

地方独立行政法人 佐賀県医療センター好生館

医学雑誌

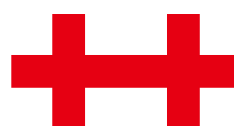
好生

論 文01

好生館医学会発表演題.....55

エッセイ87

vol.59
2025



佐賀県医療センター

好生館

巻 頭 言

地方独立行政法人
佐賀県医療センター好生館
理事長 樗 木 等

「好生館医学会」は好生館の設立の理念にある「学問無くして名医となること覚束なき儀なり」を重く捉え、大所高所からの特別講演、医療政策の話題、診療報酬情報、日常の臨床経験、研究発表などと多岐にわたります。令和6年度は医学会のテーマを「災害医療」といたしました。臨床研修医、専攻医、若手の医師、全職員に積極的に発表・報告を奨励しています。

好生館医学雑誌「好生」は、好生館医学会の受け皿としての位置づけを兼ねて1986年7月に第1号が発行されました。当初は年に数回発行したこともありましたが、好生館の独立行政法人化と共に、発行回数や内容の変遷などあり今日に至っています。

基幹型臨床研修指定病院をはじめ医師部門、看護部門や多くの職種部門で施設認定を受けている好生館として、「好生」をアカデミア活動の表現の場と位置付け、毎年見直し刷新しています。好生館研究助成報告、医学会発表報告を論文とすることを指導しています。その他、原著、総説、症例報告、基礎研究のみならずエッセイなど広く投稿を募集し、職員そして館外の皆様に裨益するものを目指しています。特に、若手好生館職員の論文投稿の登竜門的な位置づけに期待しています。第59号は令和6年度医学会テーマ「災害医療」の論文特集を兼ねています。

後年、「好生」を手にして、好生館が注力していた臨床、研究、地域医療、多職種連携などが推し測れたらと思います。館外の方の特別寄稿を含め、多くの皆様に見ていただき楽しんでいただければ幸いです。好生館の設立の理念に添える医学雑誌として益々充実していくように願っています。

Contents

好生 vol.59

巻頭言

論文

1

総説	シクロデキストリンの抗白血病作用の発見とその応用	2
	検査部 久保田 寧	
総説	CBRNEテロ災害総論―特に化学テロについて―	8
	救急科 岩村 高志 他	
総説	臨床予測モデルの意義と開発手順：高齢者の体重減少予測モデル（SAGA score）の開発事例の紹介	12
	総合臨床研究所 貞嶋 栄司	
原著	佐賀県医療センター好生館におけるがんゲノム医療の5年を顧みて	19
	総合臨床研究所 安波 道郎 他	
原著	胃上部病変に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における右側臥位ブッシュ法の有用性	32
	消化器内科 松永 拓也 他	
原著	空間疫学を用いた子宮の悪性新生物による死亡リスクの地域格差の可視化：条件付自己回帰モデルによる標準化死亡比の推定	35
	総合臨床研究所 貞嶋 栄司	
症例報告	超音波検査で経過観察中に一旦縮小傾向を示していたが、急速に増大した副腎神経芽腫の一例	41
	検査部 松本 慎吾 他	
症例報告	複視と歩行困難を主訴に救急外来を受診したFisher症候群の一例	44
	総合教育研修センター 福田 ゆい	
症例報告	大量血胸を合併した神経線維腫症1型の一例	48
	総合教育研修センター 原口 佳奈子 他	
症例報告	造影CTにて診断し得たSAMの1例	51
	総合教育研修センター 森 桃子 他	

好生館医学会発表演題 年間テーマ：災害でも医療を止めるな！～BCPを錬磨する～

55

発表	令和6年能登半島地震 好生館DMATの対応	56
	災害対策室 小山 敬 他	
発表	災害時の医療情報システムの活用を考える	61
	医療情報部 峰 和樹	
発表	災害発生時における放射線部の対応～原子力災害も含めて～	62
	放射線部 江口 寛晃	
発表	災害発生時、医療機器の使用について	64
	MEセンター 平野 徳章	
発表	栄養管理部の災害時の対応	67
	栄養管理部 川崎 愛弓	
発表	その時 薬剤部が動いた～災害対応編～	69
	薬剤部 田中 康弘	

発表	災害発生時の臨床検査について	74
	検査部 香月 万葉	
発表	NICUにおける災害に備えた新生児搬送～シミュレーションからみえた今後の課題～	77
	看護部 5階東病棟 森脇 舞 他	
発表	後頸部痛を主訴に時間外Waik in外来を受診した脳脊髄液漏出症の1例	79
	総合教育研修センター 小島 華子 他	
発表	佐賀県医務課での派遣研修（出向）の経験について～災害医療の取り組みについて～	85
	計画推進室 川谷 祐貴	

エッセイ 87

エッセイ	好生館産婦人科での骨盤臓器脱に対する手術治療	88
	産婦人科 八並 直子	
エッセイ	医学・生命科学の研究について	92
	総合臨床研究所 疾患病態研究部 部長 泉 秀樹	
エッセイ	史料紹介「佐賀県立病院好生館の『原爆診療記録』」	94
	佐賀医学史研究会 赤坂 桜大	
エッセイ	医療勤務環境改善支援センターを利用した当館での取り組み	100
	総務課人事・労務係 赤坂 桜大	
エッセイ	箒の準師範のお免状を取得	103
	MEセンター 岩本 渚	

委員会設置要綱・投稿規定・査読要領 105

地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」編集委員会設置要綱	106
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」投稿規定	107
地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館医学雑誌「好生」査読要領	108

編集後記 112



論文

総説

シクロデキストリンの抗白血病作用の発見とその応用

Discovery of the anti-leukemia effect of cyclodextrin and its application

検査部 久保田 寧

コレステロールは細胞膜の合成、細胞増殖と分化に不可欠な脂質である。腫瘍細胞の増殖や機能維持にも必須であることから細胞内コレステロールは白血病の治療標的となりうる。デンプンからできる環状オリゴ糖の一種、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CyD) は難溶性医薬品の溶媒として頻用され、また、遺伝性脂肪蓄積病のニーマンピック病C型に対し、治療薬として臨床研究が行われている。私達はHP-β-CyDとコレステロールの強い相互作用に着目し、白血病細胞からコレステロールを引き抜くことにより抗白血病効果を示すことを見出した。さらに腫瘍選択性を向上させる目的で、腫瘍に強く発現する葉酸受容体を標的とするために、そのリガンドである葉酸を修飾した葉酸修飾CyDを合成し抗腫瘍活性をみたところ、白血病細胞をオートファジー細胞死に導いた。このユニークな特性は白血病の新規治療法として有望である。

キーワード：シクロデキストリン、白血病、コレステロール、オートファジー、ベネトクラクス

Key words: cyclodextrin, leukemia, cholesterol, autophagy, venetoclax

はじめに

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) は、全世界で年間10.9万人が新規に罹患し、約6万人が死亡しており、5年生存率は30%程度 (65歳未満で40%前後、65歳以上で10%以下) と他のがんと比較しても良好とはいえない。この最大の原因が高い再発率 (治療を受けた40%以上、65歳以上に限定すると80%以上が再発) に加え、治療が限られている点にある。

慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) は、ABLチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor: TKI) の登場後、10年生存率90%を超えるようになった。しかし、10-20%のCML慢性期および多くの移行期/急性転化期の患者がTKI耐性を獲得し、TKIはCML幹細胞には無効である。したがって、これらの課題を克服する新規治療薬の開発は今なお課題となっている。本稿では、私達が取り組んでいる、シクロデキストリン (cyclodextrin: CyD) の抗白血病作用について、これまでの成果とCyDの白血病治療薬としての可能性についてまとめた。

シクロデキストリンとは

CyDは、ジャガイモやトウモロコシ由来のデンプンから酵素反応によって合成される環状のオリゴ糖であり、6個以上のD-グルコース (D-グルコピラノース) が環状につながっている。D-グルコースが6、7、8個つながってできたCyDをそれぞれα-, β-, γ-CyDという。バケツ状の構造で、外側が親水性、内側が疎水性 (親油性) というユニークな性質を持ち、疎水性の分子を内側の疎水性ポケットに取り込むことができる (これを包接という)¹⁾ (図1)。

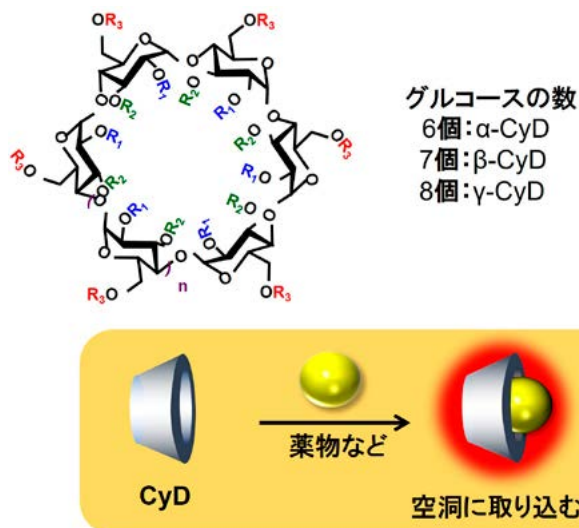


図1 シクロデキストリン(CyD)の構造と特性

この特性から、食品、化粧品、臨床検査薬、高分子化学などの多方面で利用されており、薬学領域では、医薬品の可溶化、安定化、バイオアベイラビリティの向上などに利用されている²⁾。なかでも、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin: HP-β-CyD) は、水溶性で生体適合性に優れ、難水溶性薬物のイトラコナゾール (商品名イトリゾール) などの注射剤に臨床応用されている^{1,3)}。また、コレステロールと複合体を形成し、コレステロールの輸送担体として機能する^{4,5)}。

Niemann-Pick病C型 (NPC) は細胞内コレステロール輸送を担うNPC1またはNPC2蛋白をコードする遺伝子NPC1またはNPC2に変異を有し、その結果、遊離型コレステロールやスフィンゴ糖脂質などの脂質が細胞内に蓄積するために、進行性の神経症状や肝脾腫を呈する。NPC1欠損マウスはヒトNPCによく似た症状を呈するが、HP-β-CyD投与

による症状の改善が報告された^{6,7)}。こうした背景とHP- β -CyDが既に医薬品添加物として臨床で使用されていたことを踏まえ、2009年4月に米国においてHP- β -CyDの人的使用としてFDAの承認を受けて、NPC双子に静脈内投与による臨床試験が実施された。日本においても同年、佐賀大学でNPC患者に対してHP- β -CyD投与が開始された⁸⁾。

ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンの抗白血病作用の発見

腫瘍細胞の増殖や機能維持にはLDL受容体発現亢進を介したコレステロールの取り込み増加が必須とされる。また、腫瘍細胞ではコレステロールを産生するメバロン酸代謝経路が正常細胞の数倍も活性化されている。これらのことから、細胞内コレステロールは腫瘍細胞の生存を助け、化学療法抵抗性にも寄与すると推測し、白血病の新規治療標的になると考えた。

そこで、NPCと同様、腫瘍細胞においてもHP- β -CyDが細胞からコレステロールを引き抜き、抗腫瘍作用を発揮するのではないかと仮説を立てた。私達は、主にBCR-ABL陽性白血病細胞を対象にHP- β -CyDの抗白血病効果について検証した。種々の白血病細胞株に対してHP- β -CyDの50%阻害濃度 (IC₅₀) は5–10mMであった (表1)。

表1 様々な白血病細胞に対するHP- β -CyDのIC₅₀

	細胞株	IC ₅₀ (mM)	SD
Ph陽性白血病	BV173	4.68	0.98
	K562	7.02	0.32
	KBM5	6.99	2.02
	KBM5/STI	8.47	0.6
	MYL	10.09	0.35
	MYL-R	7.34	1.8
	KCL22	8.06	0.71
急性骨髄性白血病	HL60	8.26	1.03
Pre-B細胞性白血病	NALM6	5.75	0.51
マウスBCR-ABL発現 pro-B細胞	Ba/F3 BCR-ABL ^{WT}	6.01	1.04
成人T細胞白血病	MT1	8.23	1.17
	MT2	6.18	0.52
T細胞性白血病	Jurkat	4.73	0.61
	MOLT4	8.62	0.23
正常対照	hepatocyte	18.65	4.84

値は少なくとも3回の実験から得られた平均値を示す。

次に細胞増殖抑制のメカニズムを調べたところ、アポトーシスとG2/M期での細胞周期停止を誘導することがわかった。また、白血病細胞株をHP- β -CyDで処理し、その培養液中のコレステロール濃度を測定したところ、処理前と比較し増加していたこと、コレステロールを可視化するフィリピン染色によってHP- β -CyD処理後の細胞では染色性が低下していたことから、HP- β -CyDはたしかに白血病細胞から細胞内コレステロールを漏出させていることが証明された。低酸素環境下で長期培養された幹細胞様形質を示す低酸素適応細胞株⁹⁾やイマチニブ耐性株にもHP- β -CyDは親株同等に有効性を示した。さらに、nudeマウスにBaF3/BCR-ABLを移植した同系白血病マウス、NOD/SCIDマウスにBV173を移植した異種移植白血病マウスを作成し、それぞれにHP- β -CyDを投与したところ、vehicle (PBS) 投与群と比較して有意に生存期間を延長し、in vivoでも有効であることがわかった (図2)¹⁰⁾。

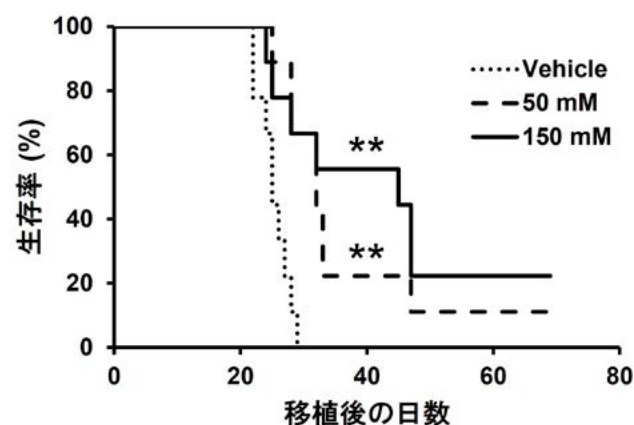


図2 白血病マウスモデルにおけるHP- β -CyD投与による生存期間の延長

1×10⁶個のEGFP陽性Ba/F3 BCR-ABL^{WT}細胞を6週齢のnudeマウスの尾静脈より注入し、1群10匹の3群に分け移植後3日目より200 μ Lのvehicle (PBS)、50mM HP- β -CyD (695mg/kg)、150mM HP- β -CyD (2086mg/kg) 投与を20日目まで行い、生存を追跡した。データはログランク検定を用いて解析した。*P<0.01. (文献¹⁰⁾より引用、一部改変)

葉酸と葉酸受容体

葉酸受容体 (folate receptor : FR) はDNA合成に関与する葉酸 (folateまたはfolic acid : FA) を細胞内に取り込む因子の一つである。各種がん細胞でFR α が過剰発現しているとされるが、血球系細胞ではFR β の発現が強いと報告されている¹¹⁾。したがって、悪性腫瘍におけるFRの高発現は、抗がん剤開発の有望なターゲットとして注目され、FRを利用した様々な戦略が検討されている¹²⁾。

実際に骨髄性白血病細胞株のFR発現をフローサイトメトリーで確認したところ、発現の程度は様々だがFR α 、

FR β が発現していた。そこで、HP- β -CyDにFRのリガンドであるFAを付加することでFR高発現白血病細胞への選択的指向性が高まるのではないかと考え、葉酸修飾シクロデキストリン (folate-appended hydroxypropyl- β -cyclodextrin:FA-HP- β -CyD) を合成し (図3)、その抗白血病効果を調べることにした。

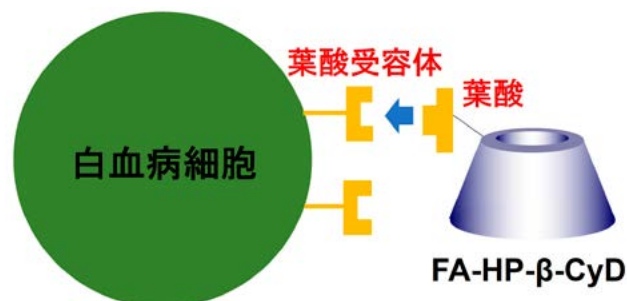


図3 葉酸修飾シクロデキストリン(FA-HP- β -CyD)の模式図

葉酸修飾シクロデキストリンの有用性

まず、BCR-ABL陽性細胞株を対象として実験したところ、FA-HP- β -CyDのIC₅₀はHP- β -CyDの10分の1～20分の1であり、すなわち、FA-HP- β -CyDはHP- β -CyDの10～20倍強力な抗がん作用を持つことがわかった (表2)。

表2 BCR-ABL陽性白血病に対するIC₅₀

Cell line	IC ₅₀ (mM)	
	HP- β -CyD	FA-HP- β -CyD
K562	5.65 ± 0.96	0.69 ± 0.19
BV173	3.46 ± 0.33	0.17 ± 0.06
Ba/F3 ^{p190} BCR-ABL	8.04 ± 0.71	0.91 ± 0.16
Ba/F3 ^{p210} BCR-ABL	9.21 ± 0.05	0.96 ± 0.02
MYL-R	8.17 ± 0.15	0.93 ± 0.11
K562-IMR	3.51 ± 0.12	0.70 ± 0.06
KBM5-STI	6.64 ± 0.18	0.80 ± 0.12
Hepatocyte	12.91 ± 2.73	20.10 ± 4.50

また、FRを発現しない肺がん細胞株、A549に対してHP- β -CyDは細胞増殖抑制を示すものの、FA-HP- β -CyDは全く無効であったことからFA-HP- β -CyDの作用はFR高発現細胞選択的に抗腫瘍活性を有すると証明された (図4A)。FR競合阻害剤であるFAを添加した場合、FA非添加時と比較してFA-HP- β -CyDの抗腫瘍活性は有意に低下したことから (図4B)、FA-HP- β -CyDはFRを介して白血病細胞に作用することが示唆された。

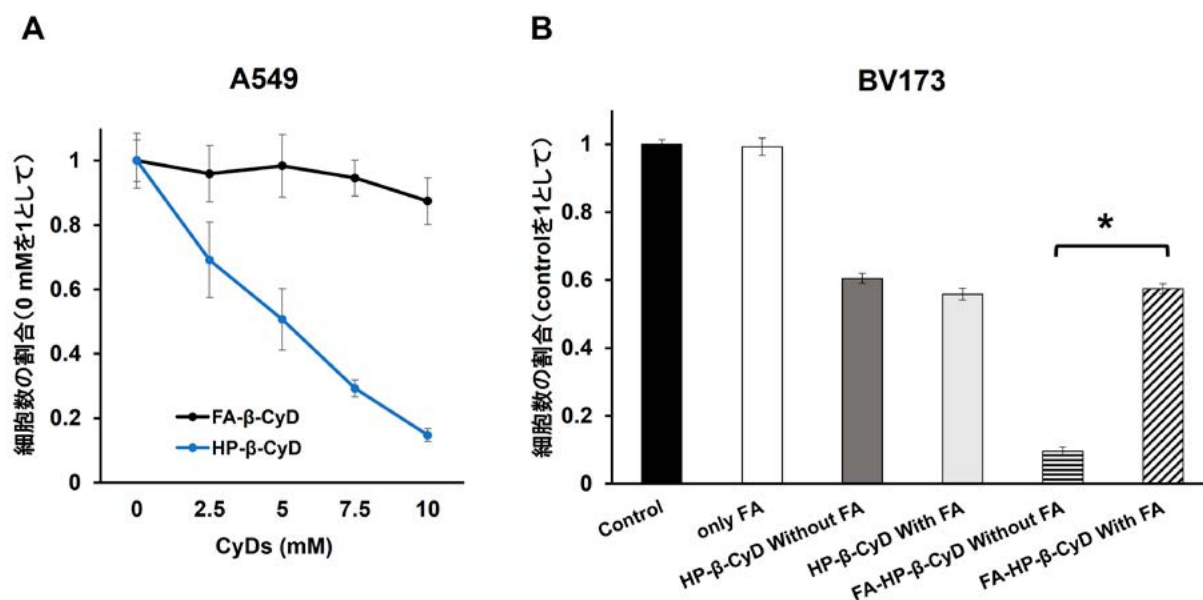


図4 A549細胞におけるHP- β -CyD、FA-HP- β -CyDの抗腫瘍活性とBV173細胞におけるHP- β -CyD、FA-HP- β -CyDの抗腫瘍活性に対して葉酸添加が及ぼす影響

(A) A549細胞を0、2.5、5、7.5、10mMのHP- β -CyDまたはFA-HP- β -CyDを含む培地で37℃、72時間培養後に細胞数を計測した (各群n=3)。

(B) BV173細胞を37℃で2時間、培地のみ(control)、5mM HP- β -CyD ± FA、5mM FA-HP- β -CyD ± FAの条件下で培養し、細胞数を計測した (各群n=3)。文献¹⁴⁾より引用、一部改変。

CyDは分子量が1000超と大きく、細胞内には入らず細胞外で作用するとされている。しかし、FA-HP- β -CyDはFRを介して細胞内に入って作用している可能性があるため、TRITCを付加したTRITC-FA-HP- β -CyDを用いて白血病細胞にFA-HP- β -CyDが入るのかを調べたところ、TRITC-FA-HP- β -CyDで処理した細胞では赤色のTRITC蛍光が強く検出されたが、TRITC-HP- β -CyD処理細胞では検出されなかった。このことから、FA-HP- β -CyDは非修飾のHP- β -CyDとは異なり、細胞内に取り込まれることがわかった。

作用機序を探るため、アポトーシスと細胞周期について調べたところ、アポトーシスは誘導するが細胞周期には影響を与えなかった。アポトーシス能だけでは、FA-HP- β -CyDが持つ、非修飾のHP- β -CyDの10倍以上もの強力な作用が説明できないと思われ、他のメカニズムが存在すると考えた。共同で研究している熊本大学薬学部製剤設計分野から、葉酸修飾メチル化- β -CyD (FA-M- β -CyD) が腫

瘍細胞にオートファジーを誘導することが報告されていたことから¹³⁾、FA-HP- β -CyDも同様に白血病細胞に対してオートファジーを誘導するかを調べることとした。まず、オートファゴソーム形成に及ぼすFA-HP- β -CyDの影響を検討した。K562細胞において、オートファゴソームのマーカー分子LC3-IIをCYTO-ID[®]で染色し蛍光顕微鏡で観察したところ、FA-HP- β -CyD処理によりLC3-II由来の蛍光が観察された(図5)。

さらに、FA-HP- β -CyDにより誘導される抗腫瘍活性がオートファジーによるものか否かを検討した。BV173細胞を3種のオートファジー阻害剤、クロロキン、LY294002、バフィロマイシンA₁で前処理し、FA-HP- β -CyD (1mM) に2時間曝露した後に細胞生存率をみたところ、阻害剤(-)の場合と比較して阻害剤(+)では細胞生存率が向上していた(図6A)。一方、HP- β -CyDの抗腫瘍活性に対してオートファジー阻害の影響はなかった(図6B)。

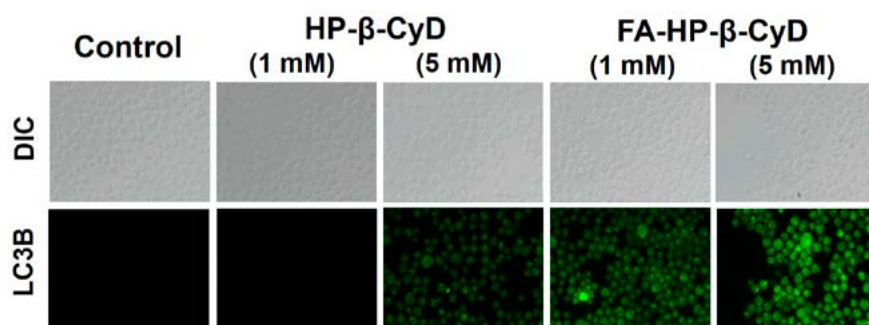


図5 K562細胞におけるFA-HP- β -CyDによるオートファゴソームの形成

K562細胞をCyDs含有培地で37℃、2時間培養し、その後、CYTO-ID[®] Green検出試薬で30分間染色し、蛍光顕微鏡で観察した。(文献¹⁴⁾より引用)

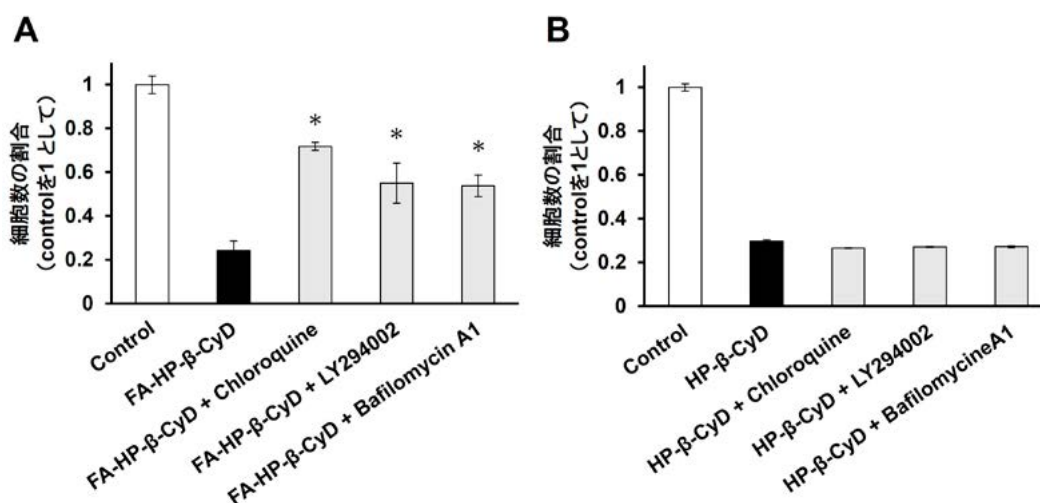


図6 オートファジー阻害によるFA-HP- β -CyDの抗腫瘍活性の減弱

BV173細胞をまず、(A) FA-HP- β -CyD (1mM) と (B) HP- β -CyD (10mM) で2時間処置した後に、chloroquine (20 μ M)、LY294002 (50 μ M) と bafilomycin A₁ (1nM) をそれぞれ添加し24時間培養した。細胞数の割合を示す(各群n=3)。*P<0.05、阻害剤なしのFA-HP- β -CyD群との比較。(文献¹⁴⁾より引用、一部改変)

このことから、FA-HP- β -CyDの抗腫瘍活性はアポトーシスに加えてオートファジーを介することが強く示唆された¹⁴⁾。BCR-ABL陽性白血病だけでなく、AML細胞に対しても同様のメカニズムで抗白血病活性を発揮した¹⁵⁾。

既存薬剤との併用効果についても検討したところ、BCR-ABL陽性白血病に対してはimatinib mesylateやponatinibと相乗効果を示し、AMLに対してはcytosine arabinosideやvenetoclaxと相乗効果を示した。In vivoにおいても白血病モデルを構築し、FA-HP- β -CyDの効果を検証したが、vehicle群、既存薬単剤投与群と比較してFA-HP- β -CyD投与は有意に生存期間を延長した^{14,15)}。以上の結果から、FA-HP- β -CyDはFR高発現細胞に選択的に作用し、白血病細胞内に取り込まれ、アポトーシスやオートファジー細胞死を誘導することによって抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

今後の課題と展望

腫瘍細胞ではオートファジーがその生存に深く関わるとされるが、その一方で細胞保護的な役割とオートファジー細胞死の切り替えのメカニズムはまだ十分に解明されていない。抗がん剤の種類によっては、その感受性にはオートファジー活性化が必須であること、すなわち、オートファジー細胞死が抗がん作用そのものであることも判明している¹⁶⁾。私達の実験結果からは、FA-HP- β -CyDは白血病細胞の恒常性維持を超えるオートファジーの活性化を促し細胞死をもたらすと考えられるため、その分子メカニズムを明らかにし、根底にある真の標的分子を見出すことが今後の課題である。また、AMLやCMLの再発・難治化の原因の一つとされる白血病幹細胞に対するFA-HP- β -CyDの効果の検証も今後必要となってくる。

FRの研究は、以前からFR α を強く発現している固形がんにおいて盛んであり、このことは、白血病のみならず多くのFR高発現固形がんへのFA-HP- β -CyDの応用を期待させるものである。CyDを溶媒ではなく、医薬品原薬(active pharmaceutical ingredient:API)、さらに抗がん剤として捉えた研究は世界的にもまだ非常に少なく、未開の領域である。その点で私達の研究は非常に特色を持った独自性の高いものといえる。詳しくは述べないが、抗がん剤でよくみられる血球減少等の重大な副作用はFA-HP- β -CyD投与ではみられない。一つ一つデータを積み上げて、一日でも早く臨床に応用できるようこれからも研究を進めていきたい。

謝辞

本稿で述べた一連の研究は、主に佐賀大学医学部内科科学講座 血液・呼吸器・腫瘍内科において行われたものです。ご指導いただいた木村晋也教授、当時の大学院生であった横尾眞子先生（現在、JCHO佐賀中部病院内科）、星子亨

幹先生（現在、佐賀大学医学部附属病院臨床研究センター）、そして共同研究のパートナーで貴重なご助言をいただいている熊本大学薬学部（製剤設計学：本山敬一教授）の方々に感謝申し上げます。

参考文献

1. Davis ME, Brewster ME. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:1023-35.
2. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2004;52:900-15.
3. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs.* 2001;61 Suppl 1:27-37.
4. Taylor AM, Liu B, Mari Y, et al. Cyclodextrin mediates rapid changes in lipid balance in Npc1^{-/-} mice without carrying cholesterol through the bloodstream. *J Lipid Res.* 2012;53:2331-42.
5. Lopez CA, de Vries AH, Marrink SJ. Computational microscopy of cyclodextrin mediated cholesterol extraction from lipid model membranes. *Sci Rep.* 2013;3:2071.
6. Liu B, Turley SD, Burns DK, et al. Reversal of defective lysosomal transport in NPC disease ameliorates liver dysfunction and neurodegeneration in the npc1^{-/-} mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:2377-82.
7. Davidson CD, Ali NF, Micsenyi MC, et al. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One.* 2009;4:e6951.
8. Matsuo M, Togawa M, Hirabaru K, et al. Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab.* 2013;108:76-81.
9. Takeuchi M, Kimura S, Kuroda J, et al. Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in a hypoxic environment. *Cell Death Differ.* 2010;17:1211-20.
10. Yokoo M, Kubota Y, Motoyama K, et al. 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin Acts as a Novel Anticancer Agent. *PLoS One.* 2015;10:e0141946.
11. Ross JF, Wang H, Behm FG, et al. Folate receptor type beta is a neutrophilic lineage marker and is differentially expressed in myeloid leukemia. *Cancer.* 1999;85:348-57.
12. Mai J, Wu L, Yang L, et al. Therapeutic strategies targeting folate receptor alpha for ovarian cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1254532.

13. Onodera R, Motoyama K, Okamatsu A, et al. Potential use of folate-appended methyl-beta-cyclodextrin as an anticancer agent. *Sci Rep.* 2013;3:1104.
14. Hoshiko T, Kubota Y, Onodera R, et al. Folic Acid-Appended Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin Exhibits Potent Antitumor Activity in Chronic Myeloid Leukemia Cells via Autophagic Cell Death. *Cancers (Basel).* 2021;13:5413.
15. Kubota Y, Hoshiko T, Higashi T, et al. Folate-Appended Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin Induces Autophagic Cell Death in Acute Myeloid Leukemia Cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24:16720.
16. Isakson P, Bjoras M, Boe SO, et al. Autophagy contributes to therapy-induced degradation of the PML/RARA oncoprotein. *Blood.* 2010;116:2324-31.

総説

CBRNEテロ災害総論—特に化学テロについて—

overview of CBRNE terrorism - especially chemical terrorism -

救急科 岩村 高志、小山 敬、末安 正洋、松本 康、吉富 有哉、朝日 美穂、龍 知歩

災害拠点病院においては、地震のみではなく風水害やテロ災害を含めた定期的な災害訓練が必要である。テロ災害に共通する事項としては、ゲートコントロールとゾーニング、トリアージ、除染を意識して対応を準備する。ゲートコントロールとゾーニングに際しては、救急車到着より前に独自ルートで傷病者が来院する可能性がある。「同時に同症状の傷病者が多発する」というキーワードを見逃さない点が重要で、迅速なゲートコントロールとゾーニング作業を開始する。トリアージと除染では、時間軸を意識し迅速に脱衣より乾的除染を開始する。その際、重症者の拾い出しを意識し、重症例では完全な除染よりも个人防护衣着用下の迅速な蘇生をまず行う。発災現場で動けない重症者に対しては、个人防护衣で対応可能なDMAT隊を組織する必要がある。入院に際しては、all hazard approachを意識した入院ベッド調整を行うことが必要である。

キーワード：化学テロ、サリン、防災訓練

Key words: Chemical terrorism, Sarin, disaster drill

はじめに

近年、世界中でテロ行為が頻発しているが、思想や宗教の違いなどから、本邦においてもテロ行為が発生する可能性は否定できない。一方、多くの医療・行政機関では大地震等の自然災害を想定した訓練は毎年行われているものの、核兵器・生物兵器・化学兵器を用いたテロ（以下NBCテロ）行為に対する対応訓練は少ないのが実情である。今回、これらのテロ災害に関して化学テロを中心に総論を記載すると共に、基幹災害拠点病院である当館での化学テロ発生時における具体的対応手順について考察する。

テロ総論

NBCテロとは、Nuclear（核）、Biological（生物）、Chemical（化学）の頭文字からなり、核兵器、生物兵器（生物剤）、化学兵器（化学剤）を用いたテロ行為を指す。近年では、NuclearからRadiological（放射性物質）を分け、Explosive（爆発物）を加えた、CBRNE（シーバーン）テロという概念が普及してきており¹⁾、CBRNEテロは、多大な混乱と多数の死傷者発生が懸念され、世界の安定に対する潜在的な脅威となっている²⁾。

CBRNEテロの具体的な例としては、シアン化物・塩素ガス・サリン（化学テロ）、リシン・炭疽菌・ボツリヌス（生物テロ）、放射性物質・原子力発電所への攻撃（放射線テロ）、核爆発（核テロ）、トリニトロトルエン火薬等の爆発物（爆弾テロ）などが挙げられる。特徴として、化学テロは発災早期に有症状者が多数発生することが多く、一方、生物テ

ロは潜伏期があるため早期の発生確認が困難であることが多い¹⁾。放射性物質は管理施設からの持ち出しなどが問題となりうるが、目に見えないものの機器による検知が可能である。また、発災直後から生命の危険を伴うものは単独ではまずないとされており、放射性物質による影響以外の外傷や内因性疾患等の併存疾患の緊急処置が優先される。爆発物はテロリストが時間差で爆発させる危険性、化学剤や放射性物質などを混入させる手法（dirty bomb）などが報告されている¹⁾。致死性の化学物質は産業分野で比較的容易に入手可能であり、さらに昨今の人工知能は過去になかった革新的な化学兵器を作成するためのツールとなる可能性も指摘されている²⁾。また、ドローンを改造して各テロ物質と特殊な散布装置を運ぶことは可能と考えられており、今後ドローンを使用したテロ行為の発生も懸念されている²⁾。

米国のデータベースによると、1990年から2020年までの期間において、暴力的な非国家主体（VNSA: violent non-state actor）によるCBRNイベントは565件で、死者数および（負傷者数）は、化学兵器が965人（7,540人）、生物兵器が19人（59人）、放射線および核兵器は0人（50人）と報告されている²⁾。また、565件のうち、505件（89.4%）は単一の、60件（10.6%）は複数の物質が関係していたとされ、前者のうち330件（75%）は化学兵器で、後者のうち化学兵器と生物兵器の組み合わせが42件（70%）と多くを占めていた²⁾。これらの報告から言えることとして、テロ災害は決して稀な災害ではなく、本邦でもまたいつ発生してもおかしくはない事象であり、化学テロを中心とした各医療機関における具体的な対応手順を事前に考察しておくことが重要と思われる。

これらのCBRNEテロに共通する事項としては、被害の

Department of Emergency
Takashi Iwamura, Takashi Koyama, Masahiro Sueyasu,
Yasushi Matsumoto, Yuya Yoshidomi, Miho Asahi, Chiho Ryu

拡大防止のため、ゲートコントロールとゾーニング、トリアージ、除染を意識する必要がある。病院玄関において、同時に同様の症状（化学テロを例にした場合、縮腫、分泌亢進、線維束性攣縮など）を呈する複数名の傷病者を確認した場合、テロ災害が否定できないと考え、まずスイッチを入れゲートコントロールを開始することが重要となる。この最初の対応者は誰になるかは分からないため、常日頃、全病院職員が本事項に留意しておく必要がある。ゾーニングに関しては、発災現場はHot Zoneと呼び、通常医療者が立ち入ることはない。Cold Zoneは、病院内といった除染後の場所であり、通常一般診療と同様の対応で問題はない。一方、これら以外の場所（館外の病院敷地内など）は、汚染者が自由に移動しうるWarm Zoneに該当し、トリアージポストや除染エリアを事前に計画しておき、実動時は、基本的にはレベルCの個人防護衣（personal protective equipment：以下PPE）で対応する場所となる。ゾーニングに際しては、除染前トリアージエリア（除染の要否、補助の要否、除染手段、優先順位）、除染エリア、除染後トリアージエリア（治療の優先順位付け、原因物質の推定）を設置する³⁾。その際、コーンを立てテーピングで囲うなど、目に見えない各ゾーンの境界を見える化することが重要とされている³⁾。除染前トリアージで、明らかに重症の蘇生対象者（呼吸障害、痙攣、呼吸停止など）と判断された場合、脱衣による除染のみを行い、直ちにABC（気道・呼吸・循環）の安定化処置を開始する。この場合、レベルCのPPEを着た医療者にて対応を行うのが原則となる（図1）。除染には乾的除染と水的除染があり、時間の概念を持ち早急に開始することが重要となる。除染方法は自己除染を原則とし、傷病者各自に脱衣と清拭を指導する。自己除染が不可能な傷病者にはPPEを着用した医療者が対応する。乾的除染後に明らかな液体汚染がある傷病者には水的除染を追加する。PPEを着用した除染作業は、易発汗性・易疲労性の作業環境下であり、作業継続可能時間は一般的に30分程度とされており³⁾、適宜交代する必要がある。除染後トリアージでは、START式トリアージを行うとともに、原因物質の推定のため、縮腫、鼻汁・気道分泌亢進などの症状を確認する。その後の治療は、救急のABCDE手順を意識した流れとなる。なお、発災当初は、原因物質の特定に至っていないことも多く、どの様な物質でも対応可能な安全管理（all hazard approach）が推奨される。

総論を簡単に述べたが、現実問題として、日常診療に忙殺される我が国の医療現場において災害医療自体が後回しにされがちな分野かもしれない。特にテロ災害対応は、感染・汚染対策の教育・知識・準備不足の面から、除染のための準備に意外と時間を要するのが実情で、またPPEの備蓄数も不十分な施設が多いと思われる。災害拠点病院に限らず、特に急性期を扱う医療機関では自施設におけるテロ災害への対応手順を、訓練を通じて事前に考察し準備して

おくことが重要と思われる。

当館での具体的対応手順に関する考察

まず、テロ災害では、救急搬送よりも先に多くの傷病者が徒歩やタクシーなどで未除染のまま医療機関を受診することが報告されており¹⁾、病院内（Cold Zone）の安全を担保するには初動が非常に重要となる。地下鉄サリン事件において聖路加国際病院では、「地下鉄駅で爆発火災が発生した模様」との第一報が入った約9分後、「目が痛い」と訴える患者が3名、ウォークインで来院している。救急搬送されてきた1人目の患者は、さらに約15分後である。つまり最初の傷病者は救急車到着より前に直接病院に飛び込んで来ており、「同じ症状の患者が同時に来院する」というこのキーワードで如何に初動に移れるかが重要となる。空振りを恐れず、病院内自体がWarm Zoneとなり混乱してしまうのを防止することが重要である。具体的には、複数の傷病者が、「何かを撒かれた。目が暗い…」などといった類似症状を有する状態で来館した場合、テロ行為が否定できないと判断し、ハリーコールで応援要請をかけると同時に、当該患者を一旦館外へ誘導し病院建物内へのゲートコントロールを開始する。災害対策本部を直ちに立ち上げ災害モードとする。ゲートコントロールは、職員以外の入館入口を正面玄関・救急入口・救急初療室入口のみとし（図2）、各入口に監視員（●）を配置するとともに、迅速に救急初療室前のゾーニング作業（除染前トリアージエリア・除染エリア・除染後トリアージエリアの設置）を開始する（図3）。剤への暴露が否定できない来館者は全て救急初療室前の除染前トリアージエリアへ誘導する。この際、声が通らないため拡声器や掲示ボードなど視覚的な案内・誘導を用いる。北側倉庫は緊急対応を要する重症患者初療室とし、傷病者を乗せた乗用車および緊急車両の動線は一方とする。対応人員に関しては、救命救急センターのみではなく、感染・汚染対策の知識を予め共有したうえで、全職員での対応が基本となる。聖路加国際病院では1日に640人の傷病者を受け入れ、そのうち約1/6にあたる111人が入院している⁴⁾。勿論単純に論じることはいけませんが、来院する傷病者の多くは帰宅可能な状況にあり、大地震など数日にわたって多くの傷病者が来院するタイプの災害とは明らかに異なっている。超急性期対応に病院の全マンパワーを注ぎ、安全に配慮しながらも過度に敬遠することなく、可及的迅速に初療を開始することが肝要と思われる。

30年前という時代背景もあろうが、地下鉄サリン事件において聖路加国際病院では、PPEの着用は殆どなされておらず、対応にあたった医療スタッフの23%に何らかの二次被害を思わせる症状が出た⁵⁾。幸い医療スタッフの死亡例はなく、有症状者の多くが換気の悪い礼拝堂で対応した医療スタッフであったと報告されている⁵⁾。一般に医療機関においては、既に傷病者に付着した原因物質の濃度は低下

しており、屋外であれば環境濃度も許容範囲内であることが想定されている⁶⁾。また、脱衣で約90%、清拭と簡易水洗で約9%の除染が可能とされており⁶⁾、とにかくまず脱衣を行う。米国のCHEMM (chemical hazards emergency medical management) のデータによると、サリンにおける水的除染の適応時間は暴露後約50分とされており、それ以降は既に剤が揮発しており水的除染の意味をなさないものと思われる⁷⁾。一方、現実問題として、Warm Zoneで対応する全職員にPPEを準備することは備蓄数の面からも非現実的である。勿論、二次被害から病院職員を守るための対策は軽視してはならないが、屋外など十分換気に配慮した環境下で、かつ脱衣後の傷病者であれば、接触予防策を中心としたPPEで対応にあたるのが現実的である。備蓄数の少ないタイプCのPPEは、除染前トリアージ後の待機や脱衣の時間がとれない重症者に対応する人員、除染作業に従事する人員に優先的に割り当てることが現実的と思われる。また、時間軸を意識した場合、暴露後短時間で病院に飛び込んでくる傷病者は、衣服内に取り込まれた剤の濃度が未だ高いことが予測されるが、その殆どは軽・中等症者と思われ、除染前トリアージで脱衣を中心とした乾的除染を屋外で迅速に行うことでまず対応する。並行して重症者の拾い出しに重点を置き、明らかに重症の蘇生対象者（呼吸・循環不全、痙攣・意識障害、呼吸停止など）と判断された場合、脱衣による除染のみを行い、重症患者初療室にてタイプCのPPE着用下に直ちにABC（気道・呼吸・循環）の安定化処置を開始する。一方、剤による汚染が強く発災現場で動けなくなった重症者は、消防機関による現場除染後に救急車で搬送されて来ることが想定されるため、医療機関においては既に厳格な除染の適応外である可能性も考えられる。これらの現場で動けない重症傷病者に対しては、タイプCのPPEで対応可能なDMAT隊を組織し、ドクターカーで現場救護所での救命処置を行う体制の整備が救命のためには重要になると思われる。これらの事実を理解しておくことで、全ての時間経過において過度に怖がる必要はないことが理解できる。除染前トリアージにおいては、最初の数名は放射線テロ除外のため、放射線測定を行う。水的除染では、エア Tent を設置し温水配管からのシャワー除染を準備する（図4）。除染後トリアージでは、START式トリアージを行う。

化学テロの際は、状況によって意見は分かれるであろうが、歩行可能かつ縮瞳なし（CBRNEによる症状が認められない場合）を「緑」、縮瞳ありを「黄」、鼻汁・気管支痙攣・気道分泌亢進を「赤」とする。その後の治療は、救急のABCDE手順を意識した流れとなるが、化学テロに特徴的な、アトロピン硫酸塩水和物やプラリドキシムヨウ化物（PAM）などの特異的治療薬をどの傷病者にどの程度使用するかに関しては、重症傷病者数や医薬品の備蓄量・予測供給量などに依存すると思われ適宜判断・対応することと

なる。また、「黄」の傷病者を全例入院させるのか、帰宅させる際の「黄」「緑」の傷病者の状態悪化時の再受診基準なども状況に応じた対応が求められると考える。初療後は、all hazard approachを考慮し、入院病棟は救命救急センターおよびその他の1病棟とし、生物テロの様な後日判明しうる複合テロ災害に備える体制とする。

まとめ

テロ災害の総論を述べると共に、当館が対応すべき具体的対応手順のイメージを化学テロ災害を中心に述べた。今後、計画された対応人員へのPPE着脱訓練を定期的に行っていくと共に、災害訓練を通じた実動時の問題点や課題などを整理し、基幹災害拠点病院として有事にさらに備えていく必要がある。

参考文献

1. 中島幹男、加藤聡一郎、堀渕志穂里、ほか、編集の序・1 総論、中島幹男、NBC災害に備える！発災後、安全に受け入れるための医療現場マニュアル、第1刷、東京都：羊土社；2018、P5-P18.
2. Tin D, Cheng L, Shin H, et al. A descriptive analysis of the use of chemical, biological, radiological, and nuclear weapons by violent non-state actors and the modern-day environment of treat. *Prehosp Disaster Med.* 2023; 38(3): P395-400.
3. 大友康裕、中野実、阿南英明、ほか、5.Pre DECON triage、大友康裕、救急医療機関におけるCBRNEテロ対応標準初動マニュアル、第1版、東京都：永井書店；2009、P14-P46.
4. 石松伸一、特集 地下鉄サリン事件、20年前のあの日。聖路加国際大学法人事務局広報室、聖路加国際病院広報誌セント・ルークスvol.27、東京都：聖路加国際大学；2015、p3.
5. NurSHARE編集部：NurSHARE、石松伸一先生特別講義「多数傷病者発生時の医療機関の対応」. Available online at: <https://www.nurshare.jp/article/detail/10124>. Accessed april 4, 2025.
6. 本間正人：MED-ACT CBRNEテロ対策医療・救護支援ツール、一般医療機関における化学テロ対応標準初動マニュアル（初版）. Available online at: <https://h-crisis.niph.go.jp/medact/chemical-2-1/#c132>. Accessed april 4, 2025.
7. U.S. Department of Health & Human Services : CHEMM ASPIRE, a decision-aided tool for PRISM-Beta. Available online at: <https://chemm.hhs.gov/aspire.htm>. Accessed april 4, 2025.



図1 レベルC個人防護衣
(PPE: personal protective equipment)



図4 除染の為のエアテント(左:乾的除染、右:水的除染)
と水的除染テント内部

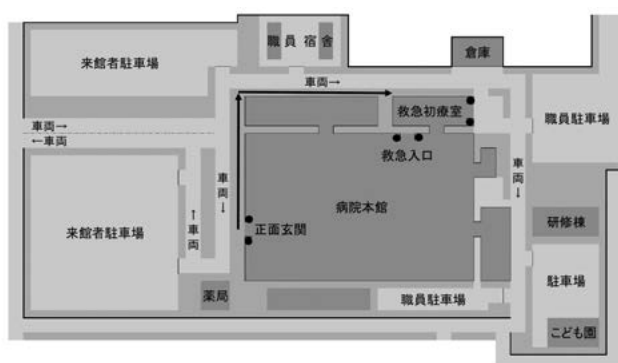


図2 ゲートコントロールと汚染者誘導の動線

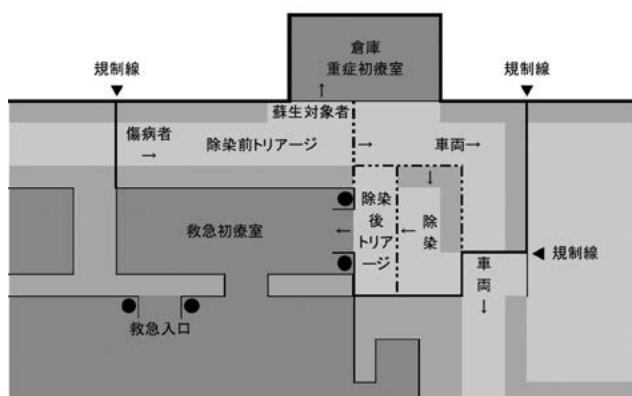


図3 ゾーニング作業(除染前トリアージエリア・除染エ
リア・除染後トリアージエリアの設置)と動線

総説

臨床予測モデルの意義と開発手順：高齢者の体重減少予測モデル（SAGA score）の開発事例の紹介

The Significance and Development Process of Clinical Prediction Models: Introduction to the Development of the Elderly Weight Loss Prediction Model (SAGA Score)

総合臨床研究所 貞嶋 栄司

本稿では、栄養学専門誌Nutrientsに報告した地域在住後期高齢者における年間10%以上の体重減少リスクを分類するスコアリングシステム「SAGAスコア」の開発と検証について紹介する。対象は、令和2年度の後期高齢者国民健康診査を受診した75歳以上の12,882名で、国保データベース（Kokuho Database, KDB）システムを活用してデータを収集した。開発用データ（10,246名）でモデルを構築し、年齢（90歳以上）、性別（男性）、血清アルブミン値（3.5g/dL未満）、慢性腎臓病（CKD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、認知症、うつ病、身体機能の低下が予測因子として選択された。SAGAスコアはこれらの因子に基づいて重み付けを行い、ROC曲線（Receiver Operating Characteristic curve）の曲線下面積は0.687（95%信頼区間：0.644-0.729）であった。また、検証用データ（2,636名）においても良好な判別能および較正能を示した。本研究の成果は、高リスクの高齢者に対する重点介入や、地域全体を対象とした予防活動に活用されることで、健康寿命の延伸に寄与することが期待される。

キーワード：KDBシステム、地域在住高齢者、体重減少、臨床予測モデル、SAGAスコア

Key words：Kokuho Database system, community-dwelling self-supported older adults, weight loss, Clinical prediction models, SAGA score

1 はじめに

世界的に高齢者人口が増加し続ける中、健康寿命の延伸を目指すためには、地域在住の自立した高齢者に対する早期の低栄養対策が求められている。

日本では、「健康日本21」に代表される健康づくり運動が推進され、健康寿命の延伸と健康格差の縮小を目的とした多岐にわたる施策が実施されている¹⁾。その一環として、令和2年度に医療保険制度の適正かつ効率的な運営を図るための健康保険法等が一部改正され、市町村による高齢者保健事業と介護予防の一体的実施の取り組みが開始された。また、後期高齢者国民健康診査では、血液検査等に加えて質問票を用いた問診が導入され、高齢者の特性に基づいた健康状態の総合的な把握が求められている。これを受け、佐賀県後期高齢者医療広域連合では、独自に血清アルブミン値を測定し、低栄養にかかる訪問指導を実施している。しかし、限られた人員で効果的な指導を行うには、対象者の選定基準の策定が不可欠である。この課題に対応するため、我々は国保データベース（Kokuho Database, KDB）システムを活用し、1年後の体重減少を予測するモデルを作成した。このモデルを基に、スコアリングシステム「Self-supported elderly people Age-related weight loss Assessment score：SAGAスコア」を開発・検証した。このスコアリングシステムにより、低栄養リスクの高い高齢者を同定することが可能となった。

これらの研究成果は栄養学専門誌Nutrientsに報告した²⁾。本稿では、開発したSAGAスコアの概要及び開発手順につ

いて解説する。

2 国保データベース（KDB）システム

KDBシステムは、「特定健診・特定保健指導」、「医療（後期高齢者医療含む）」、「介護保険」等に係る情報を利活用し、統計情報等を保険者向けに提供することで、効率のかつ効果的な保健事業の実施を支援する目的で構築された³⁾。本研究では、KDBシステムを用いて令和2年度の後期高齢者国民健康診査のデータを利用した。

後期高齢者国民健康診査は後期高齢者医療広域連合の被保険者（75歳以上の者、または65歳から74歳で一定の障がいがあり後期高齢者医療広域連合に認定された者）を対象としている。ただし、以下に該当する者は除外される。

- ・生活習慣病等を患っている者で定期的に通院している者
- ・刑事施設、労役場、その他これに準ずる施設に拘禁されている者
- ・病院または診療所に6月以上継続して入院している者
- ・高齢者医療の確保に関する法律（昭和57年法律第80号）第55条第1項2号から第5号までに規定する施設等に入所または入居している者
- ・健診実施年度中に特定健診またはそれに相当する健診を受診した者

本研究では、上記の基準を満たす対象者のうち、75歳以上の後期高齢者を抽出した。

3 予測モデルの開発手順

予測指標を報告する際に遵守すべきルールとして、「個別の予後や診断に関する多変量予測モデルの透明性ある報告のためのガイドライン (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis : TRIPOD)」が公表されている⁴⁾。このガイドラインは予測モデルの信頼性と再現性を確保するために重要な基準を提示している。TRIPODチェックリスト日本語版には22の主要項目があげられている⁵⁾。これには、タイトル、研究の対象者、予測因子、欠損値の取り扱い、統計解析手法、およびモデルのパフォーマンス評価に関する内容が含まれている。ガイドラインでは、これらの基準に基づいて予測モデルを開発することが求められている。

なお、2024年にはTRIPODが改訂され、「TRIPOD + AI ステートメント」として新たな指針が発表されている⁶⁾。この改訂では人工知能 (AI) を用いた予測モデルに特化した基準が追加され、より幅広い応用を可能にするための透明性が強調されている。

4 解析データ

研究対象者のフローチャートを図1に示す。75歳以上の令和2年度後期高齢者健康診査受診者数は20,372名で、受診率24.3%であった。本研究では、アウトカムとして欧州臨床栄養代謝学会 (European Society of Clinical Nutrition and Metabolism: ESPEN) のガイドライン⁷⁾に基づき、令和3年度受診時における体重減少率が1年あたり10%以上と設定した。

最終的な解析対象は12,882名となり、予測モデルの構築には、性別や年齢などの個人属性に加えて、以下の既往疾患および関連情報を用いた。

1. 既往疾患

高血圧、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝機能異常、慢性腎臓病 (CKD)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺炎、心血管疾患、筋骨格筋系疾患、癌、認知症、うつ病、統合失調症

2. 後期高齢者健康診査の検査結果

身体検査、血圧測定、血液検査、尿検査

3. 後期高齢者の質問票 (表1)

フレイルなど高齢者の特性を踏まえて健康状態を総合的に把握するという目的から、(1) 健康状態、(2) 心の健康状態、(3) 食習慣、(4) 口腔機能、(5) 体重変化、(6) 運動・転倒、(7) 認知機能、(8) 喫煙、(9) 社会参加、(10) ソーシャルサポートの10類型、合計15項目で構成される。

統計解析は R software (version 4.2.2, <https://www.r-project.org> (accessed on 31 October 2022)) を使用し、有意水準は5%に設定した。

本研究は地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館の

倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 22-08-01-01)。

5 SAGAスコアの開発と検証

1. 開発用データ、検証用データの作成

研究対象者をランダムに4:1の割合で分割し、開発用データ (10,246名)、検証用データ (2,636名) を作成した (図1)。両データセットの標準化差はすべての変数で0.1未満となり、データセット間のバランスが良好であることを確認した (表2)。また、欠損値はデータセットの1%未満であったため、完全ケース分析 (complete case analysis) を採用した。

2. 予測モデルの開発: 開発用データ

①予測因子の抽出

ロジスティック回帰分析を用い、P値が0.1未満の因子を予測モデルの候補として選定した (表3)。

②予測モデルとスコアリングシステムの作成

選定された因子を用いてステップワイズ法を実施し、最終モデルは赤池情報量基準 (AIC) により決定した。この最終モデルの回帰係数を基にスコアリングシステム「SAGAスコア」を開発した (表4)。

③SAGAスコアの性能評価

a) ROC解析による判別能の評価

SAGAスコアの判別能をROC解析の曲線下面積 (ROC-AUC) で評価した結果、AUCは0.687 (95%信頼区間: 0.644 - 0.729) であった (図2: 薄線)。

b) リスクグループによるイベント発生確率の比較

SAGAスコアを3分位点で分類し、低リスク (0-5ポイント)、中リスク (6-11ポイント)、高リスク (12-18ポイント) の3つのグループに分けた。各グループのイベント発生確率は、それぞれ1.3%、4.3%、17.6%であり、コクラン・アーミテージ傾向検定で有意差を認めた (図4: 左側)。

3. 予測モデルの検証: 検証用データ

検証用データでは、ROC-AUCは0.634 (95%信頼区間: 0.538-0.729) と開発用データとはほぼ同等の性能を示した (図2: 濃線)。各リスクグループのイベント発生確率は、低リスク1.3%、中リスク3.9%、高リスク18.2%であり、コクラン・アーミテージ傾向検定で有意差を認めた (図3: 右側)。また、予測と実際に観察されたイベント発生確率を較正プロットで評価したところ、切片 0.00 (95%信頼区間: -0.3-0.3)、傾き 1.00 (95%信頼区間: 0.54-1.46)、Brier score 0.016と良好な較正性能を示した (図4)。

4. 除外対象者に対する評価

本研究は後ろ向き研究であるため、選択バイアスの可能性がある。特に、令和3年度の後期高齢者国民健康診査未受診者は全対象者の37.9% (7,850名) を占

めていた。この未受診者に対してSAGAスコアを算出した結果、中リスク（研究対象者8.6%、除外対象者14.1%）と高リスク（研究対象者0.1%、除外対象者0.7%）の割合が高いことが確認された。未受診者の情報は限られているものの、死亡や施設等への入所、健康状態の悪化、あるいは定期的な医療機関への通院が主な要因である可能性が示唆される。

6 SAGAスコアで選択された因子とスコア

高齢者の体重減少には、様々な要因が関与しており、それらは以下のように分類される^{8,11)}。

- ・器質的要因（腫瘍性、非腫瘍性、加齢に伴う変化など）
- ・生理的要因（慢性疾患、急性疾患など）
- ・心理的要因（うつ病、認知症など）
- ・非医学的要因（孤立、社会問題など）

SAGAスコアでは体重減少の予測因子として以下の要因が選択され、それぞれの因子に基づくスコアが設定された（表4）。

1) 年齢：90歳以上（2ポイント）

加齢に伴う食事量の減少や筋肉量の減少などが体重減少のリスク要因である^{8,9,11,12)}。

2) 性別：男性（1ポイント）

高齢男性は筋量や骨密度の減少が大きく、体重減少が除脂肪体重の減少による影響を強く受ける。また、独居男性は外出や社会的交流が少ない傾向があり、リスクが高いとされている^{12,13)}。

3) 血清アルブミン値：3.5g/dL未満（5ポイント）

アルブミンは肝臓で生成されるタンパク質で、栄養状態を示す重要な指標である^{9,14)}。血清アルブミン低値はスコアが最も高く、積極的な栄養指導が推奨される。

4) CKD（1ポイント）

CKDの治療ではタンパク質摂取の制限が行われる場合があり、これが食事摂取量の減少や低栄養につながる可能性がある^{15,16)}。

5) COPD（2ポイント）

COPDでは呼吸によるエネルギー消費量の増加や全身性炎症により基礎代謝が上昇する。これにより、代謝亢進と食欲低下が体重減少を引き起こす^{17,19)}。

6) 筋骨格系疾患（2ポイント）

筋骨格系疾患は日常生活の活動に支障をきたし、運動量の減少や筋肉量の低下を通じて体重減少をもたらす⁹⁾。

7) 認知症（2ポイント）

アルツハイマー型認知症では摂食障害がしばしば見られ、体重減少が初期症状としても知られている^{9,20,21)}。

8) うつ病（3ポイント）

うつ病は社会的交流の減少を引き起こし、それが食欲不振や栄養摂取量の低下につながる事が多い⁹⁾。

9) 質問票Q7：以前に比べて歩く速度が遅くなってきた

と思う（1ポイント）

身体能力の低下が日常生活の活動に影響を与え、体重減少のリスクを高める⁹⁾。

7 まとめ

SAGAスコアの開発事例を通じて、臨床予測モデルの意義と開発手順を紹介した。SAGAスコアでは、年間10%以上の体重減少リスクを分類する方法を構築した。特に、低アルブミン値が体重減少と強い関連性を示し、低栄養対策における重要な指標であることが明らかとなった。

SAGAスコアの活用により、以下のような低栄養防止に向けた具体的な取り組みが期待される。

- ・ハイリスクアプローチ：高リスクの高齢者に対する重点的な栄養指導や健康管理
- ・ポピュレーションアプローチ：地域全体を対象とした予防的な介入や啓発活動

これらの取り組みを通じて、高齢者の健康寿命の延伸に寄与し、生活の質（QOL）の向上を図ることが可能となる。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 健康日本21（第三次）推進のための説明資料. 令和5年5月. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kenkounippon21_00006.html.
- 2) Sadashima E, Takahashi H, Koga Y, et al. Development and Validation of a Scoring System (SAGA Score) to Predict Weight Loss in Community-Dwelling, Self-Supported Older Adults. *Nutrients*. 2024;16(12).
- 3) 公益財団法人国民健康保険中央会. KDB等利活用部会報告書. 平成30年7月4日. <https://www.kokuho.or.jp/hoken/kdb.html>.
- 4) Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.
- 5) TRIPOD日本語版開発プロジェクト. TRIPOD声明日本語版チェックリスト. *プライマリ・ケア*. 2017;2(4).
- 6) Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *Bmj*. 2024;385:e078378.
- 7) Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-340.
- 8) Alibhai SM, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in

elderly people. CMAJ. 2005;172(6):773-780.

- 9) Wysokinski A, Sobow T, Kloszewska I, et al. Mechanisms of the anorexia of aging-a review. Age (Dordr). 2015;37(4):9821.
- 10) Perera LAM, Chopra A, Shaw AL. Approach to Patients with Unintentional Weight Loss. Med Clin North Am. 2021;105(1):175-186.
- 11) Bruins MJ, Van Dael P, Eggersdorfer M. The Role of Nutrients in Reducing the Risk for Noncommunicable Diseases during Aging. Nutrients. 2019;11(1).
- 12) 中比呂志, 出村慎一, 松沢甚三郎. 高齢者における体格・体力の加齢に伴う変化及びその性差. 体育学研究. 1997;42(2):84-96.
- 13) 福尾実人, 村木里志. 地域在住要支援・要介護高齢者におけるフレイル要因 および身体各部位筋厚の性差の検討. ヘルスプロモーション理学療法研究. 2021;11(3):123-128.
- 14) Kobayashi K, Nishida T, Sakakibara H. Factors Associated with Low Albumin in Community-Dwelling Older Adults Aged 75 Years and Above. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(21).
- 15) Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, et al. Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease - implications for low protein intake and nutritional care: A critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. Clin Nutr. 2023;42(4):443-457.
- 16) Hsieh YM, Sung TS, Wan KS. A survey of nutrition and health status of solitary and non-solitary elders in taiwan. J Nutr Health Aging. 2010;14(1):11-14.
- 17) Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis. 1993;147(5):1151-1156.
- 18) Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(3):289-300.
- 19) Schols AM. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. Eur Respir J Suppl. 2003;46:81s-86s.
- 20) Sergi G, De Rui M, Coin A, et al. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. Proc Nutr Soc. 2013;72(1):160-165.
- 21) van der Linde RM, Denning T, Matthews FE, et al. Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2014;29(6):562-568.

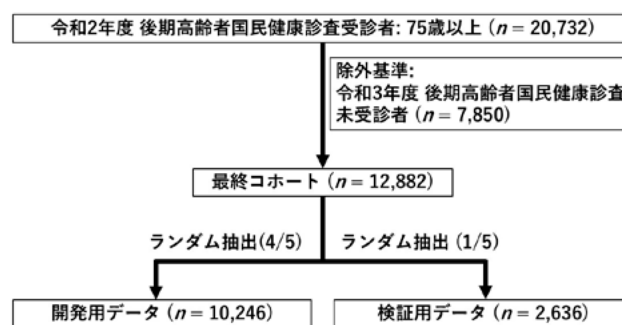


図1 研究対象者のフローチャート

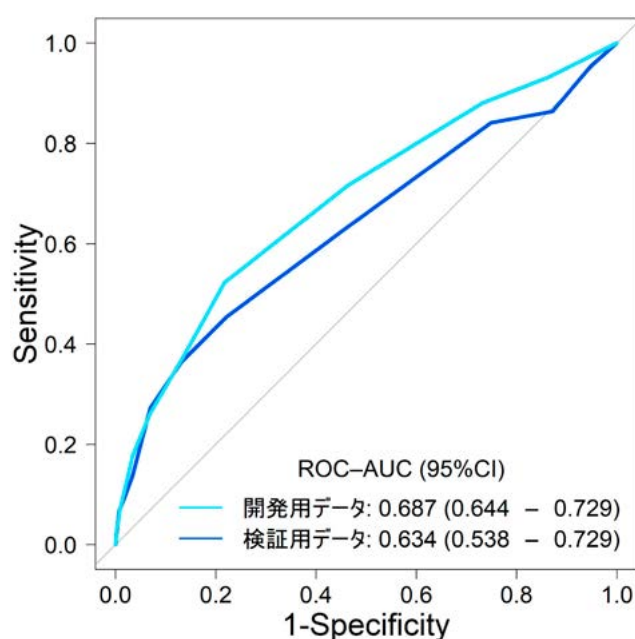


図2 ROC解析による判別能の評価

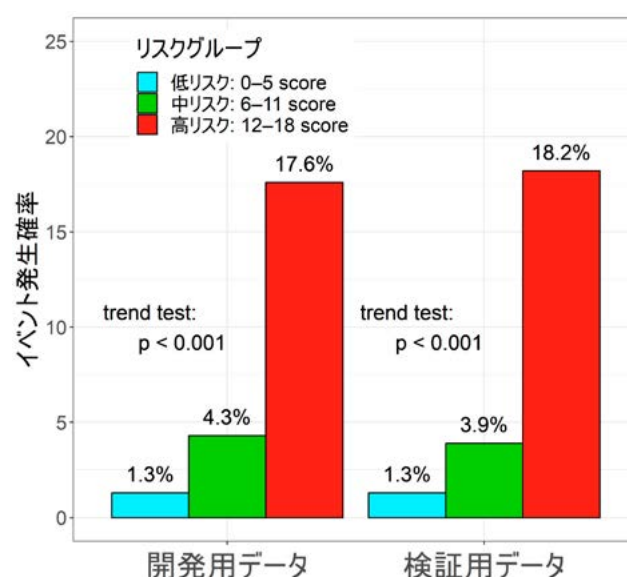


図3 リスクグループにおけるイベント発生確率の比較

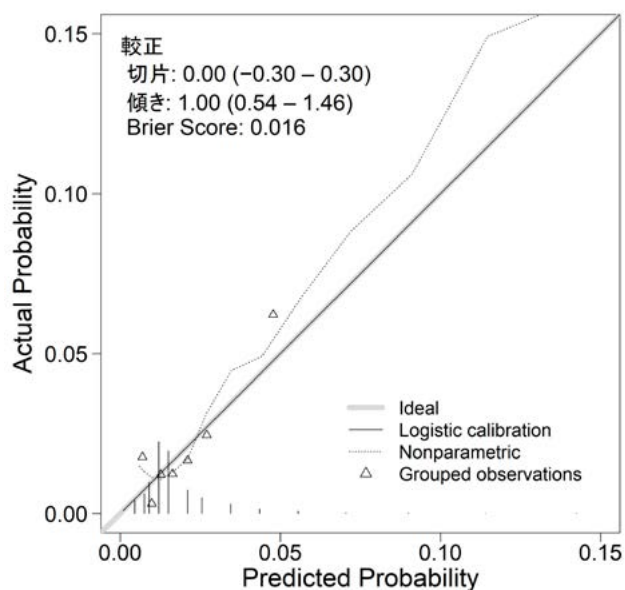


図4 検証用データにおける較正プロット

表1 質問票の内容

類型名	No	質問文	回答
健康状態	Q1	あなたの現在の健康状態はいかがですか	①よい ②まあよい ③ふつう ④あまりよくない ⑤よくない
心の健康状態	Q2	毎日の生活に満足していますか	①満足 ②やや満足 ③やや不満 ④不満
食習慣	Q3	1日3食きちんと食べていますか	①はい ②いいえ
口腔機能	Q4	半年前に比べて固いもの(*)が食べにくくなりましたか *さきいか、たくあんなど	①はい ②いいえ
口腔機能	Q5	お茶や汁物等でむせることがありますか	①はい ②いいえ
体重変化	Q6	6カ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか	①はい ②いいえ
	Q7	以前に比べて歩く速度が遅くなってきたと思いますか	①はい ②いいえ
運動・転倒	Q8	この1年間に転んだことがありますか	①はい ②いいえ
	Q9	ウォーキング等の運動を週に1回以上していますか	①はい ②いいえ
認知機能	Q10	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあると 言われていますか	①はい ②いいえ
	Q11	今日が何月何日かわからない時がありますか	①はい ②いいえ
喫煙	Q12	あなたはたばこを吸いますか	①吸っている ②吸っていない ③やめた
社会参加	Q13	週に1回以上は外出していますか	①はい ②いいえ
	Q14	ふだんから家族や友人と付き合いがありますか	①はい ②いいえ
ソーシャルサポート	Q15	体調が悪いときに、身近に相談できる人がいますか	①はい ②いいえ

表2 開発用データと検証用データの特徴

因子	開発用データ (n=10,246)	検証用データ (n=2,636)	標準化差	P値
年齢			0.016	0.764
75-79歳	4842 (47.3)	1266 (48.0)		
80-89歳	4823 (47.1)	1226 (46.5)		
90歳以上	581 (5.7)	144 (5.5)		
性別:男性	4200 (41.0)	1065 (40.4)	0.012	0.594
BMI <18.5	770 (7.5)	188 (7.1)	0.015	0.532
血清アルブミン値 <3.5 g/dl	96 (0.9)	26 (1.0)	0.005	0.822
高血圧	7657 (74.7)	1995 (75.7)	0.022	0.326
糖尿病	3417 (33.3)	865 (32.8)	0.011	0.610
脂質異常症	6501 (63.4)	1711 (64.9)	0.030	0.166
高尿酸血症	1323 (12.9)	334 (12.7)	0.007	0.769
肝機能異常	1201 (11.7)	299 (11.3)	0.012	0.610
慢性腎臓病(CKD)	1703 (16.6)	431 (16.4)	0.007	0.769
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	1078 (10.5)	301 (11.4)	0.029	0.191
肺炎	1377 (13.4)	349 (13.2)	0.006	0.822
心血管疾患	5871 (57.3)	1525 (57.9)	0.011	0.612
筋骨格筋系疾患	8104 (79.1)	2110 (80.0)	0.024	0.293
癌	1332 (13.0)	320 (12.1)	0.026	0.253
認知症	578 (5.6)	139 (5.3)	0.016	0.505
うつ病	563 (5.5)	130 (4.9)	0.025	0.266
統合失調症	119 (1.2)	25 (0.9)	0.021	0.406
高齢者の質問票				
Q1:④あまりよくない ⑤よくない	836 (8.2)	233 (8.9)	0.025	0.251
Q2:③やや不満 ④不満	686 (6.7)	194 (7.4)	0.026	0.225
Q3:①はい	9846 (96.1)	2530 (96.0)	0.006	0.779
Q4:①はい	2700 (26.4)	764 (29.0)	0.059	0.007
Q5:①はい	2088 (20.4)	549 (20.8)	0.011	0.607
Q6:①はい	1202 (11.7)	317 (12.0)	0.009	0.685
Q7:①はい	5475 (53.4)	1445 (54.8)	0.028	0.212
Q8:①はい	1855 (18.1)	499 (18.9)	0.021	0.337
Q9:①はい	6454 (63.0)	1617 (61.3)	0.034	0.119
Q10:①はい	1487 (14.5)	382 (14.5)	0.001	1.000
Q11:①はい	2271 (22.2)	547 (20.8)	0.034	0.119
Q12:①はい	369 (3.6)	102 (3.9)	0.014	0.522
Q13:①はい	8642 (84.3)	2205 (83.6)	0.019	0.385
Q14:①はい	9820 (95.8)	2504 (95.0)	0.041	0.060
Q15:①はい	9864 (96.3)	2524 (95.8)	0.027	0.211
アウトカム				
体重減少率 ≥10%/年	176 (1.7)	44 (1.7)	0.004	0.933

表3 開発用データにおける単変量解析の結果

因子	crude OR (95%信頼区間)	P値
年齢 ≥90歳以上	3.111 (2.045-4.732)	<0.001
性別:男性	1.498 (1.088-2.062)	0.013
BMI <18.5	1.149 (0.673-1.962)	0.609
血清アルブミン値 <3.5 g/dl	7.83 (4.101-14.951)	<0.001
高血圧	1.474 (1.008-2.156)	0.046
糖尿病	0.982 (0.715-1.349)	0.911
脂質異常症	0.914 (0.673-1.241)	0.562
高尿酸血症	1.066 (0.690-1.647)	0.773
肝機能異常	1.626 (1.099-2.406)	0.015
慢性腎臓病(CKD)	1.964 (1.407-2.741)	<0.001
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	1.917 (1.301-2.827)	0.001
肺炎	1.498 (1.022-2.195)	0.038
心血管疾患	1.449 (1.059-1.983)	0.021
筋骨格筋系疾患	2.208 (1.369-3.562)	0.001
癌	1.217 (0.804-1.840)	0.352
認知症	2.713 (1.749-4.208)	<0.001
うつ病	2.933 (1.906-4.514)	<0.001
統合失調症	3.684 (1.692-8.021)	0.001
高齢者の質問票		
Q1:④あまりよくない ⑤よくない	1.534 (0.968-2.432)	0.069
Q2:③やや不満 ④不満	1.110 (0.627-1.963)	0.721
Q3:①はい	1.154 (0.508-2.623)	0.733
Q4:①はい	1.311 (0.953-1.805)	0.098
Q5:①はい	1.391 (0.991-1.952)	0.057
Q6:①はい	1.496 (0.999-2.241)	0.050
Q7:①はい	1.939 (1.406-2.674)	<0.001
Q8:①はい	1.338 (0.936-1.911)	0.109
Q9:①はい	0.624 (0.463-0.840)	0.002
Q10:①はい	1.420 (0.973-2.074)	0.069
Q11:①はい	1.568 (1.135-2.167)	0.006
Q12:①はい	0.618 (0.228-1.676)	0.345
Q13:①はい	0.744 (0.512-1.082)	0.120
Q14:①はい	1.048 (0.489-2.247)	0.904
Q15:①はい	1.677 (0.620-4.539)	0.309

太字:P値<0.100

表4 開発用データにおける多変量解析の結果とSAGAスコア

因子	adjusted OR (95%信頼区間)	P値	回帰係数	スコア
年齢 ≥90歳以上	1.923 (1.221-3.030)	0.005	0.654	2
性別:男性	1.365 (0.982-1.897)	0.065	0.311	1
血清アルブミン値 <3.5 g/dl	4.504 (2.259-8.979)	<0.001	1.505	5
慢性腎臓病(CKD)	1.579 (1.116-2.234)	0.010	0.457	1
慢性閉塞性肺疾患(COPD)	1.664 (1.115-2.481)	0.012	0.509	2
筋骨格筋系疾患	1.631 (0.999-2.662)	0.050	0.489	2
認知症	1.613 (1.004-2.592)	0.048	0.478	2
うつ病	2.333 (1.492-3.647)	<0.001	0.847	3
高齢者の質問票 Q7:①はい	1.547 (1.113-2.150)	0.009	0.436	1

原著

佐賀県医療センター好生館における
がんゲノム医療の5年を顧みて

Five-year experience of cancer genomic medicine at Saga-ken Medical Centre Koseikan.

総合臨床研究所 疾患ゲノム研究部¹⁾、臨床腫瘍科(腫瘍内科)²⁾、検査部³⁾安波 道郎^{1,2)}、坂井 真一³⁾、柏田 知美^{1,2)}

わが国の医療施策である「がんゲノム医療」のひとつの実施形態として、固形がんに対するがん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査、以下、CGP検査）が2019年6月1日に保険適用となって5年半あまりが経過し、2025年1月には好生館でのCGP検査実施件数は通算して146例に達した。当初は手術や生検で採取した病理組織検体が検査対象であったが、2年後には末梢血検体を用い、がん細胞から血中に放出されたDNAを捉える検査方法も承認された。また新規治療薬の登場により検査の結果にもとづく治療選択肢が拡大して、CGP検査の臨床的有用性は次第に高くなっている。しかし、検査の実施時期や実施回数についての制約は緩和が望まれるにもかかわらず変わらないため、医療者側がどのタイミングでどの検査方法を選択するか、判断に苦しむ場面に遭遇することがある。本稿ではCGP検査の導入過程を振り返るとともに今後の展望について概説する。

キーワード：がんゲノム医療、がん遺伝子パネル検査（がんゲノムプロファイリング検査）、分子標的治療

Key words: Cancer genomic medicine, Cancer gene panel (Comprehensive cancer genome profiling) test, Molecular targeted therapy

がんゲノム医療の背景（1）：

「癌のホールマーク」と分子標的治療

20世紀の末、多くのがん遺伝子の発見や、細胞周期の理解、細胞増殖因子や細胞内シグナル伝達系の同定を経て、悪性腫瘍の細胞生物学的な理解が進み、D. HanahanとR. Weinbergは、がん細胞の生存戦略を概説した「癌のホールマーク」という題名の総説をCell誌に発表した¹⁾。そこでは、がん細胞が持つ正常細胞とは異なる「際立つ特徴（ホールマーク）」として、細胞増殖シグナルの自己充足、増殖抑制シグナルへの不応性、組織浸潤・遠隔転移、無限増殖能、持続性の血管新生、アポトーシスからの回避の6つが取り上げられた。その後、彼らはその続編として、細胞エネルギー代謝の異常、免疫監視からの逃避、ゲノム不安定性、腫瘍に起因する炎症、表現型可塑性の弛緩、遺伝子変異をともしなわれないエピゲノムのリプログラミング、マイクロバイオームの多様性、細胞老化という8項目を癌のホールマークに付け加えている^{2,3)}。

これら癌のホールマークは正常な細胞が臨床的な「癌」となる過程で、通常数年以上の時間をかけて段階的に獲得してゆくものであって、それはそれぞれの性質を決定づけるいくつかの遺伝子のうちのどれかに変異が生じることに起因している。このような癌化に関連する遺伝子は主なものだけでも数百は存在するが、個々の遺伝子に注目するな

らば、TP53遺伝子やKRAS遺伝子のように、多くの癌で変異を生じている遺伝子もあれば、のちに述べるFGFR2遺伝子のような遺伝子では、限られた種類の癌の一部の患者にのみ変異が見られるものもある。その結果、同じ臓器の癌であってもそれぞれの患者で、どの遺伝子にどのような変異が生じているかは異なっており、その違いによってそれぞれの癌は異なった性質（その中には、組織浸潤が急速に進行するかどうかや、特定の薬剤への感受性の高低など、診療上重要なものを含んでいる）を示す。たとえば、上皮細胞増殖因子（EGF）の受容体EGFRをコードする遺伝子（EGFR）の場合、正常な状況では細胞外に存在するEGFが受容体分子に結合した結果、細胞内ドメインのプロテインキナーゼが活性化して、細胞が増殖する方向へ導くのであるが、ある種の変異を生じると、細胞外にEGFが存在しない状況においてもプロテインキナーゼが恒常的に活性化した状態となり、その結果、細胞は増殖に関してEGF非依存性、つまり増殖シグナル自己充足の状態となる⁴⁾。実際、このプロテインキナーゼの酵素活性を抑制する化合物は、癌の分子標的薬としてすでに何種類も開発され、非小細胞性肺癌の治療に使用されている⁵⁾。しかし、EGFR遺伝子変異がない癌では効果が期待できないことや、EGFR遺伝子の変異の型によっては、特定の薬剤への耐性を示すことがあるため、薬剤の使用前に効果が期待できることを確認する検査が不可欠とされている。このような薬剤の使用に先立って、その効果の有無を予測するために実施すべき（免疫組織学的検査や遺伝子検査などの）分子レベルの診断を「コンパニオン診断companion diagnostics」と呼ぶが⁶⁾、分子標的薬の開発が進むにつれて、適切な治療選択のために実施すべきコンパニオン診断

Department of Medical Genomics, Medical Research Institute¹⁾Department of Oncology²⁾Clinical Laboratory³⁾Michio Yasunami^{1,2)}, Shin-ichi Sakai³⁾, and Tomomi Kashiwada^{1,2)}

の項目は年々増加している。

がんゲノム医療の背景（２）：

ヒトゲノムの解明と解析技術の進歩

生命を形作るすべての遺伝的情報はゲノムDNAの中に4種類の塩基の並び順（塩基配列）として保持されている。遺伝子クローニングやDNAの塩基配列を明らかにする実験手法が確立した1980年代以降の生命科学の主要課題のひとつは、ヒトを含む様々な生物種のゲノムの塩基配列を解明することであった。国際共同研究「ヒトゲノム計画 Human Genome Project」の13年間の成果として2003年4月に（同じ配列が高度に繰り返しているために当時は技術的に解読できないとされていた僅かな部分を除いて）ヒトゲノム全塩基配列解読の完了が宣言された⁷⁾。両親からひと組ずつ継承して、ふた組を保有しているゲノムのうちのひと組のゲノムを「ハプロイド」のゲノムというが、ヒトのハプロイドゲノムは概ね30億塩基対から形成されており、その中にタンパク質をコードする遺伝子が（諸説あって）20,000から23,000個ほど存在するとされている。2000年代に入り、レーザー光技術や高度に集積した微小空間で酵素反応させる器材の加工技術とその酵素反応の検出方法が開発されて、多種多様に混在する多数のDNA断片のそれぞれの塩基配列を時並行で読み取る「次世代シーケンシング（next generation sequencing, NGS）技術」が飛躍的に高速化、低コスト化したことにより、個人の全ゲノムを解析することが現実のものとなった⁸⁾。また、高度に集積化した核酸合成技術を応用してゲノムDNAの溶液中から調べたい領域のみを選び取ることも可能となり、多数の検体を数日から数週間という比較的短い時間のうちに取り扱えるようになった⁹⁾。このような技術革新によって、個人のゲノム情報を医療の現場で取り扱う機運が芽吹き、さらに2015年の米国B. Obama大統領の一般教書演説での「The Precision Medicine Initiative」の発表で一層の高まりを見せた¹⁰⁾。日本においてもこれに呼応して同年、内閣府「健康・医療戦略推進本部」に「ゲノム医療実現推進協議会」が設置されて、ゲノム医療の社会実装へ向けた検討が開始された¹¹⁾。

親世代から継承した父方、母方のゲノムは受精の段階でその個体のゲノムとなり、その後は細胞分裂のたびにコピーが複製されていく。そして卵や精細胞へと分化する細胞（生殖系列細胞 germ line cells）では、性腺で減数分裂を経て配偶子（卵、精子）が形成され、親世代から受け取ったゲノムの半分の量であるハプロイド分のゲノムが子の世代へと伝達される。一方、生殖系列細胞に対し、それ以外の身体を構成する細胞を体細胞 somatic cellsと総称する。生殖系列細胞に新たに遺伝子の変異（生殖系列変異 germ line mutationと呼ぶ）を生じると、それは世代を越

えて1/2の確率で継承され、継承した個体ではその生殖系列細胞および体細胞のすべてが保有することになるが、体細胞に新たに生じた変異（体細胞変異 somatic mutationと呼ぶ）は変異を生じた細胞が分裂して増えてきた体細胞の一群のみにその変異が見られることになる。前節に述べたように、癌の発症に至る過程で、癌の元となる細胞には複数の遺伝子変異が蓄積していると考えられ、その結果、癌組織にはその人の正常組織には見られない複数の遺伝子変異が存在することになる。2000年代後半には、先に述べたNGS技術を用いて様々な種類の癌組織に見られる遺伝子変異を一括して明らかにする大規模な研究が米国を中心に開始され、その成果はThe Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースとして一般公開されている^{12,13,14,15)}。このような研究で集積された癌と遺伝子に関する情報は、2010年代には個々の癌患者の治療に際してその人の癌組織のゲノムをNGS技術で分析する「クリニカルシーケンシング clinical sequencing」によって治療選択を行うという「個別化医療 personalized medicine」に活用できるまでになった^{16,17,18)}。このクリニカルシーケンシングの目的は癌に関連する複数の遺伝子の変異を一括して明らかにして、その患者の癌におけるゲノムの様相を知ることであるので、「がんゲノムプロファイリング検査 (comprehensive) cancer genome profiling test」とも呼ばれ、また癌に関連する遺伝子のセットを一括して検査するパネル検査であるので「がん遺伝子パネル検査 cancer gene panel test」という呼称もある。現在では、がんゲノムプロファイリング検査はがん遺伝子パネル検査と同義であり、「がん遺伝子パネル検査 (がんゲノムプロファイリング検査)」と表記され、どちらの略語でもある「CGP検査」という略称が用いられる。当時、米国のメモリアルスローンケタリングがんセンターMemorial Sloan Kettering Cancer Centerで開発されたMSK-IMPACTをはじめとして¹⁹⁾、いくつかのCGP検査が開発され、わが国でも自由診療としてはあるが、このような検査を受けることができる状況にあった。中でも先導的だった岡山大学、京都大学、千葉大学、北海道大学は2015年にキアゲン社とともに「クリニカルバイオバンク研究会（現・クリニカルバイオバンク学会）」を立ち上げ、クリニカルシーケンシングの基本となる腫瘍組織検体の採取・保存・管理に関する情報共有を図った²⁰⁾。のちに日本病理学会が診療としてのゲノム解析に適するホルマリン固定パラフィン包埋 Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) 組織検体の標準的な作製・取扱い法²¹⁾を公開する以前は、新鮮凍結検体の採取と保存の必要性も議論されていたので、我々も2016年7月に札幌で開催された「第2回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウム」に出席して、検体採取・保存・管理法を学び、施設内バイオバンクの準備を進めた。

日本のがんゲノム医療（１）：

CGP検査の開発から保険償還まで

わが国においても、癌の標準治療の選択肢の中に様々な分子標的治療が取り込まれることを目指して独自にCGP検査の開発が始まった。国立がん研究センター中央病院では臨床研究「TOP-GEAR（Trial of Onco-Panel for Gene-profiling to Estimate both Adverse events and Response by cancer treatment）プロジェクト第一期」を2013年より開始し、CGP検査として独自に設計した「NCCオンコパネル（OncoGuide® NCCオンコパネルシステム、以下NOP）」の結果が個々の患者の治療選択に有用であるかを検討した。さらに2016年からのTOP-GEAR第二期では、検査としての国際的な品質基準を満たすように遺伝子検査室を整備して検証を続けた²²⁾。このTOP-GEARプロジェクトでの検証を経て、2018年4月1日からは保険給付対象候補について行う先進医療という枠組の評価療養制度に取り上げられ、臨床的有用性を検証することとなった。この先進医療課題を全国規模で実施するため、2017年12月に厚生労働省から県を通じて「がん診療連携拠点病院」あてに実施施設募集への応募案内があり、好生館からも当時の事務副部長、小野 潔氏に12月27日に厚生労働省で開催された説明会へ出席してもらい、翌年1月の応募期限までに手続きを完了した。CGP検査の目的は検査の所見である種々の遺伝子変異の医学生物学的な解釈とそれに基づいた治療選択肢の提案までであり、複数の診療科や病理部門の医師、薬剤師などで構成するがん治療の専門家会議（エキスパートパネル）で結果を審議すべきとされたため、エキスパートパネルがすぐに整備できる全国11施設の「がんゲノム医療中核拠点病院」が指定され、その他の施設は、エキスパートパネルでの審議を中核拠点病院に依頼することで、自施設ではエキスパートパネルの整備を要しない「がんゲノム医療連携病院」として指定され、全国規模での実施拡大が図られた。好生館は2018年3月27日付で、がんゲノム医療中核拠点病院である九州大学病院に連携するがんゲノム医療連携病院の指定を受けるに至った。

先進医療の実施体制構築のため、同年5月末に「九州大学病院・がんゲノム医療連携病院とのキックオフミーティング」が開催され、その後、この九州大学病院とその連携病院の会議は「西日本がんゲノム医療推進協議会」と名称変更して、1年余りをかけてエキスパートパネルの遠隔会議の構築等の作業が進められた。一方、治癒切除不能または再発の病変を有する原発不明癌、または標準治療がない、標準治療が終了している、もしくは終了が見込まれる固形癌患者を対象とする先進医療「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査」は先進医療の予定症例数が充足してほぼ半年で予定よりも早く終了したため、好生館を含む多くのがんゲノム医療連携病院は参加できなかった

が、この実施体制はのちの保険診療でのがんゲノム医療の実施体制へとそのまま継承された。

先進医療での評価をうけて、NOPは2018年12月25日にわが国初のCGP検査として薬事承認された。また、前年に米国でFDA承認を受け、3月に中外製薬が製造販売の申請をしていたCGP検査「ファウンデーション・ワンCDx（FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル、以下F1CDx）」も国内臨床試験が進められており、その2日後（2018年12月27日）には薬事承認に至って、いよいよわが国でもCGP検査の保険診療での実施が実現する時が近づいた。検査法の整備が進む一方で、2017年に厚生労働省が4回開催した「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」において、「世界最先端のがんゲノム医療をいち早く国民に届けるだけでなく、わが国の利点を生かした革新的治療法の開発や日本人集団での知見の集積によるアジア諸国への貢献等、世界をリードすることを目指したチャレンジングな仕組みを構築すべきであること、また、構築する基盤は国民共有の財産であることがとりまとめられ、がんゲノム医療を提供する医療機関やがんゲノム医療情報の集約・保管・利活用推進機関等の機能や役割について方向性」が示され²³⁾、これを実現するがんゲノム医療ネットワークの中心として、国立がん研究センター内に「がんゲノム情報管理センター（C-CAT）」が設置され、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースである「がんゲノム情報レポジトリ」が構築されることとなった（図1）²⁴⁾。そして2019年6月1日にNOPとF1CDxの2つのCGP検査が保険適用となるにあたって、患者の基本情報、癌の病理学的分類、簡単な家族歴や生活歴、検査前までの薬物療法の情報をC-CATへ送信し、検査結果とともにがんゲノム情報レポジトリへ登録することが保険診療の条件とされた。

日本のがんゲノム医療（２）：

CGP検査の保険償還から現在まで

CGP検査が保険適応となったのちに、中核拠点病院に集中するエキスパートパネル開催の業務負担を軽減するために、がんゲノム医療連携病院のなかで自施設でもエキスパートパネルを開催できる人的資源を備えている34施設（近隣県では九州がんセンター、長崎大学、久留米大学）が2019年9月に「がんゲノム医療拠点病院」として指定された。好生館ではこの時期に腫瘍内科に医師が不在となり、初年度はCGP検査が実施されることはなかった。それまで数年来にわたって準備してきたCGP検査実施体制が活かされるのは2020年4月に筆者の柏田が好生館へ赴任したのちとなった。

NOPとF1CDxの2つから始まった保険適応のCGP検査は、その後、検査に適した組織検体が存在しない場合に

末梢血中の細胞外DNAを抽出してその中に存在するがん細胞由来のDNA（循環腫瘍由来DNA circulating tumor DNA, ctDNA）の変化を捉える（別名「リキッドバイオプシー-liquid biopsy」と呼ばれる）検査である「ファウンデーション・ワン・リキッドCDx（FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル）」と「ガーダント360CDx（Guardant360® CDx がん遺伝子パネル）」、染色体転座による融合遺伝子を効率よく検出できるように組織のRNAについても併せて検査対象とする「ジェンマインTOP（GenMineTOP がんゲノムプロファイリングシステム）」が加わって、現在では5つの検査の中から選択できる（表1）。これらは検査対象遺伝子の数が異なり、また生殖系列変異を同定する目的で末梢血有核細胞由来DNAの分析も同時に行うか否かも違っているので、症例毎に検査法を選択する必要がある。また、各検査法で確実な結果を得るのに要求される検体の質と量にも違いがあり、検体不良に起因する検査不成立を避けるにはどの検査法がより適切であるかを判断するには、ある程度の経験知を要する。

C-CATのがんゲノム情報レポジトリに登録された症例数はリキッドバイオプシー導入前の毎月1,000例程度までから導入後の1,500から2,000例程度と月当たりの症例数が増加傾向にあり、2019年6月1日の保険適応開始から2025年1月31日まで累計して95,852例に達している（図2 A）。この登録に基づいて、どのCGP検査法を用いて、どのような癌種を対象としてCGP検査が実施されているか（図2 B,C,D）、またどのような遺伝子変異が捉えられているかが定期的に集計されている（図3）²⁵⁾。

好生館のがんゲノム医療

好生館では2020年4月に第一例目の検査を実施して以来、2025年1月末までに146例に実施した（表2）。検査件数は全国の実施状況と同様に年度ごとに増加しており、リキッドバイオプシーが占める割合も15.8%と全国集計の17.1%とほぼ同じである。検査対象癌種は、結腸直腸癌、膵癌、胆道癌、胃癌、肺癌、乳癌、原発不明癌の上位7癌種で8割を占め、依頼元診療科は臨床腫瘍科（腫瘍内科）、肝胆膵内科、肝胆膵外科、呼吸器内科の上位4診療科で84%を占めていた（図4）。ここまでの主な事柄を年代表として図5に示す。

好生館で経験した主な検査所見

（1）TMB high

CGP検査の結果、エキスパートパネルにおいて推奨治療が提案された所見の中で最も多かったのは、検査対象のゲノム領域のうちタンパク質をコードする部分でアミノ酸配列に変化を生じる遺伝子変異がどのくらい集積しているかを数値化した腫瘍遺伝子変異量（Tumor Mutation

Burden; TMB）がゲノムの1Mb（百万塩基）あたり10ヶ所以上の高値を示す「TMB high」という所見で、被検者の9.5%にあたる14例（内訳は、結腸直腸癌3例、乳癌3例、肺癌2例、胆道癌2例、胃癌、卵巣癌、脳腫瘍、原発不明癌各1例）で検出され、免疫チェックポイント阻害薬の使用が推奨される結果であった。このTMB highの所見から免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能であることは、F1CDxの薬事承認にあたって、この検査のコンパニオン診断機能として認められたものであり、他のCGP検査の審査においては承認項目には含まれていなかったが、現在はこの検査法であっても、エキスパートパネルにおいて症例毎に評価した結果として免疫チェックポイント阻害薬使用が推奨されれば、保険診療として同薬の使用が可能となっている。

（2）*ERBB2*遺伝子増幅

ヒトEGF受容体2型（HER2）タンパク質をコードする*ERBB2*遺伝子の変化は好生館症例の16例に検出され、そのうち遺伝子増幅等によるコピー数増加は10例に見られた。抗HER2抗体薬であるトラスツズマブ、ペルツズマブの使用にあたっては、免疫組織化学染色でHER2タンパク質の高発現をとらえるか、蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）法で*ERBB2*遺伝子増幅の存在を確認することが必要であったが、CGP検査でのコピー数増加が確認できれば、乳癌、胃癌、結腸直腸癌、唾液腺癌での使用は認められる。好生館の症例では結腸直腸癌の2例、胃癌の2例、乳癌の1例でコピー数増加が検出された。

（3）*ROS1*遺伝子・*ALK*遺伝子再構成

肺腺癌のドライバー変異として発見された*ROS1*遺伝子再構成、*ALK*遺伝子再構成もCGP検査で捉えられる^{26,27)}。C-CATがんゲノム情報レポジトリには、それぞれ240例、322例が登録されており、頻度の高い癌種は、*ROS1*遺伝子再構成が肺癌69例、乳癌27例、結腸直腸癌21例、膵癌16例、前立腺癌15例、*ALK*遺伝子再構成は肺癌127例、結腸直腸癌50例、胆道癌・軟部組織腫瘍・前立腺癌それぞれ15例の順である。好生館症例では、*ROS1*遺伝子再構成（*ROS1*イントロン16からエキソン26にかけての逆位+*ROS1* V636I変異）が乳癌で1例、*ALK*遺伝子再構成（*EML4-ALK*遺伝子融合変異+*ALK* L1196M変異）は肺癌で1例に検出されており、それぞれの分子標的薬の使用が推奨されている。

（4）*FGFR*融合遺伝子

稀な変異ではあるが、線維芽細胞増殖因子（FGF）受容体をコードする遺伝子の一つである*FGFR2*が染色体転座によってほかの遺伝子との融合遺伝子となることで、*FGFR2*タンパク質のC末端側にある機能調節領域が別のタ

ンパク質に置き換わって恒常的に活性化することが知られている²⁸⁾。C-CATがんゲノム情報レポジトリに保険適応開始から2025年2月15日までに登録された胆道癌8,179症例のうち、*FGFR2*の融合変異は146症例、また*FGFR2*と融合する遺伝子の中で最も多い*BICC1*との融合であっても、わずか26例に見られるのみである。好生館のCGP検査においても、胆道癌の1症例に*FGFR2*と*BICC1*の融合が検出され、FGF阻害薬であるペミガチニブの使用が推奨された。*FGFR2-BICC1*融合遺伝子はC-CATがんゲノム情報レポジトリの全癌種では32例にのみ検出されていて、稀ではあるものの胆道癌に特徴的な変異である²⁹⁾。

(5) *NTRK*融合遺伝子

神経成長因子NGF関連因子の受容体群をコードする*NTRK1*、*NTRK2*および*NTRK3*遺伝子の活性化融合変異に対して有効なエヌトレクチニブは、2019年6月の国内製造承認から半年後にF1CDxでの変異検出を条件として保険適用となった³⁰⁾。他の多くの薬剤が特定の癌種での使用に制限されていることに比して、この薬剤は癌種を問わず、また成人にも小児にも使用可能な癌種横断的な薬剤であり、厚生労働省の先駆け審査指定制度により、米国での承認（2019年8月15日）から比較的短期間のうちに国内承認に至っている。C-CATがんゲノム情報レポジトリには、*NTRK1*、*NTRK2*および*NTRK3*の融合変異はそれぞれ、145例（うち、結腸直腸癌19例、軟部組織腫瘍18例、前立腺癌16例、甲状腺癌16例、乳癌15例、他）、63例（前立腺癌9例、乳癌8例、脳腫瘍8例、食道・胃癌7例、他）、123例（頭頸部癌37例、軟部組織腫瘍14例、乳癌12例、結腸直腸癌11例、膀胱癌8例、他）が登録されている。好生館症例では結腸癌1例に*NTRK1*遺伝子のイントロン7と同じ染色体上の約10Mb（1千万塩基）離れた既知の遺伝子が近くに見当たらないゲノム領域との融合が検出され、エキスパートパネルではエヌトレクチニブの効果を保証する根拠には乏しいが、同薬の使用は可能と判定された。

(6) 乳癌の新しい薬物療法

CGP検査は開始されたのちに保険適応となったものに、ホルモン療法後に増悪したホルモン受容体（ER/PgR）陽性かつHER2陰性の乳癌に対するカピバセルチブ・フルベストラント併用療法（2024年3月26日承認）がある³¹⁾。これに該当するCGP検査の所見は*PIK3CA*、*AKT1*または*PTEN*遺伝子の変化であり、合わせると該当する乳癌の2-3割に検出されることが期待されている。好生館でCGP検査を実施した乳癌10例のうち2024年4月以降に検査を実施した5例の中で、カピバセルチブ・フルベストラント併用療法の推奨となった症例は*PIK3CA*遺伝子変異（E542K）1例、*AKT1*遺伝子変異（E71K）1例の併せて2例であり、乳癌の診療においてCGP検査の有用性が高まったことが実

感された。

CGP検査における問題点

(1) 検査実施時期の制限

CGP検査は治療選択に際して極めて重要な情報を与えるものであるにもかかわらず、保険診療で実施する条件として、標準治療が確立している癌種については標準治療終了後もしくは終了見込みであることが必要とされていることから、有効な分子標的薬があったにもかかわらず標準治療の実施中にはそのことがわからず、CGP検査結果が得られた時には全身状態や肝機能・腎機能などの主要臓器機能が悪化したことで適切な薬剤の使用に至らなかった患者も相当数あったのではないかと推し量られる³²⁾。日本より先行してCGP検査が普及している米国においては、Stage III以上の固形癌に対しての検査は治療ラインの制限なく実施できる。わが国においても、2020年6月に国立がん研究センター中央病院および関連医療機関で、治療切除不能もしくは術後再発の固形癌に対しての初回薬物療法にあたってCGP検査を実施することで分子標的治療の導入率を増加させ、ひいては生存期間延長が期待できるだろうという考えから、6種の癌を対象とした先進医療「固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイリング検査の実現性と治療選択への有用性を評価する前向き研究（UPFRONT試験）」が開始された。この臨床試験では症例数200例を目標に2022年3月までの1年10カ月で201名を登録し、192例にCGP検査（NOP）を実施して24か月の期間追跡し、2024年3月には追跡期間が終了している。一方、京都大学医学部附属病院とその関連5医療機関も、翌年「化学療法未施行の切除不能進行・再発固形癌に対するマルチプレックス遺伝子パネル検査の有用性に関する臨床研究（FIRST-DX試験）」が先進医療に採択され、2023年1月までに183例を登録して、172例にCGP検査（F1CDx）を実施している。これらの研究結果の概要は最近の学会で報告されているが、最終的な解析結果の公表が待たれるところである^{33,34)}。

(2) 検査実施回数の制限

CGP検査の実施回数が保険診療では一つの癌について1回に限って可能であることも、制限緩和が望まれる。術後数年間にわたって標準治療を行ったのちに治療に抵抗性となった場合に、数年経過後の手術時病理標本を用いるか、それともその時点で治療薬が効かない癌細胞の性質を捉えることを期待してリキッドバイオプシーによるCGP検査とすべきかの判断に苦しむ状況に遭遇することがある。また、リキッドバイオプシーではctDNAが微量であることが多く、仮に癌組織検体を用いていれば捉えていたかも知れない遺伝子変異が検出限界に届かず見逃される危険がある。複数回の実施が許容されれば、検査結果に疑問が生じ

た際に別の検査方法で再検することで、それぞれの欠点を補って、より確実な結果が得られることが期待される。

(3) 低い治療到達性への対応

前節で説明したように、ホルモン陽性HER2陰性乳癌においては治療到達性（検査の結果に基づいた治療がそれぞれの患者に届くこと）が最近幾分の改善が見られたが、それ以外の癌種ではいまだに低いままに留まっている。薬剤開発の治験への参加機会も多くはない。難病患者救済のために2016年に創設された患者申出療養制度を利用すれば、一部の癌種に適応はあるが癌種の違いにより保険適応外となる薬剤であっても薬剤部分の医療費を自費で負担することを条件に、その他の医療を保険制度で実施することは不可能ではないが、あてはまる患者ごとに個々に申請しても承認される保証はなく、また承認に至るには相当に時間がかかると思定されるため現実的ではない³⁵⁾。しかしながら、ニーズが一定数あるので、この制度を利用して製薬企業の協力のもとに、特定の癌種の既承認薬を未承認の癌種に用いる臨床研究「遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（BELIEVE試験）」が国立がん研究センター中央病院を事務局として立案され、2019年10月1日からがんゲノム中核拠点病院で開始された³⁶⁾。エキスパートパネルで適格と判定された患者には事務手続きの自己負担はあるが薬剤の部分企業が提供されるため、治療につながる機会が増した。一部すでに予定症例数に達して終了した薬剤はあるが、現在も継続されている。また、2024年1月からは国立がん研究センター中央病院で「小児・AYA世代がん患者のドラッグアクセスの改善を目指す患者申出療養制度を利用した医師主導臨床研究（PARTNER試験）」が開始され、のちに北海道大学病院と九州大学病院が加わって治療到達の機会を増す努力は続いている³⁷⁾。

がんゲノム医療の将来の展望

(1) 造血管腫瘍への拡大

造血管腫瘍はその診断や造血幹細胞移植を早期に行うべきかの決定に遺伝子検査の結果が極めて重要であることが解っていたが、固形癌のようなパネル検査の体制は整っていなかった。造血管腫瘍のCGP検査である「ヘムサイト」が2024年9月に製造販売承認を受け、2025年2月28日付で保険適応となった。この検査の実施においても固形癌のCGP検査と同様に、C-CATへの登録とエキスパートパネルでの審議が保険診療の要件とされているが、固形癌とは異なり、病型診断や初回治療の選択を目的とする検査であるので、迅速な結果報告や結果の審議を要し、またそのため固形癌とは違った検査フローの構築が必要であり、現在その整備が進められている³⁸⁾。

(2) パネル検査から全ゲノム解析へ

2017年に懇談会を開いてC-CAT設立を提言した厚生労働省のがんゲノム医療推進コンソーシアムは、2018年以降も不定期に運営会議を開催して、これからのがんゲノム医療の在り方を議論した。その下部に組織された「がんに関する全ゲノム解析等の推進に関する部会」は、保険適応のゲノム検査の対象を数百遺伝子から全ゲノムを対象とする解析へと進めることで、癌に関連する既存の知識をこえていくべきという提言を、難病領域において同様に議論を重ねた「難病に関する全ゲノム解析等の推進に関する検討会」と共同で2019年12月に「全ゲノム解析等実行計画」という形で公表した³⁹⁾。議論は2021年3月以降「厚生科学審議会科学技術部会全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」へと引き継がれた⁴⁰⁾。さらに、2023年6月16日に、「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療推進法）」が議員立法として公布・施行となり、国、地方公共団体、医師等、研究者等にゲノム医療を推進する責務があることが遅ればせながら法律として規定された⁴¹⁾。

全ゲノム解析あるいはすべてのタンパク質をコードするエクソンを網羅的に解析する全エクソーム解析は、先進的な研究として癌の成り立ちに関する新しい知識をもたらすだけではなく、先進的なトランスレーショナル・メディシンとして、癌の治療切除後の残存微小病変（minimal residual diseases, MRD）を検出して臨床的な癌の再発を予測するバイオマーカーの検出系設計や、癌抗原特異的免疫療法である樹状細胞ワクチン療法・自家がんワクチン療法の抗原（ネオアンチゲン）の選定に活用される。国立がん研究センター東病院を中心に計画された、外科治療が行われる大腸がん患者さんに対し、リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan」では、並行するいくつかの研究の一つとして、米国Natera社が開発したSignateraによって大腸癌の手術前後で経時的にctDNAを分析するGALAXY試験が行われ、MRDの検出が癌の再発や無増悪生存期間と関連することが明らかにされている⁴²⁾。

(3) 新しい治療標的

TP53変異、KRAS変異は様々な癌で高頻度に報告されるが、一部のKRAS変異以外は、いまだに治療標的となっていない。KRAS変異は癌を駆動するドライバー変異であるが、KRASタンパク質の12番目のアミノ酸残基をグリシンからシステインに変化させるG12C変異という特定の変化についてはソトラシブが特異的に結合する阻害薬として、肺の非小細胞癌に対しての保険適応が取れている⁴³⁾。現在は変異の種類にかかわらずKRASタンパク質に結

合するpan-KRAS阻害薬や、種々の変異型KRASタンパク質を含む特定の変異型タンパク質を細胞内のタンパク質分解経路へ導いてその生物学的な機能を減弱させる方法などの開発が進められている^{44,45)}。一方、がん抑制遺伝子については、代表的な例として、遺伝子損傷の修復に関わる*BRCA1/BRCA2*遺伝子の変異に対して、別の機序で遺伝子損傷の修復に関わっている酵素、ポリADPリボース合成酵素 (PARP) の活性を薬剤で阻害することで変異を有する細胞だけが生存できなくなる「合成致死synthetic lethality」という現象を利用して、いくつかの癌種での維持療法が確立している⁴⁶⁾。このような考え方にに基づき、同様にがん抑制遺伝子として知られる*TP53*の変異についても合成致死をもたらす代謝経路を探索して、WEE1という細胞周期を促進するプロテインキナーゼが有望な治療標的の候補として注目されている⁴⁷⁾。

おわりに

がんゲノム医療は今日も急速に発展し続けている医療分野である。我々は、日々新しく生み出される成果を、より多くの患者へ適切なタイミングで届けられるように努力し続けねばならない。

参考文献・情報元

- 1) Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100(1):57-70 (2000).
- 2) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646-674 (2011).
- 3) Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* 12(1):31-46 (2022)
- 4) Yu X, Sharma KD, Takahashi T, et al. Ligand-independent Dimer Formation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Is a Step Separable from Ligand-induced EGFR Signaling. *Mol Biol Cell* 13(7):2547-2557 (2002).
- 5) Zhinan C, Hongwei C, Yaqi W, et al. The advance of the third-generation EGFR-TKI in the treatment of non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 51(1):16 (2024).
- 6) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. In Vitro Companion Diagnostic Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. (Issued on August 6, 2014)
URL <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-companion-diagnostic-devices>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 7) The Human Genome Project.
URL <https://www.genome.gov/human-genome-project>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 8) Margulies M, Egholm M, Altman WE, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature* 437(7057):376-380 (2005).
- 9) Choi M, Scholl UI, Ji W, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing *Proc Natl Acad Sci USA* 106(45):19096-19101 (2009).
- 10) The Precision Medicine Initiative.
URL <http://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 11) 健康・医療戦略推進本部 ゲノム医療実現推進協議会.
URL https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/genome/genome_jitsugen.html
(last accession on Feb 28, 2025)
- 12) Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, et al. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. *Cell* 173(2):291-304.e6 (2018).
- 13) Ding L, Bailey MH, Porta-Pardo E, et al. Perspective on Oncogenic Processes at the End of the Beginning of Cancer Genomics. *Cell* 173(2):305-320.e10 (2018).
- 14) Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas. *Cell* 173(2):321-337.e10 (2018).
- 15) The Cancer Genome Atlas Program (TCGA)
URL <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 16) Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 31(11):1023-1031 (2013).
- 17) Kou T, Kanai M, Matsumoto S, et al. The possibility of clinical sequencing in the management of cancer. *Jpn J Clin Oncol* 46(5):399-406 (2016).
- 18) Chakravarty D, Solit DB. Clinical cancer genomic profiling. *Nature Genet Rev* 22(8):483-501 (2021).
- 19) Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn* 17(3):251-264 (2015).
- 20) クリニカルバイオバンク学会 HP

URL <https://www.clinicalbiobank.org/>
(last accession on Feb 28, 2025)

- 21) 日本病理学会 ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程
URL https://pathology.or.jp/genome_med/pdf/text-book.pdf
(last accession on Feb 28, 2025)
- 22) Sunami K, Naito Y, Komine K, et al. Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. *Cancer Sci* 113:3995–4000 (2022).
- 23) がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書 (2017年6月27日)
URL <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shin-gikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000169236.pdf>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 24) がんゲノム情報管理センターについて > 設立の背景と役割
URL https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/about/070/index.html
(last accession on Feb 28, 2025)
- 25) 第12回がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議資料 (2025年2月28日)
URL https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/090/gangenomuiryoutyuukakukyotennbyou-inntourennrakukaigi.pdf
(last accession on Feb 28, 2025)
- 26) 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き 4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常 4-3. ROS1 (2024年4月改訂版) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
URL <https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/06/4-3-ROS1-1.pdf>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 27) 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き 4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常 4-2. ALK (2024年4月改訂版) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
URL <https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/06/4-2-ALK-1.pdf>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 28) Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 47(9):1003-1010 (2015).
- 29) Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 59(4):1427-1434 (2014).
- 30) Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene

fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1(2):e000023 (2016).

- 31) Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 388(22):2058-2070 (2023).
- 32) がん遺伝子パネル検査の実施に関する共同声明 (2023年12月15日) 全国がん患者団体連合会・日本医療政策機構・がん関連三学会 (日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会) 他
URL [https://www.efpia.jp/link/Joint_statement_for_cancer_gene_panel_test_2023.12.15\(final\).pdf](https://www.efpia.jp/link/Joint_statement_for_cancer_gene_panel_test_2023.12.15(final).pdf)
(last accession on Feb 28, 2025)
- 33) 水野孝昭 固形がん患者における初回治療時の包括的ゲノムプロファイル (CGP) 検査の実現性と治療選択への有用性を評価する多施設共同前向き研究 (NC-CH1908:UPFRONT 試験) 第22回日本臨床腫瘍学会学術集会 (JSMO2025) 会長企画シンポジウム6 「がん遺伝子パネル検査は1次治療開始前に実施するべきか?」
URL https://site2.convention.co.jp/jsmo2025/program/jsmo2025_program_Day3_0306.pdf
(last accession on Feb 28, 2025)
- 34) 蘆田玲子 初回治療前の包括的ゲノム解析による個別化治療: FIRST-Dx試験の1年間の追跡データ 第62回日本癌治療学会学術集会 領域横断シンポジウム1 「がんゲノム医療の現状と未来〜多遺伝子パネル検査の臨床導入のインパクト」
URL https://congress.jsco.or.jp/jsco2024/user_data/upload/File/jsco2024/program/JSCO2024_PROGRAM_1024_20241009.pdf
(last accession on Feb 28, 2025)
- 35) 厚生労働省 患者申出療養制度 医療従事者向けページ
URL <https://www.mhlw.go.jp/moushideryouyou/professional.html>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 36) 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養について 国立がん研究センター中央病院
URL <https://www.ncc.go.jp/jp/ccch/genome/90/index.html>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 37) 小児・AYA世代がん患者のドラッグアクセスの改善を目指す 国立がん研究センター プレスリリース
URL https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2024/0119/index.html
(last accession on Feb 28, 2025)
- 38) 2025年2月19日 中央社会保険医療協議会総会 第604回議事録

- URL https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_56722.html
(last accession on Feb 28, 2025)
- 39) 厚生労働省 全ゲノム解析等実行計画 (第1版)
URL <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000579016.pdf>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 40) 厚生科学審議会科学技術部会全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会
URL https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kou-sei_467561_00004.html
(last accession on Feb 28, 2025)
- 41) 良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律
URL <https://laws.e-gov.go.jp/law/505AC1000000057>
(last accession on Feb 28, 2025)
- 42) Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 30(11):3272–3283 (2024).
- 43) 星山弘敏 KRAS G12C変異陽性の非小細胞肺癌に対する世界初のRAS阻害薬ソトラシブ (ルマケラス®錠) の薬理学的特徴と臨床試験成績. *日本薬理学雑誌* 158 (5):391-398 (2023).
- 44) Kim D, Herdeis L, Rudolph D, et al. Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth. *Nature* 619(7968):160–166 (2023).
- 45) Senft D, Qi J, Ronai ZA. Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 18(2):69-88 (2018).
- 46) McLornan DP, List A, Mufti GJ. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer *N Engl J Med* 371(18):1725-1735 (2014).
- 47) Lheureux S, Cristea MC, Bruce JP, et al. Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 397(10271):281-292 (2021).

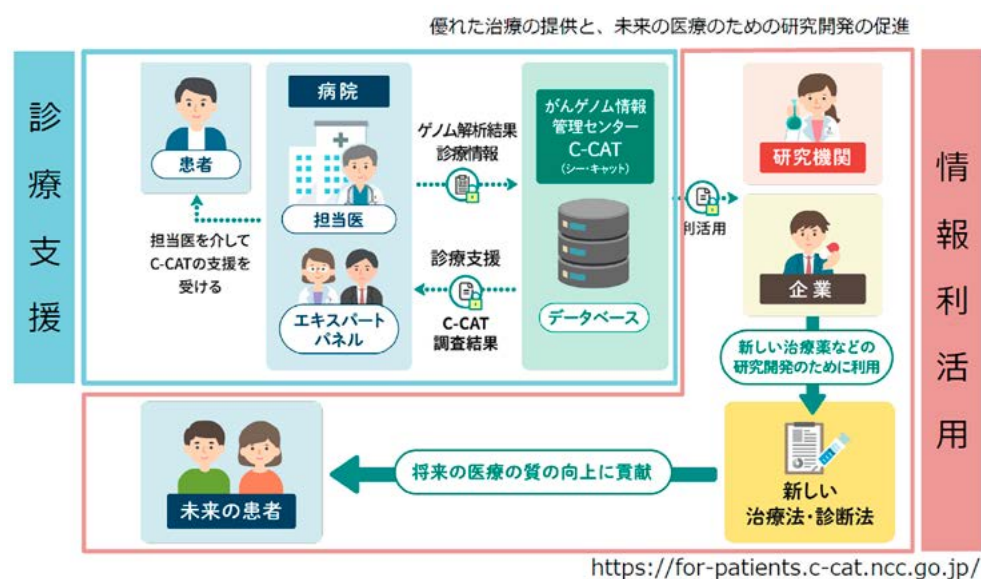


図1 がんゲノム情報管理センター(C-CAT)の役割

国立がん研究センターHP

「がんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査」より一部改変

URL <https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/>

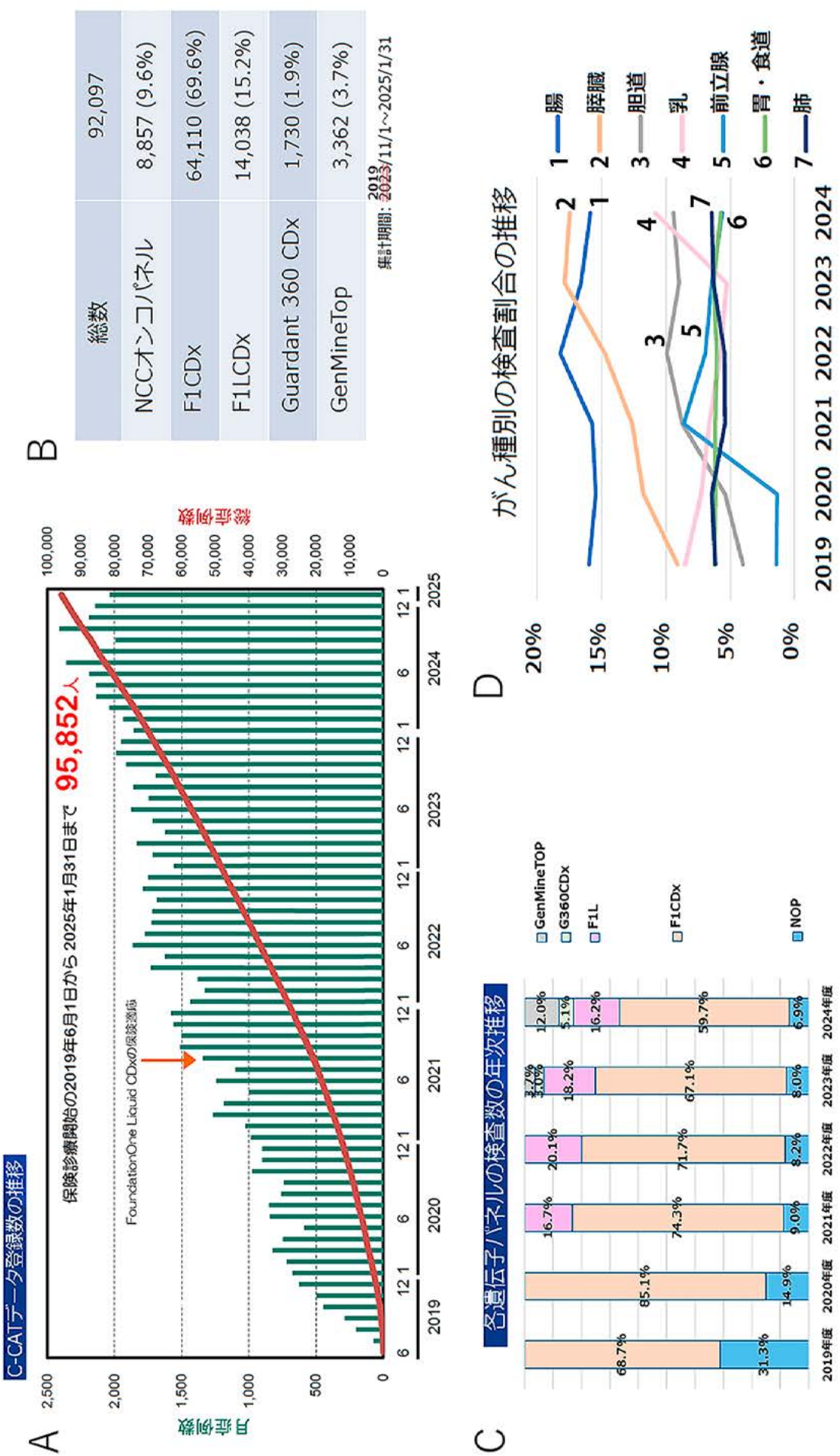


図2 がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に登録された症例
A 登録された症例数(月次推移と累計) B 検査別登録数 C 検査別登録割合の年次推移 D がん種別登録割合の年次推移
(第12回 がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議 資料2 (2025.2.28)より改変)

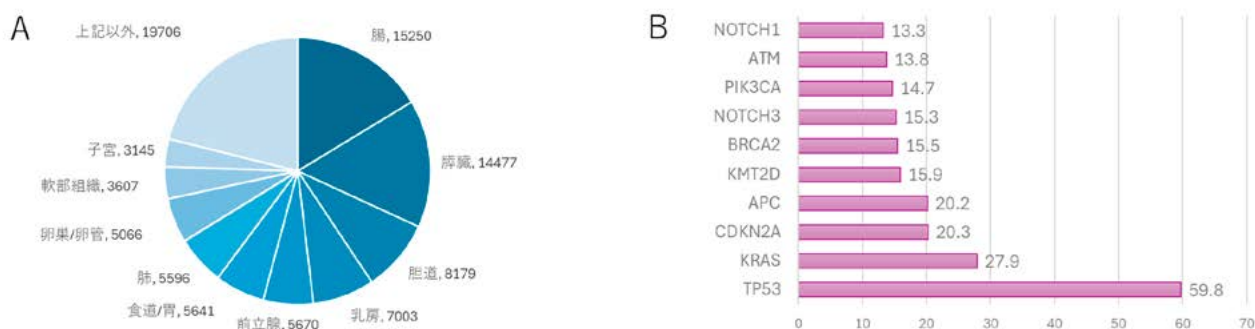


図3 がんゲノム情報管理センター(C-CAT)に登録された93,340例のCGP検査結果

A CGP検査被検者の原発臓器別症例数 B 変異が検出された遺伝子の検出頻度上位10遺伝子の変異検出率(%)
(2019年6月1日～2025年2月15日に入力されたデータの集計から)

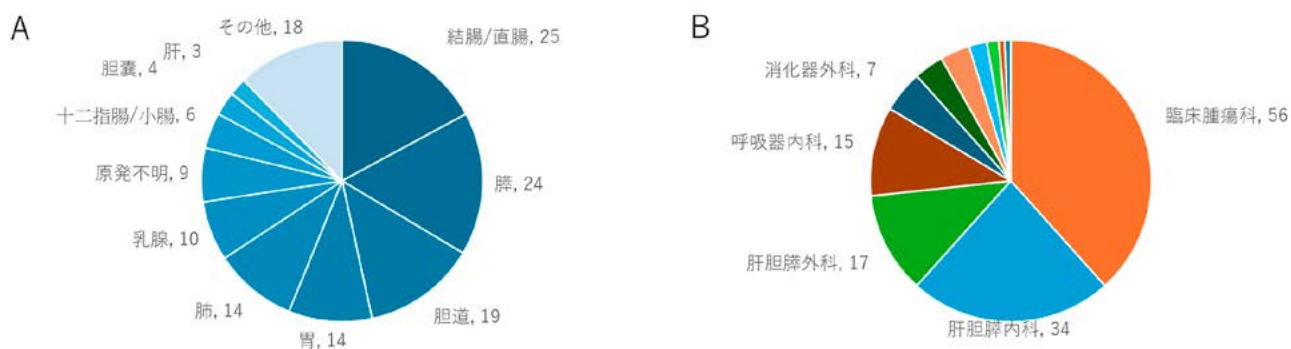


図4 好生館でのCGP検査実施症例146例の内訳

A 原発臓器別症例数 B 依頼診療科別検査件数

国内外の動向		年	好生館の活動状況
国内外の動向	4月 Human genome project (ヒトゲノム計画) 完了宣言	2003	
	The Cancer Genome Atlas (TCGA)計画開始	2004	
		2005	
		2006	
	7月 TCGA初回データ公開	2007	
	1000 Genomes Project (1000ゲノムプロジェクト) 発動	2008	
	12/28 1000 Genomes Project初回データ4人分のゲノムデータを公開	2009	
	11月 1000 Genome Project, フェーズ1 (14民族集団, 1182人) のゲノムデータ公開 (現在フェーズ3終了後、さらにデータが追加され、212民族集団, 4989人のデータを公開中)	2010	
	10月 TCGAデータ5000例に到達	2011	
	11月 第1回TCGAシンポジウム"Enabling Cancer Research Through TCGA"開催	2012	
	1月 TCGA、新データレポジトリ"the Cancer Genomics Hub (CGHub)"を公開	2013	
	12月 Global Alliance for Genomics and Health: GA4GH (ゲノミクスと健康のためのアライアンス) が正式に発足		
	米国メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター「MSK-IMPACT」CGP検査を開始		
	9/14 GA4GH "Framework for responsible sharing of genomic and health-related data"公開 (ゲノム及び健康関連データの責任ある共有に関する枠組み)	2014	6/1 好生館医学研究所設立
	1/20 Precision Medicine 発表(米国 Obama大統領一般教書演説)		
	2/13 ゲノム医療推進協議会設置		
	3/1 クリニカルバイオバンク研究会設立 (2018年2月にクリニカルバイオバンク学会へ移行)	2015	
	3/9 京都大学「がんクリニカルシーケンス検査 OncoPrime」(自由診療)開始		
	9/17 ゲノム医療実現推進本部設置		
	11/17 厚生労働省・ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース (～2016年7月)		
	12月 岡山大学「抗がん剤適応遺伝子検査外来 (岡 がんゲノム医療外来)」開設	2016	4月 医学研究所をライフサイエンス研究所に改称、疾患ゲノムセンターに安波が兼任 7月 第2回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウムに参加(病理部・経理部・経部長、安波)
	6月 順天堂大学「MSK-IMPACT」を国内初導入		
	4月 北海道大学「がん遺伝子診断外来」開設	2017	12月 厚生労働省健康局長から各県担当課を通して各がん診療連携拠点病院へ「がんゲノム連携病院」の指定要請通知
	3月 千葉大学「がんクリニカルシーケンス検査」開始 (OncoPrime 国内初実施)		
	3月～5月 がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会を4回開催		
	9/15 日本循環学会「ゲノム診療連携推進後継型連携」を公開		
	12/27 厚生労働省 がんゲノム医療中核拠点病院等の申請に関する説明会開催		
	3月 「がんゲノム医療中核拠点病院」「がんゲノム医療連携病院」の指定	2018	3月 好生館が「がんゲノム医療連携病院」に指定される 5月 「九州大学病院・がんゲノム医療連携病院とのキックオフミーティング」 11月 「第2回西日本がんゲノム医療推進協議会」
	8月 「OncoGuideNCCオンコパネアルシステム(NOP)」, 「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル(FICDx)」 実証承認	2019	1月～7月 「第3、4、5 回西日本がんゲノム医療推進協議会」 (8月に九州大学病院から「EP診療方法とオプサーバー参加について」通知文書) 9月～九州大学病院・がんゲノム医療エキスパートパネアルに遠隔会議システムでオプサーバー参加
	6月 NOPとFICDxが保険適用	2020	4月 腫瘍内科に柏田が兼任、好生館でCGP検査の実施開始
	「がんゲノム情報管理センター (C-CAT)」運用開始	2021	3月 年末 年度検査数: 12, 累計検査数: 12
	9月 「がんゲノム医療拠点病院」34施設の指定	2022	3月 年末 年度検査数: 29, 累計検査数: 41 6月 ライフサイエンス研究所を総合臨床研究所へ改称、疾患ゲノムセンターを疾患ゲノム研究部へ改称
	8月 「FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル」保険適用	2023	3月 年末 年度検査数: 33, 累計検査数: 74
	6/16 品質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律施行 (ゲノム医療推進法)	2024	3月 年末 年度検査数: 36, 累計検査数: 110
	8月 「Guardant360 CDx がん遺伝子パネアル」, 「GenMineTOP がんゲノムプロファイルシステム」保険適用	2025	1月 年末現在 年度検査数: 36, 累計検査数: 146
	12/15 「がん遺伝子パネアル検査の実施に関する共同声明」(全国がん患者団体連合会・日本医療政策機構・がん関連三学 他)		
	3/26 乳癌に対してカピバセルチアプ・フルベスタを用いた併用療法が承認 (コンパニオン診断としてCGP検査を行う)		
	5月～「エキスパートパネアル独自開発がんゲノム医療連携病院」指定		

図5 ヒトゲノム解読後のゲノム研究・医療に関する国内外の動向と好生館におけるがんゲノム医療

表1 保険診療で実施可能ながん遺伝子パネル検査(がんゲノムプロファイリング検査)

検査名	供給元	保険適用 年月日	検体 種別	検査対象	生殖系列変異 確認検査	検査対象
Oncoguide NCCオンコパネル システム	理研ジェネシス /シスメックス	2019.6.1	組織	DNA	実施 (T/N paired)	124遺伝子のバリエーション (遺伝子増幅を含む) (13遺伝子の再構成)
Foundation One CDx がんゲノムプロファイル	Foundation Medicine	2019.6.1	組織	DNA	なし (T only)	324遺伝子のバリエーション (遺伝子増幅、再構成を含む)
Foundation One Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Foundation Medicine	2021.8.1	末梢血	血中循環 腫瘍DNA	なし (T only)	324遺伝子のバリエーション (遺伝子増幅、再構成を含む)
Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	Guardant Health	2023.7.24	末梢血	血中循環 腫瘍DNA	なし (T only)	72遺伝子のバリエーション (18遺伝子の遺伝子増幅、 6遺伝子の再構成)
GenMineTOPがんゲノム プロファイリングシステム	コニカミノルタ REALM	2023.8.1	組織	DNA /RNA	実施 (T/N paired)	737遺伝子のバリエーション (455遺伝子の再構成、 5遺伝子のエキソンスキップ) 27遺伝子の遺伝子発現量

表2 好生館で実施したがん遺伝子パネル検査(がんゲノムプロファイリング検査)の年次推移

実施年度	組織検体 年度件数	組織検体 累計件数	血液検体 年度件数	血液検体 累計件数	総検体 年度件数	総検体 累計件数
2020年度	12		0		12	
2021年度	20	32	9	9	29	41
2022年度	30	62	3	12	33	74
2023年度	32	94	4	16	36	110
2024年度 (10ヶ月)	29	123	7	23	36	146

原著

胃上部病変に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における 右側臥位プッシュ法の有用性

Usefulness of the right lateral decubitus push method in endoscopic submucosal dissection
for upper gastric lesions

消化器内科 松永 拓也、富永 直之、緒方 伸一

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は普及しているが、胃底部や体上部の胃上部大弯病変は接線方向からの近接が困難で治療に難渋する場合がある。近年、*H. pylori*未感染例において、同領域が好発の胃底腺型胃癌などの疾患が報告されている。今後、*H. pylori*感染率低下に伴い、これらの疾患の増加が予想され、ESD技術の向上が求められている。これに対し、以前我々は右側臥位で内視鏡を胃内でUターンさせ押し進める右側臥位Push法（RPM）を報告した。RPMにより、胃上部大弯病変にも接線方向から近接でき、操作性も安定する一方、胃内容物の逆流による誤嚥性肺炎のリスクがあるため、頻回の口腔内吸引やオーバーチューブの使用が推奨される。今回、2010年から2020年までのRPM群16例と従来群10例を比較し、治療成績に有意差はなかったが、RPM群では出血率、穿孔率が低く、手術時間も短い傾向が認められた。RPMは、胃上部大弯の高難易度病変に対する有効な代替手段となる可能性が示唆された。

キーワード：ESD

Key words：ESD

はじめに

内視鏡的胃粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection, ESD）の普及とその手技の成熟に伴い、胃癌治療ガイドラインの適応あるいは適応拡大病変であれば、ほとんどの場合安全で根治的な切除ができるようになってきた。そのような中で、胃底部や体上部大弯の病変はESDに必要な接線方向からの近接が困難な場合が多く、治療困難になることがしばしば経験される。また治療中に病変が水没して治療困難となり、手技を中断せざるを得ない症例も報告されており、改善策が求められている。

従来の*H.pylori*感染を背景とした胃癌は胃下部領域に多いとされ、胃底部や体上部大弯はもともと胃癌が発生しにくい場所で症例も少ないため、これまで問題となることが少なかったが、近年*H.pylori*未感染例で「胃底腺型胃癌」や「ラズベリー様腺窩上皮型胃癌」といった胃上部に発生しやすい病変が存在することが判明した。本邦での*H.pylori*感染率の自然低下や*H.pylori*除菌療法の保険適応拡大に伴い、通常の胃癌が減少し相対的に*H.pylori*未感染胃癌が増えることが予想されており胃底部や体上部大弯のESDの重要性が再認識されている。

胃底腺型胃癌やラズベリー様腺窩上皮型胃癌の発症部位のほとんどが胃底部や体上部大弯であるため、このような部位に対する治療法として、以前我々は通常左側臥位である内視鏡時の体位を右側臥位にする新しい治療法、右側臥位Push法（right lateral decubitus push method, RPM）を報告した。

RPMとは右側臥位でスコープを胃内に挿入し、胃底部から体中部までの管腔が球状となる程度に空気量を調整し、体下部でスコープをUターンさせ押し進めると、先端は体部大弯を滑るように上昇し胃底部から噴門部へと容易に到達できるといった方法で、接線方向からの近接が容易になるとともに、水没も避けることができる。瀑状胃でも回転軸は異なるが同様の操作が可能であった。

右側臥位での内視鏡処置を行うに至った経緯は、左側臥位では近接することができなかった胃底部の早期胃癌ESD症例に、重力のかかる方向を変えようと右側臥位にしたところ、病変に容易に接近できるようになったためである。この経験のあと、健常ボランティア2名を被験者とし、レントゲン透視下の内視鏡操作で他の症例にも適応できることを確認した。右側臥位では体下部から幽門側が脱気し管腔が閉ざされるため、空気量を調整することで胃底部から体部が球状になり、体下部でスコープをUターンさせ押し進めるとスコープ先端は体部大弯を滑るように上昇し、胃底部から噴門部へと容易に到達することが可能であった（図1）。従来の体位である左側臥位では空気量を調節しても、Uターンでスコープを押し進めると前庭部へ逸脱してしまい体上部大弯から胃底部大弯付近までしか到達することができなかった。

Department of Gastroenterology
Takuya Matsunaga, Naoyuki Tominaga, Shinichi Ogata

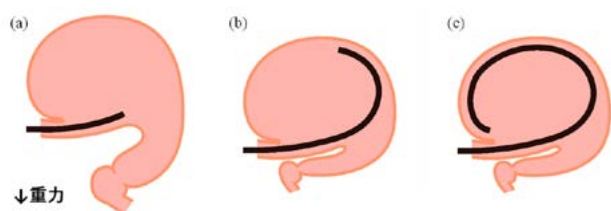


図1 右側臥位Push法における胃形状の変化と内視鏡の挙動

- (a, b) 右側臥位で空気量を調整すると下方に位置する前庭部が虚脱し、胃底部から胃体部が球状となる。
(b, c) 内視鏡を胃体部でUターンさせ、押し進めることで球状の胃壁大弯に沿って先進し、胃体上部大弯や胃底部にアプローチすることが可能となる。

方法

本研究では、2010年1月から2020年12月の間に胃底部から胃上部大弯の病変に対してRPMを用いてESDを施行した群の治療成績を、従来の方法 (conventional left lateral decubitus ESD, cLD) を用いた群と後方視的に比較検討した。

すべての参加者から、学術研究目的での臨床データ使用についてインフォームドコンセントを得た。解析されたデータは匿名化され、参加者が特定されないように処理した。本研究は、佐賀県医療センター好生館倫理委員会の承認を得た。

統計解析には、連続変数にWelchのt検定、カテゴリ変数にFisherの正確検定を使用した。すべての統計解析はRバージョン4.2.0 (www.r-project.org) を用いて実施した。P値が0.05未満の場合、統計的に有意と判断した。

結果

本研究では、RPM群16例とcLD群10例を比較検討した (表1)。

表1 右側臥位Push法(RPM)群および従来のESD (cLD)群における患者特性と治療成績

	RPM (n=16)	cLD (n=10)	P value
Age, years (range)	71.1 (53-83)	72.9 (59-87)	0.61
Sex, male/female	14/2	4/6	0.03
Lesion locations			
fornix	10 (62.5%)	4 (40%)	0.42
upper gastric greater curvature	6 (37.5%)	6 (60%)	
Tumor size, mm (range)	14 (4-27)	16 (2-50)	0.69
Treatment time, minute (range)	70.1 (15-231)	92.9 (31-137)	0.20
R0 resection	15 (93.8%) [†]	10 (100%)	1.00
Intraoperative perforation	1 (6.3%)	2 (20%)	0.54
Delayed perforation	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Aspiration pneumonia	0 (0%)	0 (0%)	1.00
Postoperative bleeding	0 (0%)	1 (10%)	0.38

RPM, right lateral decubitus push method; cLD, conventional left lateral decubitus ESD.

[†] R0切除でなかった1症例は漿膜下層浸潤(SE)であった。

患者背景において、年齢の平均値はRPM群が71.1歳 (53-83歳)、cLD群が72.9歳 (59-87歳) で有意差を認めなかった ($p=0.61$)。性別分布はRPM群で男性14例、女性2例、cLD群で男性4例、女性6例であり、有意差を認めた ($p=0.03$)。

病変の局在に関して、RPM群では胃底部に10例 (62.5%)、胃体上部大弯に6例 (37.5%) であり、cLD群では胃底部に4例 (40%)、体上部大弯に6例 (60%) と、両群間で有意差は認めなかった ($p=0.42$)。腫瘍径の平均値はRPM群で14mm (4-27mm)、cLD群で16mm (2-50mm) であり、有意差は認めなかった ($p=0.69$)。

治療時間の平均値はRPM群で70.1分 (15-231分)、cLD群で92.9分 (31-137分) であり、有意差は認めなかった ($p=0.20$)。R0切除率はRPM群で93.8% (15/16例)、cLD群で100% (10/10例) であり、両群間で有意差を認めなかった ($p=1.00$)。RPM群でR0切除が得られなかった1例は、追加切除の結果、漿膜下層浸潤 (SE) をきたしていた。

術中穿孔はRPM群で1例 (6.3%)、cLD群で2例 (20%) に認められたが、統計学的有意差は認めなかった ($p=0.54$)。術後合併症として、遅発性穿孔と誤嚥性肺炎は両群ともに認めず、術後出血はcLD群で1例 (10%) に認めたのに対し、RPM群では認めなかったが、有意差は認めなかった ($p=0.38$)。

考察

RPMは、従来法では近接困難となりやすい胃底部や体上部大弯病変に対して水平方向からのアプローチを可能にする。更に、胃底部は横隔膜に接しているため呼吸性変動を受けやすく繊細な処置を行いにくいという問題点についても、RPMでは内視鏡本体と胃壁の接地面が広く、胃の呼吸性変動と同期するため安定した内視鏡操作が可能になるという利点もある。

また、この部位の病変を従来法で切除する際に用いられていた糸付きクリップ法などのトラクション法¹⁾やmulti-bendind scope²⁾と比較して、特別な器材や手順は必要ないため簡便・低コストでどの施設でも導入することができる。さらに、RPM単独もしくはこれらの方法を併用することもでき、より安全に効率よく内視鏡処置を完遂することができる可能性がある。

RPMの適応に関して、左側臥位で接線方向からのアプローチが困難な胃底部から胃上部大弯の病変が主たる対象となる。大弯病変が最適であるが、多少前壁または後壁側寄りの病変にも応用可能である。この方法は瀑状胃の症例にも応用可能であることを確認している。ただし、胃の形

態には個人差が存在するため、術前の適応評価が不可欠である。

左側臥位では胃底部や体部大弯は治療中に病変が水没してしまうという問題についても、右側臥位にすることで小弯側に水が溜まることになり、大弯が水没することなくESDが可能になる。特に、血管が豊富な体部大弯において、出血時の出血点同定が容易になることは重要な利点である。一方で、右側臥位ではEG junction付近が胃内容物で水浸する頻度が高いと報告されており³⁾、胃内容物の逆流や誤嚥による呼吸器偶発症の発生が懸念される。これに対して、頻回の口腔内吸引やオーバーチューブ留置などの予防策が有用との報告があり^{4,5)}、本検討においてもこれらの対策により誤嚥性肺炎の発生は認めなかった。

本研究の限界として、単施設での検討であり症例数が限られていることが挙げられる。今後は、多施設での症例集積による更なる検討が必要である。

結論

RPMが適用可能か術前に評価が必要であるが、従来の左側臥位ESDでは切除困難な胃底部および胃上部大弯の病変に対し、RPMを用いることで安全かつ効率的にESDを完遂しうる可能性が示された。今後さらなる症例の蓄積を行い、この領域の病変に対する標準的治療法の一つとしての確立を目指したい。

参考文献

1. Oyama T. Counter traction makes endoscopic submucosal dissection easier. *Clin Endosc* 2012; 45: 375-378.
2. Hamada K, Horikawa Y, Koyanagi R *et al*. Usefulness of a multibending endoscope in gastric endoscopic submucosal dissection. *VideoGIE* 2019; 4: 577-583.
3. Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 54-60.
4. Park CH, Kim H, Kang YA *et al*. Risk factors and prognosis of pulmonary complications after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 540-546.
5. Setoyama T, Miyamoto SI, Nikaido M *et al*. Evaluation of the safety and efficacy of endoscopic treatment for early gastric cancers in patients aged over 80 years. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2018; 115: 467-475. Japanese.

原著

空間疫学を用いた子宮の悪性新生物による死亡リスクの地域格差の可視化：条件付自己回帰モデルによる標準化死亡比の推定

Visualization of Regional Disparities in Malignant Neoplasms of the Uterus Using Spatial Epidemiology:
Estimation of Standardized Mortality Ratios with a Conditional Autoregressive Model

総合臨床研究所 貞嶋 栄司

本研究では、子宮の悪性新生物による死亡リスクの地域差を評価するために、空間疫学を用いて標準化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）の疾病地図を作成した。市区町村単位のSMRは人口の少ない地域で大きく変動し、解釈が困難であった。そこで、条件付自己回帰モデル（conditional autoregressive model, CARモデル）を適用し、空間相関を考慮したSMRを推定した。この結果、佐賀県では全国基準と比較してSMRが高い地域が多く、一部の市町で特に高い傾向が確認された。また、CARモデルにより、SMRの極端な変動が抑えられ、安定した死亡リスクの評価が可能となった。今後、HPVワクチン接種率や子宮頸がん検診受診率との関連を分析することで、より効果的な予防対策の立案に貢献できると考えられる。

キーワード：空間疫学、標準化死亡比、条件付自己回帰モデル、子宮の悪性新生物

Key words: Spatial Epidemiology, Standardized Mortality Ratio (SMR), Conditional Autoregressive Model (CAR Model), Uterine Malignant Neoplasms

はじめに

保健医療・公衆衛生の分野では、疾病に関する情報を空間的に捉え、地域全体として状況を把握することが求められる。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック下においては、国別及び都道府県別の新規感染者数や重症患者数などの情報を地図上に表示、色分けした「疾病地図」が感染流行状況の把握に活用された。これは情報を視覚的に捉えられる点で有効であるが、対象地域の人口、年齢構成、生活環境などの情報が含まれていないため、状況を適切に解釈することは難しい¹⁾。したがって、地域間の比較をするためには標準化した指標を用いなくてはならない。

代表的な保健指標は、年齢調整死亡率（間接法）の計算過程で得られる標準化死亡比（standardized mortality ratio, SMR）がある。SMRは基準を日本全国のデータとした場合、観測死亡数と期待死亡数が等しい（SMR=100%）とき、死亡リスクは全国平均と同程度であると解釈される。一方、SMR>100の場合は全国平均より高く、SMR<100の場合は全国平均より低いと解釈される^{2,3)}。

ここで、図1に子宮の悪性新生物の死亡者数とSMRによる都道府県別の疾病地図を示す。図1(a)の死亡者数を見ると、人口が集中している大都市周辺で多いことがわかる。一方、図1(b)のSMRは基準を全国人口として計算しているため、相対的な死亡リスクを評価できる³⁾。例えば、佐賀県に注目すると、死亡者数は少ないがSMR $\geq$ 120であり、子宮の悪性新生物による死亡リスクが高いと評価される。このように、2つの疾病地図は人口分布の影響に

より全く異なる印象を与えるため、目的に応じて適切な指標を使い分けることが重要である。

一般に、地域保健事業に用いる指標としては、人口分布の影響を除外するためにSMRが広く利用されている¹⁾。SMRは簡便かつ有用な指標であるが、以下の2つの問題点が指摘されている^{2,7)}。

1. 少数問題（small number problem）：評価対象を市区町村のように小規模な地域に分割すると、イベント数（死亡数など）が少なくなる。この結果、SMRの変動が増大し、不安定になる。したがって、人口規模が大きく異なる地域間での比較には不適切である。
2. 地理空間を考慮していない：SMRは、評価対象の死亡リスクが地域ごとに独立しているという仮定を置いている。しかし、実際には隣接する地域は連続した時間・空間を共有しており、地域間の距離が近いほどリスクが類似する（相関関係がある）と考えるのが自然である。

以上の問題を解決する方法は、ベイズモデルの柔軟性を利用した条件付自己回帰モデル（conditional autoregressive model, CARモデル）で、これまでにいくつかの拡張・修正法が提案されている^{2,5,7)}。

本研究では、CARモデルの中でも、弱い空間相関を捉えることが可能であり、理論的および実用的に最良とされるLerouxモデル⁷⁾を用いて、市区町村単位の子宮の悪性新生物のSMRを推定し、佐賀県の疾病地図を作成した。

方法

解析データ

政府統計の総合窓口（e-Stat）⁸⁾より、2015年～2022年の全国および市区町村別の子宮の悪性新生物による死亡数（各年の人口動態統計）、性・年齢別人口（各年の住民基本台帳年齢階級別人口）を収集した。また、地理空間情報は国土数値情報ダウンロードサービス⁹⁾から入手し、編集・加工を行った。なお、全国の市区町村数1,741、佐賀県は20（10市10町）であった。

SMR（実測値）の算出

年齢調整を行ったうえで、死亡リスクの絶対量の変化を評価するために、2015年の日本全国を100と定義し、式（1）により各年の市区町村別のSMRを算出した²³⁾。

$$SMR_i = \frac{d_i}{e_i} \times 100, i=1, 2, \dots, m \quad (1)$$

ただし、 d_i は市区町村*i*の観測死亡数、 e_i は市区町村*i*の期待死亡数とする。

CARモデルによるSMRの推定

式（2）に示すCARモデル（Lerouxモデル）を適用し、市区町村単位のSMRを推定した⁷⁾。

$$\begin{aligned} SMR_i &= z_i + \varepsilon_i \\ \varepsilon_i &\sim N(0, \sigma^2) \\ (z_i | z_{j \neq i}) &\sim N\left(\frac{\rho \sum_j \omega_{ij} z_j}{\rho \sum_j \omega_{ij} + 1 - \rho}, \frac{\tau^2}{\rho \sum_j \omega_{ij} + 1 - \rho}\right) \end{aligned} \quad (2)$$

ここで、 z_i は地域特性を表し、 ε_i は誤差項、 ω_{ij} は地域*i*と地区*j*の近接性、 ρ は空間相関の強さを表す。 $z_i | z_{j \neq i}$ は地域*i*以外の地域における変数 $z_{j \neq i}$ に条件づけられた変数 z_i である。パラメータの推定にはマルコフ連鎖モンテカルロ法（Markov Chain Monte Carlo Method, MCMC法）によるベイズ推定法を用いた。burn-inは5,000回とし、その後の20,000回分のサンプルを事後分布の推定に利用し、サンプルの収束を確認した。

統計解析は、R（version 4.2.2, <https://www.r-project.org/>）のCARBaysパッケージを用いて実施した。

疾病地図の作成

実測値およびCARモデルにより推定した市区町村単位のSMRと地理空間情報を用いて、佐賀県における疾病地図を作成した。

結果

市区町村単位のSMR（実測値）

表1に2015年～2022年の佐賀県市町別における子宮の悪性新生物のSMR（実測値）および死亡者数を示した。市

町単位で集計すると、対象人口および死亡者数が少なくなる影響で、SMRの変動が非常に大きくなった。また、特に人口が少ない市町では、死亡者が観測されない年があり、その結果としてSMR=0（表1：太字）となるケースが多く見られた。

CARモデルによるSMRの推定

表2に2015年～2022年の佐賀県における子宮の悪性新生物のSMRの推定値を示した。CARモデルにより空間相関を考慮することで、SMRの変動は小さくなった。また、SMR=0となる結果は観測されなかった。

SMRの実測値とCARモデルによる推定値との比較

実測値とCARモデルによる推定値を比較した散布図（図2）では、実測値において極端に高い値は下方修正（濃○）されていた。一方で、低い値は上方修正（薄○）されており、CARモデルにより変動が抑えられていることが確認された。

疾病地図の作成

表1、2のSMR（CARモデル、実測値）をもとに、2015年、2019年、2022年の疾病地図を示した（図3）。

CARモデルによる推定値は、2015年はすべての市町でSMR $\geq$ 105であり、特に佐賀県の中部～東部エリアで高い傾向がみられた（SMR $\geq$ 110）。2019年には、神崎市、吉野ヶ里町でSMR $\geq$ 140、また、県内の北西部～西部および南部エリアの一部（武雄市、嬉野市）でSMR $\geq$ 120となり、2015年に比べ高い値を示した。2022年には、中部～北西部、西部、南部エリアの多くの市町でSMRが高く、SMR $\geq$ 140は8市町（唐津市、武雄市、小城市、嬉野市、基山町、有田町、大町町、江北町）であった。

経年的なSMRの推移をみると、2018年までは全ての市町でSMR $\geq$ 100であり、死亡リスクが高いことが明らかとなった。また、SMRの平均値をみると、佐賀県内20市町のうち、SMR<100であったのは3町（上峰町、白石町、太良町：15%）のみであった。その他の17市町（85%）はSMR $\geq$ 100であり、2015年全国基準と比較し、高い値を示していた。

考察

人口動態統計の全国癌死亡データ¹⁰⁾によると、全国の子宮の悪性新生物の年齢調整死亡率は年々増加傾向にあり、2022年には10.1人（人口10万人対、標準人口2015年）となっている。佐賀県に注目すると、子宮の悪性新生物による年齢調整死亡率は国内でも高い水準にあり、2017年には8.8人（人口10万人対、標準人口2015年）で全国1位となった。その後、2022年は5.9人で全国11位となったが、依然として高い水準で推移しており、全国的にみても死亡リスクが高

く、疾病予防対策が急務である。

本研究で示した市区町村単位のSMRに基づく疾病地図は、地域ごとの疾病分布や地域差を可視化し、対策に有用な情報を提供する可能性がある。しかし、SMRは人口の少ない市区町村では変動が大きくなるため、疾患別の指標としては死亡者数のみが用いられている。本研究においても、SMRの実測値では変動が大きく、SMR=0となるケースが多くみられた。このため、結果の解釈が困難であり、地域間の比較や年次推移の評価には限界がある。

一方で、CARモデルは、空間相関を考慮したSMRの推定が可能であり、地理空間的に平滑化された結果を得ることができる。本研究においても、CARモデルによるSMRの推定値を用いることで、極端な変動が抑えられ、より安定した推定値を得ることができた。佐賀県の各市町の推定結果を比較すると、2015年全国基準に比べて、SMRが高い市町が多く含まれることが明らかとなった。さらに、疾患地図を作成することで地域差を視覚的に把握できるようになった。

今回解析対象とした子宮の悪性新生物は、子宮腔部や頸部、体部の癌が含まれ、そのうち50%以上を子宮頸癌が占める。子宮頸がんの原因のほぼ100%がヒトパピローマウイルス（HPV）感染であり、予防にはHPVワクチンの接種が有効とされている。米国の報告ではワクチン接種により、罹患率とともに死亡率も大幅に減少していることが示された¹¹⁾。また、子宮がん検診はがんの早期発見に有効であり、受診率の向上が死亡率の減少につながると考えられる。日本の初回ワクチン接種率は米国に比べて低く（日本：2023年初回接種率39.9%¹²⁾、米国：2022年接種率77.8%¹³⁾、死亡抑制効果が表れるのは10～20年を要する可能性がある。しかし、ワクチン接種率や検診受診者数は都道府県別・市区町村別に集計されており、これらと死亡リスクとの関連性を明らかにすることで、地域ごとの効果的な予防対策の立案に寄与できると考えられる。また、CARモデルによる推定方法は、集計データが入手可能であれば、特定の疾患に限らず、様々な社会的指標にも応用できるため、多様な分野での活用が期待される。

しかし、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、人口が非常に少ない地域（上峰町、白石町、太良町）では、対象期間を通じて死亡者が観測されない年が多く、SMRの変動が大きくなる傾向がある。このような地域では、CARモデルによるSMRのみでの評価は困難であり、死亡者数と併せて解釈する必要がある。第二に、本研究で用いたCARモデルは地理的な関連性を考慮しているが、時間の影響は考慮していない。各年の死亡者数を基に推定するため、死亡者数が多い年の後は相対的に死亡者数が減少する傾向があり、単年の評価には限界がある。これらの問題に対しては、時空間CARモデルの適用が有効と考えられる。今後、時間と空間の両方を考慮したモデルを適用する

ことで、より精度の高い推定が可能となることが期待される。

結語

本研究では、CARモデル（Lerouxモデル）を適用して、空間相関を考慮した子宮の悪性新生物のSMRを推定し、市区町村単位の疾病地図を作成した。CARモデルにより平滑化されたことで、より安定した死亡リスクの評価が可能となり、佐賀県では全国基準より高い市町が多いことが確認された。今後、HPVワクチン接種率や子宮頸がん検診受診率との関連を分析し、効果的な予防対策に役立てられることが期待される。

資金調達

本研究は好生館医科研究助成の助成を受けた。

参考文献

- 1) 田栗正隆, 高橋邦彦, 小向翔ほか. 疫学分野での計量生物学の発展. 計量生物学. 2024; 44(2): 129-200.
- 2) 高橋邦彦. 疾病地図と統計解析, 数理解析研究所講究録, 2008;1603:11-24.
- 3) 丹後俊郎, 横山徹爾, 高橋邦彦. 3. 疾病地図, 空間疫学への招待. 朝倉書店; 2007年.
- 4) 中谷友樹. 階層ベイズモデルを利用した小地域疾病地図. 統計. 2014; 8: 22-27.
- 5) 中谷友樹. 「健康な街/不健康な街」を視る. 日循予防誌, 2011; 46(1): 38-55.
- 6) 岡本直幸. 生活環境モニタリングとしての地域がん登録の役割. JACR monograph, 6: 22-25
- 7) 村上大輔. 第10章条件付き自己回帰モデル, Rではじめる地理空間データの統計解析入門. 講談社; 2022年:100-111.
- 8) 政府統計の総合窓口 (e-Stat). 人口動態調査, 住民基本台帳に基づく人口、人口動態及び世帯数調査. <https://www.e-stat.go.jp/>.
- 9) 国土数値情報ダウンロードサービス <https://nlftp.mlit.go.jp/ksj/>
- 10) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計). https://ganjoho.jp/reg-stat/statistics/data/dl/index.html#pref_mortality.
- 11) Dorali P, Damgacioglu H, Clarke MA, et al. Cervical Cancer Mortality Among US Women Younger Than 25 Years, 1992-2021. JAMA. 2025 Jan 14;333(2):165-166. doi: 10.1001/jama.2024.22169.
- 12) 厚生労働省:第100回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会 資料3-1. (2024年1月26日) <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001197476.pdf>
- 13) Pingali C, Yankey D, Elam-Evans LD, et al. Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17

Years - National Immunization Survey-Teen, United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72(34):912-9.

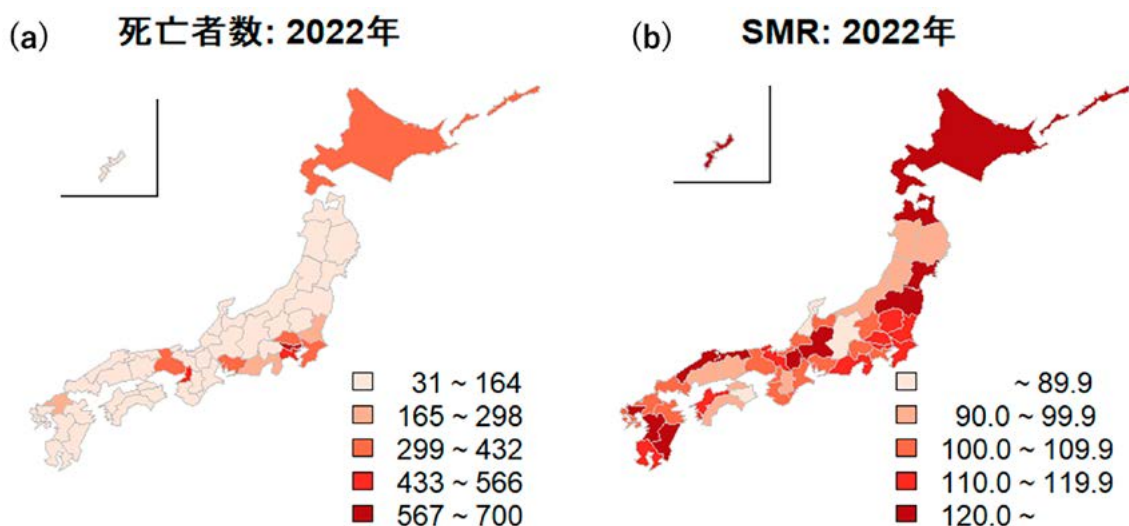


図1 2022年日本における子宮の悪性新生物の都道府県別の疾病地図
(a)死亡者数：人口の多い都市部で死亡者数が増える傾向がみられる。
(b)標準化死亡比(SMR)：SMR>100の都道府県はリスクが高いことを示す。

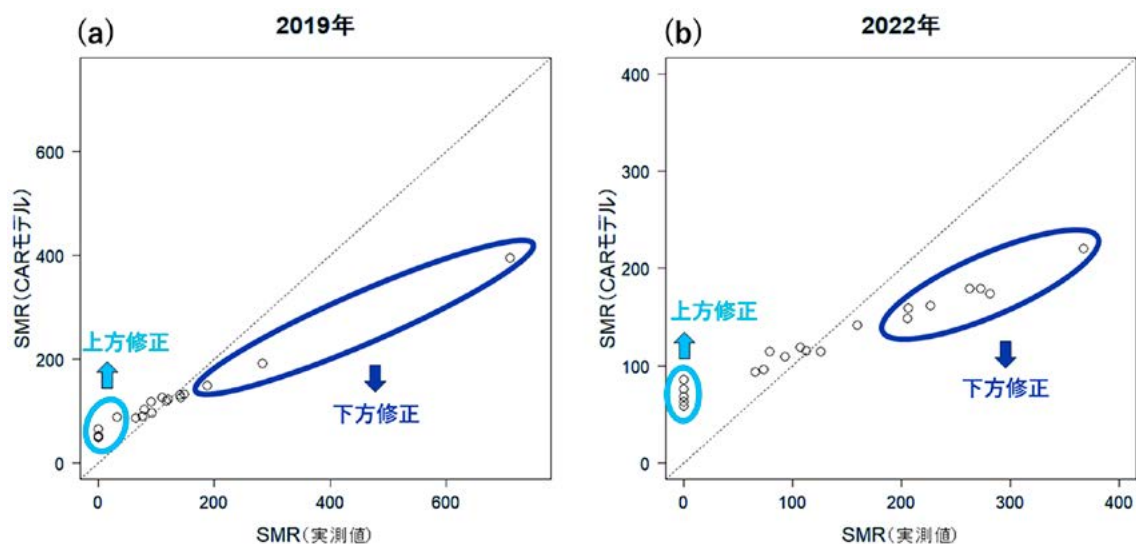


図2 標準化死亡比(SMR)の実測値とCARモデルによる推定値の比較
(a) 2019年、(b) 2022年：実測値で極端に高い値はCARモデルにより下方修正(濃○)され、極端に低い値は上方修正(薄○)されており、空間的平滑化が機能していることが確認された。



39

表1 子宮の悪性新生物のSMR(2015年全国基準)と死亡者数

市町名	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
佐賀市	126.8(14)	134.4(15)	124.9(14)	115.7(13)	79.6(9)	105.3(12)	113.4(13)	112.5(13)
唐津市	31.3(2)	125.1(8)	235.2(15)	125.3(8)	109.9(7)	109.6(7)	204.9(13)	205.4(13)
鳥栖市	34.1(1)	168.3(5)	132.6(4)	65.2(2)	32.2(1)	190.7(6)	0.0(0)	93.0(3)
多久市	183.7(2)	0.0(0)	92.3(1)	184.9(2)	93.4(1)	92.8(1)	188.8(2)	0.0(0)
伊万里市	107.9(3)	215.6(6)	142.7(4)	249.6(7)	142.5(4)	35.6(1)	35.7(1)	107.2(3)
武雄市	120.9(3)	80.0(2)	80.1(2)	120.4(3)	120.1(3)	79.8(2)	120.1(3)	159.8(4)
鹿島市	128.7(2)	128.7(2)	387.7(6)	260.2(4)	65.1(1)	195.4(3)	131.1(2)	65.6(1)
小城市	46.6(1)	138.8(3)	93.1(2)	139.1(3)	92.0(2)	45.7(1)	136.6(3)	272.9(6)
嬉野市	0.0(0)	207.9(3)	139.5(2)	70.1(1)	140.5(2)	0.0(0)	140.1(2)	281.5(4)
神埼市	315.1(5)	0.0(0)	125.0(2)	188.0(3)	187.8(3)	0.0(0)	63.2(1)	125.7(2)
吉野ヶ里町	146.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	143.4(1)	283.4(2)	140.3(1)	139.8(1)	0.0(0)
基山町	119.0(1)	0.0(0)	118.2(1)	352.3(3)	117.2(1)	115.5(1)	0.0(0)	226.7(2)
上峰町	0.0(0)	241.7(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)
みやき町	149.1(2)	223.9(3)	149.3(2)	74.4(1)	148.3(2)	0.0(0)	147.6(2)	73.7(1)
玄海町	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	708.7(2)	714.4(2)	0.0(0)	0.0(0)
有田町	90.8(1)	0.0(0)	91.1(1)	274.4(3)	91.8(1)	365.7(4)	91.6(1)	367.5(4)
大町町	244.3(1)	246.3(1)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	254.4(1)	0.0(0)	262.6(1)
江北町	649.8(3)	431.6(2)	215.4(1)	0.0(0)	0.0(0)	209.8(1)	208.3(1)	206.7(1)
白石町	75.6(1)	0.0(0)	76.6(1)	0.0(0)	77.1(1)	0.0(0)	0.0(0)	79.1(1)
太良町	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)	0.0(0)

SMR:standardized mortality ratio(標準化死亡比), 太字: SMR=0

2015年～2022年における佐賀県の市町別標準化死亡比(SMR)の実測値と死亡者数を示す(括弧内は死亡者数)。SMRは2015年の全国基準を100とした値であり、人口が少ない市町では年ごとの変動が大きく、死亡者が観測されない年はSMR=0(太字)となるケースが多く見られた。

表2 子宮の悪性新生物のCARモデルによるSMRの推定値(2015年全国基準)

市町名	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	平均値
佐賀市	110.2	111.7	108.5	113.3	103.1	105.2	108.6	116.0	109.6
唐津市	109.7	111.2	108.3	115.5	127.4	114.8	109.5	148.5	118.1
鳥栖市	110.0	111.8	108.0	110.5	89.6	163.4	107.5	109.7	113.8
多久市	110.8	112.1	108.6	115.3	97.1	99.9	109.5	85.7	104.9
伊万里市	109.2	112.8	109.1	120.5	127.1	62.3	107.8	119.5	108.5
武雄市	109.6	111.7	108.8	117.6	122.6	91.3	108.4	141.8	114.0
鹿島市	108.7	110.8	110.0	117.6	87.1	167.9	108.7	93.5	113.0
小城市	110.3	112.6	108.7	115.0	97.9	64.7	109.1	179.3	112.2
嬉野市	108.6	111.3	109.2	118.0	131.4	32.3	108.5	173.8	111.6
神埼市	110.7	110.9	108.2	111.4	149.9	33.6	108.2	115.1	106.0
吉野ヶ里町	110.6	110.5	107.8	110.8	191.4	126.8	108.7	68.5	116.9
基山町	110.1	110.5	108.3	112.8	120.1	114.0	107.1	161.6	118.0
上峰町	110.0	112.3	107.5	109.6	66.0	26.9	107.2	63.1	87.8
みやき町	110.2	112.2	107.9	110.4	132.7	31.5	108.9	96.3	101.3
玄海町	108.2	106.1	104.4	112.2	395.1	530.6	107.3	76.3	192.5
有田町	108.9	111.3	108.9	121.2	119.1	292.7	108.2	220.3	148.8
大町町	111.1	114.0	108.4	114.8	53.0	212.8	107.5	179.0	125.1
江北町	112.3	115.6	109.1	114.3	51.8	180.8	109.7	159.3	119.1
白石町	110.1	111.9	108.9	115.5	90.6	36.1	107.6	114.5	99.4
太良町	107.8	108.7	108.9	115.9	50.3	29.2	107.0	58.4	85.8

SMR:standardized mortality ratio(標準化死亡比)

CARモデル:conditional autoregressive model(条件付自己回帰モデル)

2015年～2022年における佐賀県の市町別標準化死亡比(SMR)の推定値を示す。CAR(条件付自己回帰)モデルにより、空間相関を考慮することで、SMRの変動が平滑化された。

症例
報告

超音波検査で経過観察中に一旦縮小傾向を示していたが、急速に増大した副腎神経芽腫の一例

A case of adrenal neuroblastoma that showed a tendency to shrink during follow-up by ultrasound examination but then grew rapidly

検査部 松本 慎吾、多久島 新、本村 桂子、松下 義照、久保田 寧

症例は13生日の男児。前医にて胎児期、左副腎に嚢胞性腫瘍を指摘されていた。6生日に施行したMRIでも嚢胞性腫瘍を認め、NSEが31.1ng/mLと高値のため、精査目的にて当館に紹介となった。13生日に施行した当館の腹部超音波検査にて左副腎部に31×22mmの嚢胞性腫瘍を認め、腫瘍内部に隔壁様のエコー像を認めた。月齢4まで経過観察を行ったが、嚢胞性部分は消失しサイズも縮小し不明瞭化していた。月齢8の発熱時に施行した腹部超音波検査で、同部位には80mm大に増大した充実性腫瘍として認められた。その後、開腹腫瘍生検が行われ、神経芽腫と診断された。

キーワード：嚢胞性神経芽腫、副腎出血

Key words: Cystic neuroblastoma, Adrenal hemorrhage

はじめに

神経芽腫は、胚発生初期に生じる神経堤に由来し、それより分化した副腎髄質および交感神経節に発生する腫瘍である¹⁾。小児期に発見される固形腫瘍の中では最も頻度の高い腫瘍だが、胎児期に発見された場合は自然退縮することもあると報告されている^{2,3)}。今回、胎児期より左副腎に認めていた嚢胞性腫瘍が経過観察中に急速に増大した症例を経験したので報告する。

症例

【症 例】13生日の男児。

【現病歴】胎児期36週に左副腎に20mm大の嚢胞性腫瘍が認められていた。6生日に施行されたMRIで31×26mmの嚢胞性腫瘍を認め、NSE 31.1ng/mLと高値の為、精査目的にて当院小児外科を紹介され受診した。

尿検査所見：尿中バニリルマンデル酸 0.6mg/L、尿中ホモバニリン酸 2.1mg/Lと基準値内

前医MRI（図1）：T1W1で低信号、T2W1で高信号、拡散強調像にて拡散制限は認められず、嚢胞内は漿液性で明らかな充実部分は見られなかった。

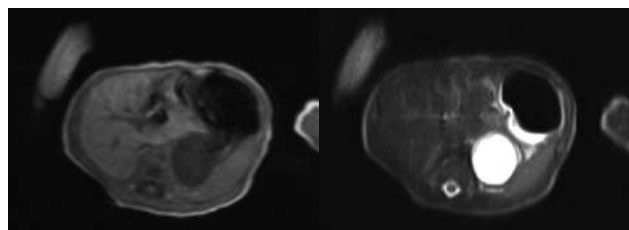


図1 MRI画像

【当館での検査所見と経過】

腹部超音波検査：13生日に施行した腹部超音波検査（図2A）で左副腎部に31×22mmの境界明瞭な嚢胞性腫瘍を認めた。腫瘍内部に隔壁様の高エコー像を認めるものの血流は検出できなかった。明らかな石灰化も認めず、嚢胞性神経芽腫と副腎出血の鑑別は困難であった。

月齢1（図2B）には同病変は、26×18mmの内部低エコー、辺縁は高エコーで一部無エコー域を伴う性状に変化していた。内部に血流は検出できず、辺縁にわずかに認める程度であった。

月齢2（図2C）には21×15mmとサイズは縮小したが性状にはほとんど変化がなかった。月齢4（図2D）で14×10mmの低から高エコーの混在する、境界不明瞭な腫瘍へと性状は変化し、内部の無エコー域は消失した。

このように経過観察中に腫瘍は縮小し不明瞭化したものの、月齢8の発熱時に施行した腹部超音波検査にて、腹部全体を占めるように境界不明瞭な80mm以上の高低エコーが混在する内部不均一な腫瘍を認めた（図2E）。腫瘍は腎動脈や腹部大動脈周囲を巻き込むように増大しており、腫瘍内には豊富な血流も認められた。腫瘍周囲には形状不整なリンパ節も認め、腫瘍と一塊になり境界が不明瞭であった。

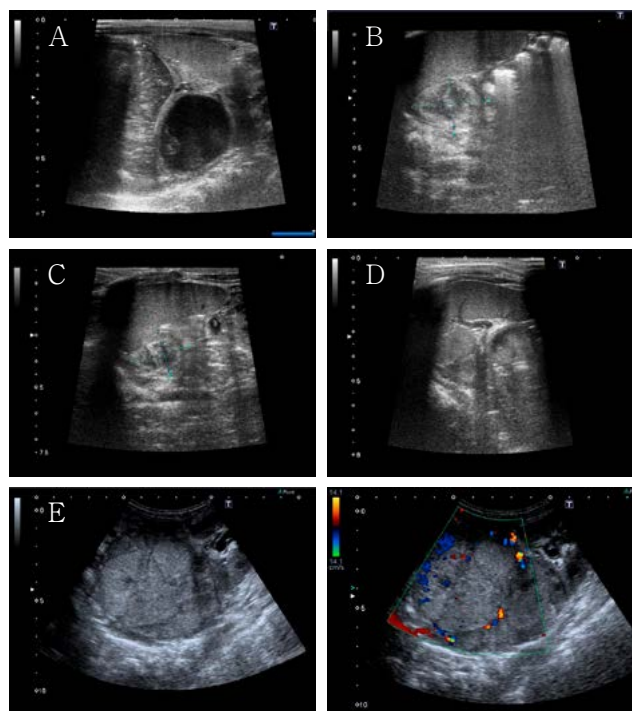


図2 腹部超音波

A: 13生日 B: 月齢1
C: 月齢2 D: 月齢4
E: 月齢8 F: 月齢8カラードプラ

月齢8の入院時血液検査（表1）でNSE 426ng/mL、sIL2-R 1470U/mLと著明に高値を示していた。他LDやS-FDP、Dダイマーも高値を示した。

表1 入院時血液検査

WBC	$15.1 \times 10^3/\mu\text{L}$	AST	78U/L	NSE	426ng/mL
RBC	$3.74 \times 10^6/\mu\text{L}$	ALT	14U/L	AFP	12.9ng/mL
Hb	9.0g/L	LD	1906U/L	CEA	1.6ng/mL
Ht	27.90%	TP	6.4g/dL	CA19-9	17.5U/mL
PLT	$343 \times 10^3/\mu\text{L}$	ALB	3.7g/dL	CA125	28.4U/mL
S-FDP	39.2 $\mu\text{g/mL}$	Na	135mEq/L	sIL2-R	1470U/mL
Dダイマー	19.2 $\mu\text{g/mL}$	K	4.7mEq/L		
		CL	101mEq/L		

発熱時に施行したCT検査（図3）では90mm大の漸増性に造影される腫瘤を認めた。また腹部大動脈周囲～左内腸骨領周囲に多数の腫大したリンパ節を認め、転移も疑われた。

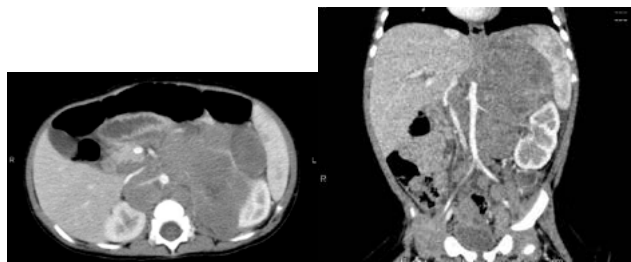


図3 CT検査

^{123}I -MIBGシンチグラフィー（図4）ではCTと同部位に7時間後に淡い集積、24時間後に強い集積が見られた。これらの所見から、神経芽腫が疑われ開腹腫瘍生検が行われた。

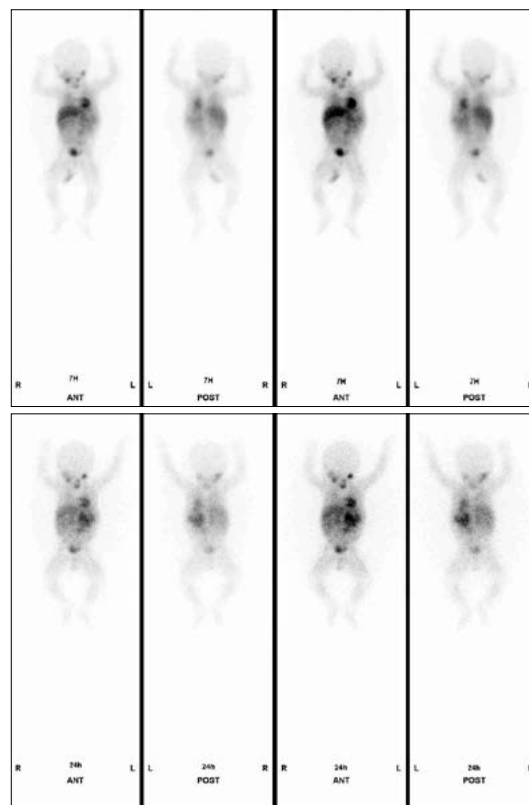
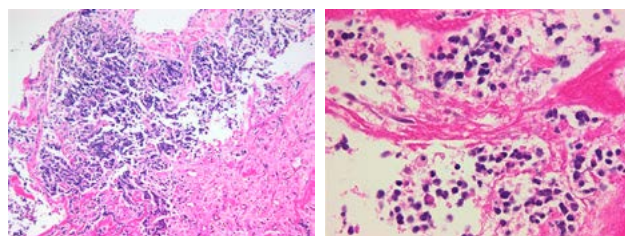


図4 ^{123}I -MIBGシンチグラフィー
上7時間後 下24時間後

【病理所見】腫瘤は壊死裸核状の悪性細胞が平面状に出現しており、核は不整形でクロマチン増量がみられた（図5）。免疫染色にてCD56、NB84aが陽性で神経芽腫と診断された。

国際神経芽腫病理分類（INPC分類）ではundifferentiated typeであった。骨髓生検では腫瘍細胞は認めず、骨シンチでは集積なし、遠隔転移も認めなかった。神経芽腫国際病期分類（INSS分類）ではStage3でMYCN遺伝子増幅あり、高リスク群であった。



HE×40 HE×400

図5 生検組織像

化学療法と自家末梢血幹細胞移植を行い、腫瘍は縮小し、 ^{123}I -MIBGシンチグラフィーでも陰性化したため、腫瘍摘出術が施行された。その後、放射線治療も行い、現在まで寛解を維持している。

考察

近年、胎児スクリーニング検査の進歩により、胎児期や新生児期に発見される神経芽腫が増加している。この時期の腹部腫瘍の正確な診断は容易ではないが、嚢胞性の副腎腫瘍の場合、まずは神経芽腫と副腎出血が鑑別にあがる。両者の鑑別は困難であるが、内部に石灰化を認める場合や腫瘍壁に豊富な血流を認める場合は神経芽腫の可能性が高いとの報告がある⁴⁾。また、胎児期からの嚢胞性腫瘍で退縮傾向を示す腫瘍は良好な経過をたどるとの報告が多い^{3,5)}。副腎出血と嚢胞性神経芽腫を比較した報告でも、存在部位・大きさ・内部性状・隔壁に有意差はなく、神経芽腫のみに微小な石灰化やカラードブラで血流が認められ、形態も内部の性状が不均一な充実性腫瘍へと変化していた²⁾。副腎出血は5か月間の追跡調査でほとんどの症例で消失し、消失しなかった症例も石灰化への変化が見られた⁴⁾。

本症例では経過観察中の腫瘍は縮小傾向にあり、内部エコーは無エコーから高エコーと低エコーの混在する腫瘍に変化し、血流も明らかな亢進はなく、石灰化も認めなかった。以上から、神経芽腫よりも副腎出血のパターンと思われたが、急速に増大し神経芽腫の最終診断となった点で過去の報告例とは異なる⁶⁾。

結語

胎児期に発見された副腎の嚢胞性腫瘍を超音波検査で経時的に観察する機会を得た。月齢4まで観察中の腫瘍は内部エコーも変化し、サイズも縮小傾向で良好な経過をたどっていたが、その後急速に増大した副腎神経芽腫を経験した。新生児期からNSEが高値であったことから、超音波検査上でサイズの縮小や内部エコーが変化しただけで副腎出血と診断するのではなく、神経芽腫も念頭において経過観察する必要があると再認識させられた。

参考文献

1. Zhang K,Zhang Y,Zhang Y,et al : A retrospective analysis of the clinical characteristics of 207 hospitalized children with adrenal masses,Frontiers in Pediatrics,2023;11:1215095
2. 芦名満里子、上村裕保、柄川 剛、ほか：胎児期から退縮傾向を認めた新生児神経芽腫の1例、日本新生児成育医学会雑誌、2018;30:67-72
3. 河崎正裕、高田佳輝、高橋康太：自然退縮した胎児副腎嚢胞の1例、日本小児外科学会雑誌、2002;38:1092-1095
4. EO H,Kim JH,Jang KM,et al : Comparison of Clinico-Radiological Features between Congenital Cystic Neuroblastoma and Neonatal Adrenal Hemorrhagic Pseudocyst, Korean Journal of Radiology,2011;12:52-58
5. 好沢克、山本知子、石曾根新八、ほか：胎児超音波検査で嚢胞性病変として発見された右副腎嚢胞性神経芽腫の1例、日本小児外科学会雑誌、2003;39:771-774
6. 高橋義行、宮島雄二、村松秀城、ほか：マスキングで発見され無治療経過観察5年後に再増大、骨転移をきたした神経芽腫、小児外科、2008;40:1021-1026

症例
報告複視と歩行困難を主訴に救急外来を受診した
Fisher症候群の一例A Case Report: Fisher's syndrome presenting to the emergency department with diplopia
and gait disturbance総合教育研修センター¹⁾、脳神経内科²⁾福田 ゆい¹⁾、甘利 香織¹⁾、盛満 真人²⁾、江里口 誠²⁾、高島 洋²⁾

症例は35歳男性。来院3日前に38.5度の発熱および感冒症状があった。来院前日に複視が出現し歩行困難となり当院救急外来を受診した。神経学的所見では、意識清明、両側瞳孔散大、対光反射の消失、左方視での複視増悪、水平性眼振、右眼瞼下垂を認めた。指鼻指試験は両側拙劣で四肢腱反射は消失していた。頭部単純CTおよびMRIでは異常は認めなかった。髄液検査では細胞数および蛋白の上昇はなかった。糖脂質抗体は抗GM1抗体および抗GQ1b抗体が陽性であった。急性の外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を認めFisher症候群と診断した。本例は瞳孔異常と眼瞼下垂を合併した非典型例であった。Fisher症候群は予後良好だが、ギラン・バレー症候群との合併例では予後不良例があり体系的診察による早期診断や神経学的な局所炎症を評価を行うことで速やかな治療介入が可能となる。

キーワード：Fisher症候群、複視、歩行障害、腱反射

Key words：Fisher's syndrome, diplopia, gait disturbance, tendon reflex

緒言

Fisher症候群はギラン・バレー症候群の一亜型とされており、外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を3徴とする免疫介在性ニューロパチーである¹⁾。約半数は3徴のみを呈する純粋型であるが、残りの半数で瞳孔異常、眼瞼下垂、顔面神経麻痺、球麻痺を伴うと報告されている²⁾。ギラン・バレー症候群は1年後の独歩不能率が16%、人工呼吸器装着率が14%、死亡率が4.4%と予後不良例が報告されている³⁾。一方で典型的なFisher症候群は自然経過による回復が良好とされている⁴⁾。そのためFisher症候群は全例に治療が推奨されるわけではなく、重症例や重症化が想定される症例、ギラン・バレー症候群への移行が想定される症例では経静脈的免疫グロブリン療法や血漿浄化療法が推奨されている⁵⁾。今回我々はFisher症候群の3徴候に加え瞳孔異常、眼瞼下垂を合併した一例を経験したため報告する。

症例

症 例：35歳男性

主 訴：めまい

既往歴：慢性副鼻腔炎、花粉症

アレルギー：食物なし、薬剤なし、喘息なし

内服薬：なし

生活歴：ADL自立、職業はデスクワーク主体の会社員

現病歴：(図1)

来院1ヶ月前より数回のめまいを自覚していたが、20分程度で軽快したため受診せず経過観察していた。X-3日に38.5℃の発熱および感冒症状があり近医を受診し

た。X-2日症状は軽快していた。X-1日に複視、X日めまいに加え、耳鳴も出現したため近医耳鼻咽喉科を受診したが異常は認めなかった。また、複視の改善もなく、近医眼科を受診したが異常は認めなかった。夕方になり複視が増悪し、歩行困難となったため23時に当院救急外来を受診した。

入院時現症：

体温36.8℃、呼吸数28/min、血圧125/87mmHg、脈拍77/min・整、SpO2 100% (室内気)。呼吸音は左右差なく、胸郭の動きも良好であった。腹部や皮膚に異常はなかった。神経学的所見では、意識は清明で高次脳機能障害は認めなかった。脳神経では、瞳孔6mm/6mm、対光反射消失、右眼瞼下垂、左方視で複視増悪および水平性眼振、眼痛を認めた(図2)。顔面麻痺、構音障害、嚥下障害は認めなかった。四肢筋力、感覚の低下は認めなかった。協調運動では指鼻指試験で両側拙劣であった。起立歩行は不可能であった。神経根症状、自律神経症状は認めなかった。髄膜刺激徴候は認めなかった。

検査所見：

血液検査で白血球の軽度上昇を認めた。CRPの上昇は認めなかった。抗アセチルコリンレセプター抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数 2/ μ L、蛋白 41mg/dL、糖 65mg/dL、IgG 3.0 mg/dLであった。神経伝導検査では運動、感覚神経共に遠位潜時、振幅、速度の低下は認めなかった。F波の異常も認めなかった(図3)。画像検査では頭部単純CT、頭部単純MRI(図4)を行い、頭蓋内病変は認めなかった。

入院後経過：(図5)

入院翌日に頭痛および眼痛は増悪した。診察上外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を認めFisher症候群と診断した。本例は瞳孔散大、眼瞼下垂の合併を認め、入院後

Clinical education and training center¹⁾, Neurology²⁾,
Yui Fukuda¹⁾, Kaori Amari¹⁾, Makoto Morimitsu²⁾,
Makoto Eriguchi²⁾ Hiroshi Takashima²⁾

症状の増悪傾向があり、ギラン・バレー症候群を合併している可能性があると判断し、入院2日目より5日間の経静脈的免疫グロブリン療法を行った。治療後も眼痛および複視、ふらつきは残存し、8日目より3日間のステロイドパルス療法を追加した。治療後もふらつきは残存していたが、複視は経時的に改善した。13日目に自力歩行可能となり自宅へ退院した。

退院後経過：

入院18日目に血清糖脂質抗体（抗GM1抗体および抗GQ1b抗体）が陽性であることが判明し、この時点でFisher症候群と確定診断した。48日目の外来時にはふらつきは消失、108日目の外来時に複視消失を確認し、来院から約4ヶ月後に職場復帰した。

考察

Fisher症候群は急性の外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失を3徴とする免疫介在性ニューロパチーである¹⁾。先行感染、髄液蛋白細胞解離などのギラン・バレー症候群と共通する特徴を有し同症候群の亜型とされている。発症率は本邦で10万人あたり年0.22人、2：1で男性優位であり、平均発症年齢は40歳と報告されている⁵⁾。3徴候以外の症状として、瞳孔異常、眼瞼下垂が3分の1以上と比較的高頻度に認められる²⁾。病態の機序としてはギラン・バレー症候群同様に、先行感染病原体上に発現する糖質抗原に対し産生された抗体が末梢神経上の類似した糖鎖抗原に交差反応し神経障害を来す分子相同性機序が知られている⁶⁾。神経伝導検査ではF波を含め末梢運動神経は障害されず、感覚神経活動電位の振幅低下が7～44%で報告されている。ギラン・バレー症候群への移行例は運動神経の異常を呈する確率が高いという報告もある⁵⁾。3徴候を主体とする典型的Fisher症候群は自然経過による回復が良好とされている⁴⁾。一方でギラン・バレー症候群は1年後の独歩不能率が16%、人工呼吸器装着率が14%、死亡率が4.4%と予後不良例が報告されている³⁾。そのためFisher症候群の診断であってもギラン・バレー症候群やビッカースタッフ脳幹脳炎への移行する例では経静脈的免疫グロブリン療法や血漿浄化療法が推奨されている⁵⁾。

本例は3徴候に加え瞳孔異常、眼瞼下垂を合併しており、ギラン・バレー症候群を合併していれば重症化が想定される例と判断し、入院2日目より経静脈的免疫グロブリン療法を行った。また、眼痛が遷延し治療反応性が不良であった。眼痛は本症例において局所炎症を反映した疼痛と考えられたが、遷延したため、ギラン・バレー症候群の予後改善効果がみこまれるとされている経静脈的免疫グロブリン療法とメチルプレドニゾンパルス併用療法⁷⁾を行った。

本症例は初期診断に苦慮した一例であった。その要因として、最終的にFisher症候群との関連は否定的と判断したが発症1ヶ月前から複数回のめまいのエピソードがあり耳

鼻咽喉科領域疾患をまず鑑別疾患に挙げたことがある。めまい自体が、複視に伴う症状であるのか、耳鳴と併せて蝸牛症状を生じ、脳幹部や小脳、もしくは脳神経の走行経路の一部に病変がある可能性が考えられた。

また、初診時の髄液検査で初圧が180mmH₂Oと正常上限であったことと、髄液糖/血糖が0.56と軽度髄液糖の低下があり、頭痛症状と併せて髄膜炎や脳炎といった中枢神経系病変を想起しやすい状況であった。

救急外来での初診時に、神経学的評価のフレームワークとして、腱反射評価を行っていれば、解剖学的診断を末梢神経と正しく診断し、Fisher症候群を最も疑わしい鑑別疾患に挙げて診療を開始できた可能性があり、体系的神経診察の重要性を再確認した一例となった。

結語

複視、歩行障害を主訴に受診し、ギラン・バレー症候群の亜型であるFisher症候群と診断した一例を経験した。本例は瞳孔異常、眼瞼下垂が合併した非典型例であった。Fisher症候群は予後良好とされるが、ギランバレー症候群との合併例では予後不良例もある。体系的診察により早期診断を行うことがまず重要であり、その上でギラン・バレー症候群の合併例や神経学的な局所炎症の評価を注意深く行うことで速やかな治療介入が可能となる。

参考文献

- 1) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med. 1956; 255: 57-65.
- 2) 鈴木千恵子. フィッシャー症候群. Brain and nerve. 2024; 76(5): 508-514.
- 3) 海田賢一. ギラン・バレー症候群. Brain and nerve. 2024; 76(5): 499-507.
- 4) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology. 2001; 56: 1104-1106.
- 5) 日本神経学会 監修 ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン2024.
- 6) 結城伸泰. 分子相同性によるギラン・バレー症候群の発症機序. Brain and nerve. 2015; 67(11): 1341-1346.
- 7) Yamagishi Y, Suzuki H, Sonoo M, et al. Markers for Guillain-Barre syndrome with poor prognosis: a multi-center study. J Peripher Nerv Syst. 2017; 22: 433-439.

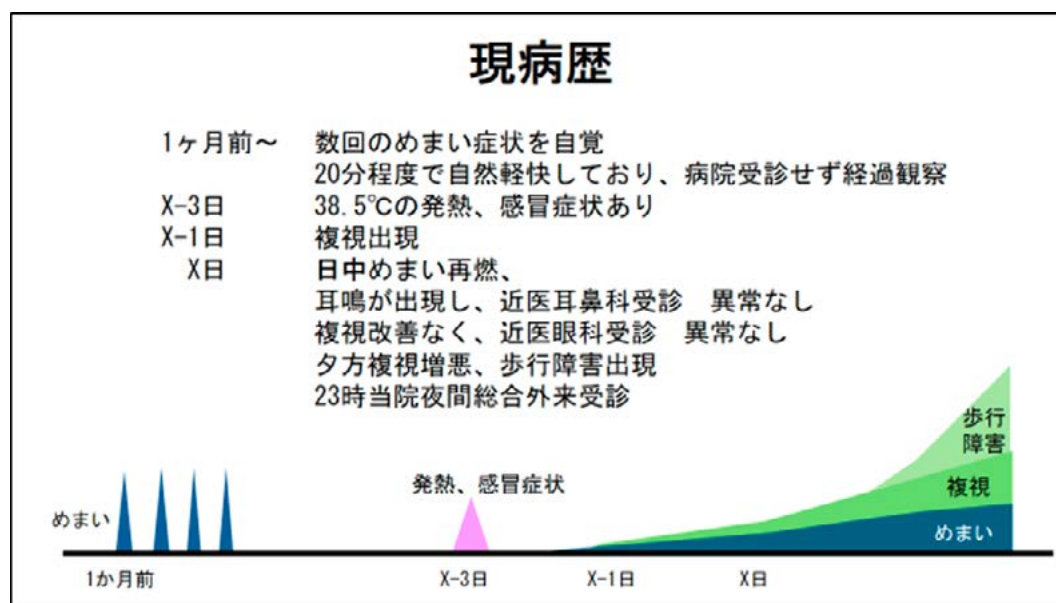


図1



図2 眼所見:両側瞳孔散大、右眼瞼下垂

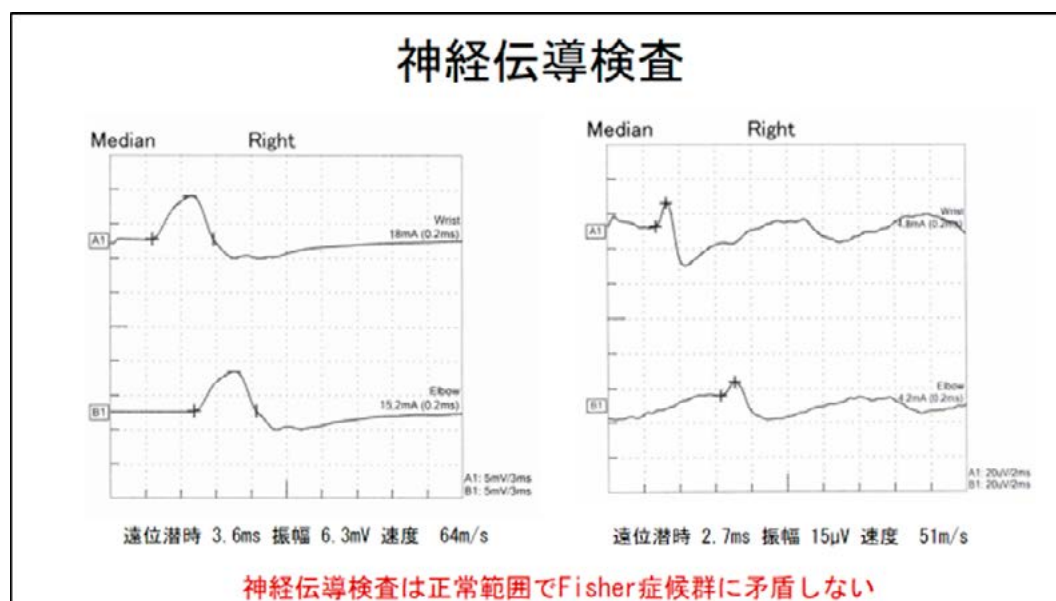


図3

頭部単純MRI

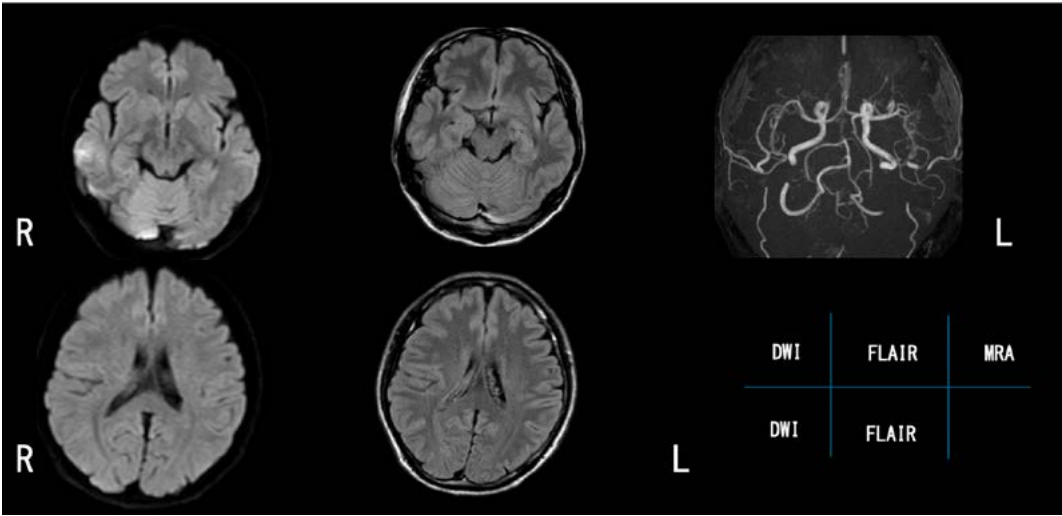


図 4

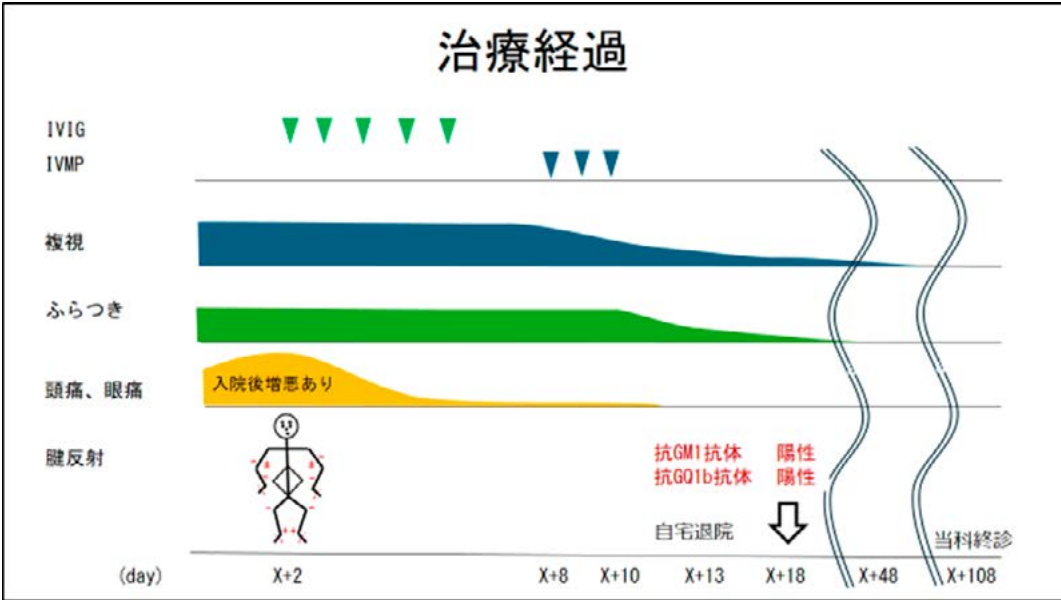


図 5

症例
報告

大量血胸を合併した神経線維腫症1型の一例

The case of Neurofibromatosis type 1 complicated with massive hemothorax

総合教育研修センター 原口 佳奈子、甘利 香織、藤田 尚宏

症例は51歳、男性。胸痛を主訴に近医受診し、鎮痛剤を処方され帰宅したが、胸痛持続したため前医を再受診した。造影CTにて、右血胸と右第4肋間動脈からの出血および血管外漏出を認め、加療目的に当院紹介搬送となった。既往・併存疾患に神経線維腫症1型（NF1）があり、NF1による腫瘍性病変からの出血が疑われた。搬入時は出血性ショックを呈しており、直ちに大量輸血療法、緊急経カテーテル動脈塞栓術（TAE）を施行した。その後、全身状態安定したため自宅退院となったが、熱発と胸水再貯留を認めたため、当院呼吸器外科にて胸腔鏡下胸腔内血種除去術が施行された。

キーワード：神経線維腫症1型、大量血胸、肋間動脈瘤、経カテーテル動脈塞栓術

Key words: neurofibromatosis type 1, massive hemothorax, intercostal aneurysm, Transcatheter Arterial Embolization (TAE)

緒言

神経線維腫症1型患者では血管脆弱性を有する場合があります。胸腔内の血管が破綻した場合には血胸をきたしうる。今回、神経線維腫症1型に合併した右第4肋間動脈破綻による大量血胸を経験したので報告する。

症例

【患者】51歳、男性

【主訴】胸痛

【現病歴】

X日10時頃、胸痛を主訴に近医を受診し、鎮痛剤を処方され帰宅した。16時頃、胸痛改善せず前医を再度受診し、精査目的に造影CTが施行された。右血胸を認め、肋間動脈からの出血および血管外漏出が示唆された。経カテーテル動脈塞栓術（Transcatheter Arterial Embolization; TAE）の適応と判断され、加療目的に当院紹介となった。その後、18時に当院へ搬入された。

【既往歴】神経線維腫症1型、右後縦隔腫瘍摘出後（H8）、右自然気胸（H27）

【内服薬】定期内服なし

【アレルギー歴】

食物（-）、薬剤（-）、喘息（小児期+）

【生活歴】喫煙：15本/日×35年 飲酒：缶ビール1本/日
職業：配達業

【搬入時現症】

気道開通、呼吸数 28回/分、SpO₂ 測定困難（リザーバーマスク10L/分酸素投与下）、血圧 76/51mmHg、心拍数 129回/分、意識レベルGCS6（E1V1M4）、体温測定困難（冷感湿潤あり）

〈頭頸部〉眼瞼結膜蒼白、眼球結膜黄染なし、頸静脈怒

張なし、顔色不良

〈胸部〉心 音：I（→）II（→）III（-）IV（-）明らかな心雑音なし

呼吸音：右→呼吸音減弱 左→清 副雑音なし

〈四肢〉末梢冷感湿潤あり、橈骨動脈触知微弱

〈皮膚〉体幹～四肢に皮下隆起性病変多数

【静脈血液ガス分析】

pH 7.318、HCO₃ 11.7mmol/L、ABE -13.1mmol/L、AnGap 12.6mmol/L、Lac 9.8mmol/L と代謝性アシドーシスおよび高乳酸血症を認めた。（表1）

【血液検査】

RBC 223万/μL、Hb 7.2g/dL、Ht 21.6%と貧血を認め、Fib 190mg/dLと凝固異常も認めた。（表1）

【胸腹部造影CT】（前医にて撮像）

右胸腔内に大量の血液が貯留しており、第4肋間動脈からの活動性出血を認めた。出血部に腫瘍性病変を認め、神経線維腫症1型に合併した出血が疑われた。（図1）

【搬入後経過】

搬入中徐々にバイタルサイン不良となり、搬入時には出血性ショックを呈していたため救急外来にて直ちに気管挿管後、ノルアドレナリン0.05γ（0.05μg/kg/min）投与を開始した。Shock Indexは1.7で出血性ショックを伴う高度貧血のためMTP（Massive transfusion protocol）に準じた輸血療法が必要と判断し、未交差O型RBC4単位とFib<200mg/dLであったためFFP4単位の輸血を直ちに開始し、血管塞栓術に向かった。

【緊急TAE】

透視下では、右血胸により右肺は肺門側へ著明に圧排されていた。右大腿動脈からアプローチし、右第4肋間動脈を選択した。造影にて仮性動脈瘤および造影剤の血

管外漏出像を認めた。第4肋間動脈遠位側は描出されなかったため、動脈瘤の中核側と末梢側にコイルを留置して瘤内の血流を遮断するisolation法は困難と判断し、シアノアクリレート系薬剤（NBCA）で塞栓することとした。塞栓後、右第4肋間動脈造影で仮性動脈瘤および造影剤の血管外漏出像の消失を確認した。大動脈造影を行い、その他の吻合枝がないことを確認して手技を終了した。（図2）

【入院後経過】

TAE後、右胸腔内の血液排出目的に胸腔ドレーンを留置し、挿管管理のまま救命救急センター入院となった。病棟入室時点でドレーン排液約1,300mL認めた。その後、呼吸状態および意識レベルの改善を認めたため抜管した。X+4日に再度造影CT撮像し、胸腔内血腫が減少していたため胸腔ドレーンを抜去したが、X+14日に発熱および胸水再貯留を認め、精査加療目的に当院呼吸器外科に転科となった。胸水穿刺では感染兆候認めず、喀痰培養・胸水培養でも細菌検出されなかった。胸腔ドレーン再留置を行うも、排液量は少なく、胸腔内の血腫残存が疑われた。ADL拡大不足と喫煙での排痰不良に伴う無気肺による随伴性胸水および胸腔内血腫残存による吸収熱と考えられた。その後、熱型落ち着き、全身状態安定したため、ADL拡大のために自宅退院にて経過観察する方針となった。以降の呼吸器外科外来で、発熱と胸水増加傾向を認めた。血腫の自然吸収は期待できないと判断され、X+46日に胸腔鏡下胸腔内血腫除去術が施行された。血腫340mLを搔扱し、術中の出血は少量で、明らかな有害事象なく手術終了した。その後、全身状態著変なく、経過良好のため自宅退院となった。

考察

神経線維腫症1型（NF1）は色素斑や神経線維腫など皮膚をはじめ、眼、骨、中枢神経など各種臓器に様々な病変を生じる遺伝性疾患である。3,000人に1人の割合で発症するといわれており、本邦の患者数は約4万人と推定されている。常染色体優性の遺伝形式であるが、患者の半数以上は孤発例で突然変異によって生じる¹⁾。NF1の病因遺伝子（*NF1*）は17q11.2に座位し、2,818個のアミノ酸で構成される蛋白質（neurofibromin）をコードする。Neurofibrominの中央部約300のアミノ酸は、癌関連遺伝子の一つであるRAS遺伝子の機能を抑制するGTPase活性化蛋白質（GAP）の触媒領域と相同な配列である。そのため*NF1*遺伝子が変位すると活性型RASが増加し、RASシグナル抑制により細胞の異常な増加や分化異常が引き起こされと考えられている²⁾。

通常、診断は臨床症状により行う。臨床的診断基準は①6個以上のcafé au lait斑、②2個以上の神経線維腫またはびまん性神経線維腫、③腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色

素斑、④視神経膠腫、⑤2個以上の虹彩小結節、⑥特徴的な骨病変の存在、⑦家系内（第1度近親者）に同症、7項目中2項目以上で神経線維腫症1型と診断する³⁾。上記の通り、簡単な問診や視診により診断可能である。

神経線維腫症1型では血管脆弱性を有する患者が存在し、0.4~6.4%で血管病変を合併すると報告されている。血管脆弱性をきたす機序としては、①血管内膜への神経線維腫が直接浸潤することによる血管壁の強度を低下させる、②神経線維腫の増殖により血管の栄養血管が圧迫され、虚血をもたらす血管壁を脆弱化させる、③血管内膜で紡錘形細胞が増殖し、中膜が菲薄化して弾性板が脆弱化する、などが挙げられている。好発は肋間動静脈、鎖骨下動脈、内胸動脈とされている⁴⁾。今回の症例と同様に肋間動脈病変に起因する血胸は本邦では25例程度の症例報告があった。（医中誌Web）多くが突然の胸痛、腰背部痛で発症し、動脈瘤破裂が原因となっている。血胸に対する治療は、開胸手術、TAE、保存的加療（胸腔ドレナージなど）が施行されている。手術においては、動静脈の結紮や出血部位の焼灼を試みても血管脆弱性のため、止血に難渋するケースが多くみられた⁵⁾。一方でTAEではカテーテル操作で血管損傷を来した症例も存在するため、慎重なカテーテル操作は勿論のこと、いつでも開胸手術が行える準備は整えておく必要があるだろう。

特発性血胸の原因として、外傷、動脈瘤破裂、大動脈解離、胸腔内腫瘍性病変、血液凝固異常が挙げられる⁶⁾。NF1患者での血胸や腹腔内出血などの血管病変に伴う大出血の報告は散見されており、NF1患者の胸痛や腹痛ではこれらの合併症を念頭に置いて、積極的に超音波検査や単純レントゲン検査を施行することが望まれる。

結語

神経線維腫症1型（NF1）に合併した血管病変が原因と考えられる大量血胸を経験した。NF1は簡単な問診や視診により診断が可能であり、緊急時においても特定可能である。NF1患者の胸痛を見た場合には血管病変を想起して診療にあたる必要がある。

利益相反

本論文について申告する利益相反はない。

参考文献

- 1) 高木廣文ほか、厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和62年度研究報告書;1988年、11-15
- 2) 今村淳、神経線維腫症（von Recklinghausen病）、小児内科2016年48巻増刊号、改訂5版、東京医学社;2016年、277-281
- 3) 吉田雄一、倉持朗、太田有史ほか、神経線維腫症1型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン2018、日

皮会誌、2018;128(1):17-34

- 4) 大迫隆敏、福田章浩、多久和輝尚、神経線維腫症1型に合併した緊張性気胸と多発動脈出血緊急手術と経皮的動脈塞栓術により救命し得た一例、日呼外会誌、2023;37:40-46
- 5) 嶋田喜文、川向純、新納英樹ほか、神経線維腫症I型に合併した肋間動脈破裂の一例、日呼外会誌、2015;29:775-780
- 6) 川本常喬、穴山貴嗣、山本麻梨乃ほか、肋間動脈瘤破裂による大量血胸を来した神経線維腫症1型の1例、日呼外会誌、2019;33:64-70

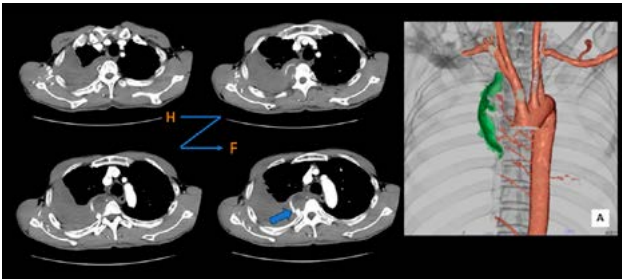


図1 造影CT

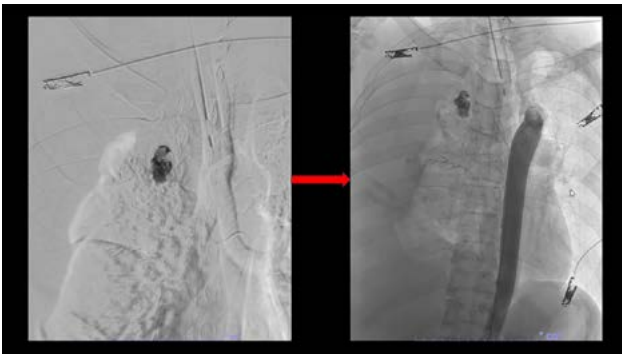


図2 緊急TAE

表1 検査所見

【静脈血液ガス分析】		【血液検査】	
FiO2	80.0%	<血算>	
pH	7.318	WBC	10500/ μ L
pCO2	22.7mmHg	RBC	223万/ μ L
pO2	316mmHg	Hb	7.2g/dL
HCO3	11.7mmol/L	Ht	21.6%
ABE	-13.1mmol/L	PLT	17万/ μ
tHb	7.7g/dL	<生化学>	
AnGap	12.6mmol/L	AST	11U/L
Lac	9.8mmol/L	ALT	6U/L
T-Bil	0.4mg/dL	LD	100U/L
		ALP	37U/L
		TP	3.8g/dL
		ALB	2.1g/dL
		CK	32U/L
		UN	17.4mg/dL
		CRE	0.82mg/dL
		Na	137mmol/L
		K	4.3mmol/L
		Cl	110mmol/L
		CRP	0.01mg/dL
		<凝固>	
		PT	14.5s
		APTT	40.8s
		Fib	190mg/dL
		S-FDP	<1.0 μ g/mL

症例報告

造影CTにて診断し得たSAMの1例

A case of segmental arterial mediolysis(SAM) diagnosed by contrast-enhanced CT scan

総合教育研修センター¹⁾、消化器外科²⁾、心臓血管外科³⁾、放射線科⁴⁾
森 桃子¹⁾、甘利 香織¹⁾、藤田 尚宏¹⁾、伊藤 孝太郎²⁾、里 学³⁾、安座間 真也⁴⁾、岸川 浩尚⁴⁾

症例は43歳の男性。徐々に増悪した心窩部痛で前医を受診。血圧の異常高値あり。単純CT撮影されるも原因が特定できなかったため精査目的にWalk-inで当院を紹介受診した。当院受診時の血圧は181/131mmHgと高値で、心窩部に自発痛を認めた。反跳痛は認めなかった。造影CTを撮影したところ、十二指腸水平脚周囲～小腸間膜に血腫を認め、その中に動脈の広狹不整像を認めた。また、腹腔動脈～総肝動脈にも同様の所見を認め、segmental arterial mediolysis (以下SAM) による動脈解離、血腫と診断した。腹部内臓動脈瘤は比較的高頻度の疾患で、その成因として最近注目されているのがSAMである。今回のような血圧の異常高値を伴う腹痛患者では、血管病変を考慮し、単純CTで異常が指摘できない場合でも、積極的に造影CTまで施行する必要があると思われる。

キーワード：分節性動脈中膜融解、高血圧、造影CT、経カテーテル的動脈塞栓術、心窩部痛
Key words: segmental arterial mediolysis(SAM), hypertension, contrast-enhanced CT, transcatheter arterial embolization (TAE), epigastric pain

緒言

SAMは非炎症性、非動脈硬化性の疾患で、腹部内臓動脈の動脈解離や動脈瘤の成因となる。今回、SAMが原因で腹部内臓動脈瘤、動脈解離を形成し、後腹膜出血をきたした症例を経験したので報告する。

症例

【症 例】 43歳、男性
【主 訴】 心窩部痛
【現病歴】 X日朝から腰痛を自覚していた。昼過ぎに運転中に心窩部痛が出現し、徐々に増悪してきたため、夕方に前医を受診した。血圧が207/134 mmHgと異常高値であったが、単純CTでは原因不明のため精査目的で当院紹介となった。
【既往歴】 高血圧症（指摘されていたが未加療）、アトピー性皮膚炎
【常用薬】 アトピー性皮膚炎に対する内服薬、外用薬
【家族歴】 血管の緊急治療を要するような家族歴はない
【生活歴】 喫煙：10本/日 20歳～
 飲酒：毎日 1～2合未満/日
【身体所見】
意識清明、血圧 181/131mmHg、心拍数 80回/分、整、SpO₂ 97%（大気）、呼吸数 30回/分、体温 36.9℃
腹部：平坦、軟、発疹あり（元々あるもので増悪なし）、心窩部に自発痛あり・圧痛なし、反跳痛なし、腹

痛は間欠的（増悪と軽快あり）、NRS 9/10、腸蠕動音減弱・亢進なし

背部：CVA叩打痛なし

【静脈血液ガス】

pH 7.396、PCO₂ 44.3mmHg、PO₂ 30.9mmHg、HCO₃⁻ 27.2mmol/Lとアシドーシスやアルカローシスは認めなかった。

【血液検査】

WBC 8,600/μL、CRP 1.75mg/dLと炎症所見の上昇は軽度であった。Hbは16.1g/dLと貧血も認めなかった。トロポニンI、CK-MBの上昇も認めなかった。Dダイマーは3.5 μg/mLと上昇を認めた（表1）。

表1 検査所見

<生化>		<CBC>	
AST(GOT)	26U/L	WBC	8.6×10 ³ /μ
ALT(GPT)	21U/L	RBC	4.89百万/μL
LD(IF)	433U/L	Hb	16.1g/dL
ALP(IF)	62U/L	Ht	47.3%
TP	7.1g/dL	PLT	282×10 ³ /μ
AMY	64U/L	<凝固>	
TB	1.2mg/dL	PT秒	9.9 SECOND
CK	120U/L	PT%	144.3%
UN	11mg/dL	PT比	0.83
CRE	0.64mg/dL	PTINR	0.83
Na	138mmol/L	APTT秒	25.5 SECOND
K	4.7mmol/L	APTT・比	0.93
Cl	102mmol/L	Dダイマー	3.5 μg/mL
Ca	8.9mg/dL	<VBG>	
GLU(血清)	108mg/dL	FiO ₂	21.0%
CRP	1.75mg/dL	pH(T)	7.396
トロポニンI	<10.0pg/mL	pCO ₂ (T)	44.3mmHg
CK-MB・CL	<1.0ng/mL	pO ₂ (T)	30.9mmHg
		HCO ₃	27.2mmol/L
		ABE	1.7mmol/L
		AnGap	9.0mmol/L
		Lac	1.5mmol/L

Clinical education and training center¹⁾,
Department of Gastroenterological Surgery²⁾,
Cardiovascular Surgery³⁾, Radiology⁴⁾
Momoko Mori¹⁾, Kaori Amari¹⁾, Naohiro Fujita¹⁾, Kotaro Ito²⁾,
Manabu Sato³⁾, Shinya Azama⁴⁾, Hirotaka Kishikawa⁴⁾

【12誘導心電図】

心拍数 70回/分で洞調律であり、軸偏位や心肥大の所見は認めなかった。また、ST変化は認めなかった。

【腹部造影CT】（図1）

血圧が高いこと、痛みがNRS9/10とかなり強いこと、またDダイマー軽度高値などから血管病変の可能性を疑い、腹部造影CTを施行した。十二指腸水平脚周囲～小腸間膜に血腫を認め、その血腫内には広狭不整の動脈を認めた。また、腹腔動脈～総肝動脈にも同様の所見を認め、SAM (segmental arterial mediolysis) による動脈解離、血腫と考えられた。明らかなextravasationは認めなかった。血腫は小腸間膜内の異常動脈を中心に広がっており、同血管が出血の責任病変であると考えられた。

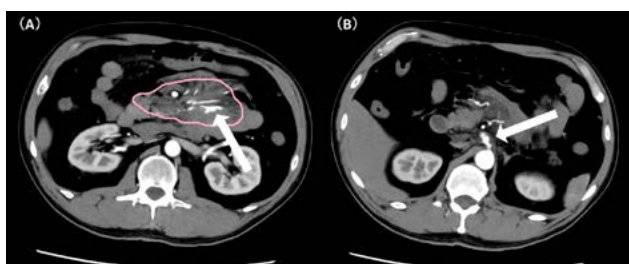


図1 腹部造影CT

- (A) 十二指腸水平脚周囲～小腸間膜に不整形の高吸収域を認め、血腫と考えられる(囲い部分)。小腸間膜の血腫内には広狭不整の動脈を認める(矢印)。
(B) 腹腔動脈～総肝動脈にも同様の所見を認める(矢印)

【CT angiography】（図2）

CT angiographyではSAMに特徴的な、動脈の数珠状の不整な拡張（動脈瘤）と狭小化を認める。

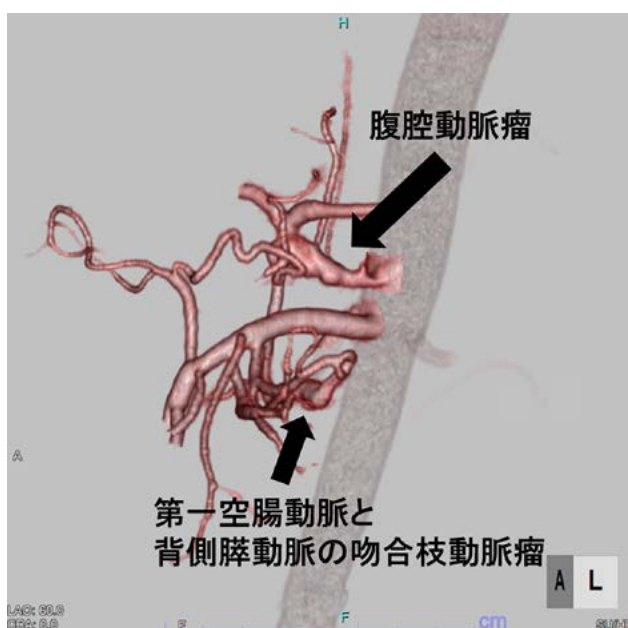


図2

【診断】

腹部造影CTやCT angiographyの所見から、SAMの診断となった。SAMによって形成された解離性動脈瘤により後腹膜出血を呈したものと推察された。

【入院後経過】

救急外来にて降圧・鎮静を開始した。前医単純CTより血腫が増大しており、緊急動脈塞栓術（TAE）を行う方針とした。上腸間膜動脈（SMA）造影で、背側腓動脈と第1空腸動脈に吻合を認め、吻合血管に解離を認めた。明らかなextravasationは認めなかったが、同血管が出血の責任血管と考えられた。解離部より分枝が複数出ており、isolationを施行した。（図3）

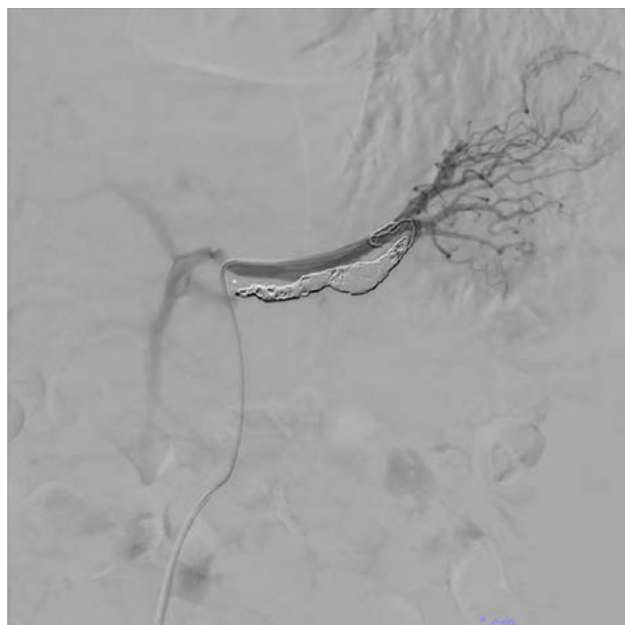


図3 背側腓動脈と第1空腸動脈の吻合血管に
isolationを施行
(背側腓動脈側φ3.6mm、瘤φ6.9mm)

腹腔動脈造影は、SMA造影で責任血管（吻合枝）の解剖の把握が出来たこと、動脈解離が増悪するリスクがあることから施行しない方針となった。

入院後から、収縮期血圧が120mmHg未満となるように血圧コントロールを開始した。入院4日目から食事を再開したが、腹部症状の再燃なく経過した。入院8日目に再度造影CTを行った。塞栓血管の描出はなく血腫は著明に減少していたが、総肝動脈起始部の真腔狭窄は増悪し腹腔動脈遠位は径9mmで前回より拡大していた。消化器外科、心臓血管外科、放射線科で協議を行い、①アプローチが困難であること、②SAMは自然軽快する可能性もあることから、現段階で予防的に手術等の処置を行うことは手術侵襲・合併症リスクを考慮すると、推奨できないという判断となった。入院9日目に退院となり、当院消化器外科外来で定期的に画像経過を観察する方針とした。

考察

腹部内臓動脈瘤は比較的稀な疾患で、全人口の1%程度にみられると報告されている。腹部内臓動脈瘤の症状としては破裂例の多くが突然の腹痛で発症し、その後ショック状態に陥るとされ、上腹部不快感に続く心窩部痛が90%以上、動脈瘤触知が50%、悪心・嘔吐・消化管出血はまれと報告されている¹⁾。腹部内臓動脈瘤の成因には、動脈硬化性変化、外傷、先天性形成不全、膵炎、感染・免疫異常による血管炎などがある²⁾が、最近注目されている成因としてSAMが挙げられる。

SAMは、1976年にSlavin & Gonzalez-Vitale³⁾が最初に提唱した非炎症性、非動脈硬化性の変性疾患概念であり、主として腹部臓器の筋性動脈に動脈瘤を形成する急性の疾患である。腹部での発生部位と頻度は、腹腔動脈領域60%、上腸間膜動脈領域17%、腎動脈14%、下腸間膜動脈領域9%と報告されている⁴⁾。SAMの病理学的な変化としては、まず中膜の平滑筋細胞の水疱化に始まり、次に外側から中膜の融解が起こり、滲出液やフィブリン沈着を伴った間隙が形成される。この状態で内膜の断裂が起こり動脈壁の解離が生じると、残された外膜が拡張して動脈瘤が形成される⁵⁾。これらの変化は、発症後1～1.5ヶ月で修復され始め、血管壁を修復するのに2ヶ月から4年かかり、ほぼ3年で安定化するとされている⁶⁾。内山ら⁷⁾は、病理組織学的検査所見が得られないSAMの臨床的診断基準として、①中高齢者、②炎症変化・動脈硬化性変化などの基礎疾患がないこと、③突然の腹腔内出血で発症すること、④血管造影検査にて血管に数珠状の不整な拡張と狭窄（beading and narrowing sing と呼ばれる数珠状変化）を認めることを挙げている。また、Michaelら⁸⁾は、SAMの確定診断のgolden standardは病理組織診断としながらも、CT angiographyによる特徴的な画像所見により診断が可能であると述べている。

本症例は手術を行っておらず、病理組織学的検査所見が得られていない。そのため、前述の臨床的診断基準を用いると、基礎疾患に動脈硬化性変化を起こしうる高血圧があるため基準のうち①、③、④は満たす。また、CT angiographyにて特徴的な画像所見（数珠状変化）を認めており、この所見だけでもSAMと診断可能であると思われる。

SAMの治療法は、従来手術が第一選択とされてきた。しかし、近年、Pillaiら⁹⁾は、SAMの治療選択は臨床所見、病変血管の部位、臓器虚血の有無に応じて選択すべきであるとしている。岩永ら¹⁰⁾は、初期対応時に患者のショックの程度を外傷治療に準じて見極め、病態が許せば造影CT、血管造影検査を行い、1) 全身状態が安定し造影剤の血管外漏出も見られない場合は経過観察を、2) ショックが改善せず血管外漏出が見られる場合はまずTAEを、3) TAE施行不能例や腸管虚血（左右結腸動脈など）が予想

される場合は手術を行うべきである、と提唱している。実際、本邦にて活動性出血のないSAMに対して保存的加療を行った報告では、7割程度の症例でCT所見の改善を認めた。これら保存的治療で軽快した症例の共通の臨床所見として、1) 安定した全身状態、2) 非活動性出血、3) 出血源の血管部位の径が小さいこと、4) 臓器虚血の可能性が少ないことが挙げられている。

本症例は背側腓動脈と第1空腸動脈の吻合血管、腹腔動脈に解離及び動脈瘤を認めた。血管造影検査にて、造影剤の血管外漏出は認めなかったものの、前医単純CTよりも血腫の増大を認め、緊急TAEの適応になった。腹腔動脈の解離性動脈瘤は、未破裂で臓器虚血は認めず、吻合枝の解離性動脈瘤治療後の全身状態は安定しており、経過観察の方針となった。

幸いにも、本例では、破綻部位が極小で自然止血したものと考えられるが、再破裂予防としてのTAEが施行されなければ再度出血を来し、出血量に応じてショックに至る可能性があり、早期に血管破綻を指摘することは重要である。急性の腹痛は、救急外来受診のよくある主訴であるが、原因となる臓器は多臓器にわたり、病態も軽症から致死的なものまで幅広く、診断に難渋することも多い。大動脈解離などの血管病変では、カテコラミンリリースによると思われる高血圧を伴うことが多いとされていることから¹¹⁾、異常高血圧を伴う腹痛では、遅滞なく血管病変の評価を目的とした造影CTが望まれる。

結語

腹部内臓動脈瘤は破裂例の多くが突然の腹痛で発症し、その後ショック状態に陥り致死の状態となり得るため、見逃してはいけないCritical diseaseである。今回のように、高血圧を伴う腹痛症例で、痛みが強く遷延する場合は、血管病変も疑い、積極的に造影CTを施行する必要がある。

本論文の要旨は、令和6年度好生館医学会（2024年、佐賀市）にて発表した。

参考文献

- 1) Stanley JC, Wakefield TW, Graham LM et al, Clinical importance and management of Splanchnic artery aneurysms, J Vasc Surg, 1986 ; 3(5) : 836-840
- 2) 大屋久晴、永田二郎、間瀬隆弘ほか、右胃大網動脈瘤破裂による大網出血・腹腔内出血の1例、手術、2008 ; 62 : 1345-1348
- 3) Slavin RE, Gonzalez-Vitale JC, Segmental mediolytic arteritis : a clinical pathologic study, Lab Invest, 1976 ; 35(1) : 23-29
- 4) Slavin RE, Saeki K, Bhagavan B et al, Segmental arterial mediolysis : a precursor to fibromucular dysplasia?, Mod Pathol, 1995 ; 8(3) : 287-294

- 5) 山際武志、守田誠司、大塚洋幸ほか、中結腸動脈瘤破裂により発症したSegmental arterial mediolysis (SAM) の1例、日救急医学会誌、2009 ; 20 : 265-269
- 6) Slavin RE, Segmental arterial mediolysis: course, sequelae, prognosis, and pathologic-radiologic correlation, Cardiovasc Pathol, 2009 ; 18(6) : 352-360
- 7) 内山大治、小金丸雅道、安陪等思ほか、原因にSegmental mediolytic arteriopathy が疑われた腹腔内出血症例に対し塞栓術が有効であった1例、IVR、2005 ; 20 : 278-281
- 8) Michael M, Widmer U, Wildermuth S et al, Segmental arterial mediolysis : CTA findings at presentation and follow-up, AJR Am J Roentgenol, 2006 ; 187 : 1463-1469
- 9) Pillai AK, Iqbal SI, Liu RW et al, Segmental arterial mediolysis, Cardiovasc Intervent Radiol, 2014 ; 37(3) : 604-612
- 10) 岩永彩子、爲廣一仁、松浦泰雄ほか、Segmental arterial mediolysisの治療、日本消化器外科学会雑誌、2019 ; 52(7) : 345-357
- 11) Peter L, Robert OB, Douglas LM et al, Chapter 56 Disease of the aorta, Aortic dissection: Peter L, Braunwald's Heart Disease, 8th edition, Philadelphia: Saunders: 2007, 1471-1472