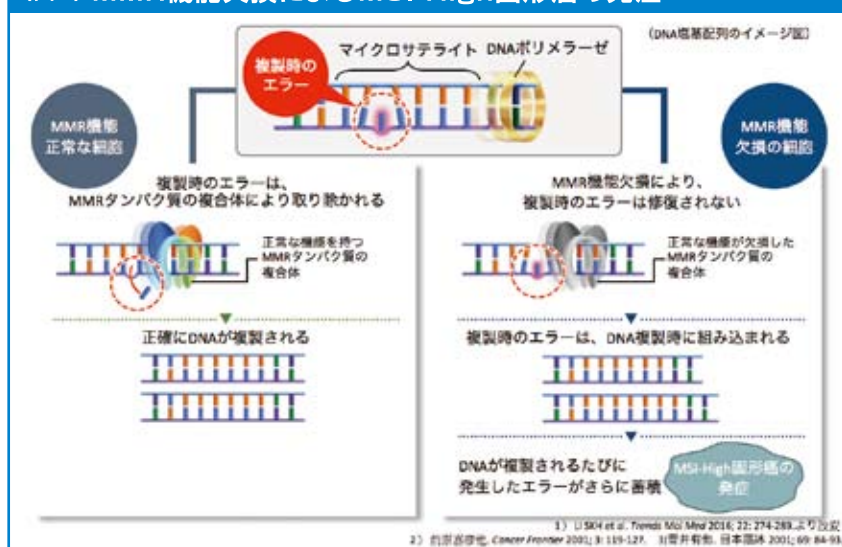


免疫チェックポイント阻害治療に関するお問い合わせ

日本大学医学部附属板橋病院  
腫瘍センター

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
TEL:03-3972-8111(代)

(図6) MMR機能欠損によるMSI-High固形癌の発症



INFORMATION

日大板橋病院の疾患別地域連携パスについて

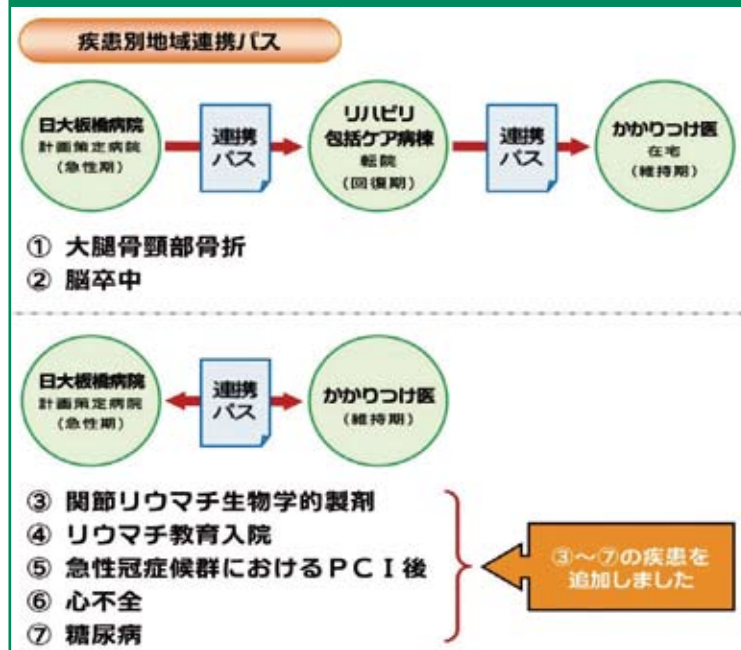
地域連携診療計画書(疾患別地域連携パス)について

- ①患者さんが急性期病院から在宅医療(かかりつけ医)まで切れ目のない医療を受けられるように該当疾患について各診療科が診療計画を作成し、医療機関等で共有して用いるものです。
  - ②患者さんが安心して治療を続けられるよう、治療の流れや診療内容を理解するための説明書として、また、医療・介護関係者の情報共有ツールとして活用されます。
- ※住み慣れた地域で継続して生活できるよう、患者さんの状態に応じた支援体制や地域との連携を推進する観点から地域包括ケアシステム構築の取り組みとして評価されます。

疾患別地域連携パスの対象疾患の拡大について

当院は地域連携診療計画策定病院です。従来の「大腿骨頸部骨折」「脳卒中」に加え、今年度より膠原病・循環器・糖尿病領域の疾患別地域連携パスの運用を始めました。(下図参照;関節リウマチ生物学的製剤,リウマチ教育入院,急性冠症候群におけるPCI後,心不全,糖尿病) ※上記疾患ごとに地域連携診療計画作成にあたっての要件を満たす必要があるために、当院の入院患者さん全てがこのパスに該当するわけではありません。

かかりつけ医とのスムーズな連携のため地域連携パスを推進しています



当院を退院後に直接、あるいは転院先から維持期医療機関(かかりつけ医)の皆さまへ移行できるように

急性期病院である当院(地域連携診療計画策定病院)から転院を介して維持期医療となる場合にも、かかりつけ医の皆さまへの連携がスムーズに可能となるように、地域連携パスに紹介元医療機関・かかりつけ医療機関を記載する工夫をしています。貴施設への診療情報提供書に地域連携パスが同封されている場合は、疾患別地域連携パスの運用になにとご協力をお願いします。

※疾患別地域連携パスについての日大板橋病院との連携登録が別途、必要となります。連携施設としての登録の際に貴施設で対応出来る対象疾患(大腿骨頸部骨折,脳卒中,関節リウマチ生物学的製剤,リウマチ教育入院,急性冠症候群におけるPCI後,心不全,糖尿病)についての登録をお願いします。疾患別地域連携パスの運用にご協力いただく医療機関等については、当院ホームページ【医療関係者】欄に掲載をさせていただいております。

当院と連携する医療機関(かかりつけ医の皆さま方)から疾患別地域連携パス該当患者さんを当院にご紹介いただく場合

紹介元医療機関は診療情報提供書(250点)+地域連携診療計画(50点)を算定できます。事務のご担当者にもお伝えください。(診療報酬B009 注釈14をご参照ください)

疾患別地域連携パスでのご紹介の場合は、お手数ですが、必ず、当院作成のパスを診療情報提供書に同封、患者さんもお自身のパスを持参いただきますようお願い申し上げます。

お問い合わせ先 医療連携センター 03-3972-8111(代) パス運用について 内線3977  
パス連携登録について 内線3184

(地域連携パス小委員会 石原正樹/医療連携センター高山忠輝・齊藤みちよ)



日頃より、当院の医療連携にご協力いただき感謝申し上げます。特集メディカルレポート、診療科紹介、最新医療情報と院内の取り組み状況を発信させていただき、病院だより発行今回60号となりました。お忙しい中ご協力いただいた方々に感謝申し上げます。今回のインフォメーションでは、疾患別地域連携パス運用について掲載しましたので連携にご協力お願いいたします。

医療関係者は、いつでも患者さんに安全で確実な検査治療を提供すると共に、看護師は外来受診時より寄り添える看護が提供できるよう患者さん一人ひとりに支援していくことを目指しています。

これからも多くの関係者に読んでいただけるような「病院だより」をお届けしていきたいと思っておりますので、今後とも日大板橋病院をよろしくお願い申し上げます。

(外来師長 水野とよ子)



# がん相談支援センターだより

## 「がん患者セミナー&カフェ」について

がん相談支援センターでは、面接や電話での相談以外に、がん患者さん同士が気軽に交流できる場としての「がん患者セミナー&カフェ」を年4回開催しています。

この「がん患者セミナー&カフェ」は、がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターの事業として行っているもので、がん患者さんであれば当院におかかりでない患者さんでも参加いただけます。

前半のセミナーでは、過去の参加者から寄せられたアンケートを基に、情報として知っておきたいことの中からテーマを選び、そのテーマに詳しい講師を招いて講義をしていただいています。後半は、お茶を飲みながら自由に話し合える場となっており、セミナーから引き続いて参加される方や、カフェのみに参加する方もいらっやして、毎回お話されるのを楽しみにおいでくださる患者さんも増えてきています。

1月18日開催の「がん患者セミナー&カフェ」からは、当院の小児がん親の会である「げんきの会」との共催で、小児がんや思春期・若年成人（AYA世代）のがん患者さんやそのご家族も対象として、医療用ウィッグの選び方などをアデランス医療事業担当の方からわかりやすく話していただいた後、カフェの時間では試着など、個別の相談も受けていただきました。

次回は、4月26日開催予定で、当院栄養科の管理栄養士による治療中の食事の工夫について「治療中の食事のヒント」～管理栄養士がおすすめする食事の仕方～と題してセミナーを企画しておりますので、お気軽にがん相談支援センターにお問い合わせください。

「がん患者セミナー&カフェ」のほかに、仕事と治療の両立について考えていくことをテーマとした「ワーキングサポート」という両立支援プログラムを行っています。毎年度6月、9月、12月、3月の4回開催しており、各月ごとに3回を1クールとして、休職時、復職時、求職時の注意点などのレクチャーの後、仕事と治療の両立について患者さん自身で考え、参加者同士の体験などを共有するプログラムです。両立支援コーディネーター研修を修了した看護師とソーシャルワーカーに加え、労務に関する専門家である社会保険労務士が参加していることで、より専門的なアドバイスが受けられると好評です。

こちらのプログラムも、当院におかかりでない患者さんの参加が可能です。



(ソーシャルワーカー 野村 浩明)



日本大学医学部附属板橋病院

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1  
TEL.03-3972-8111(代)