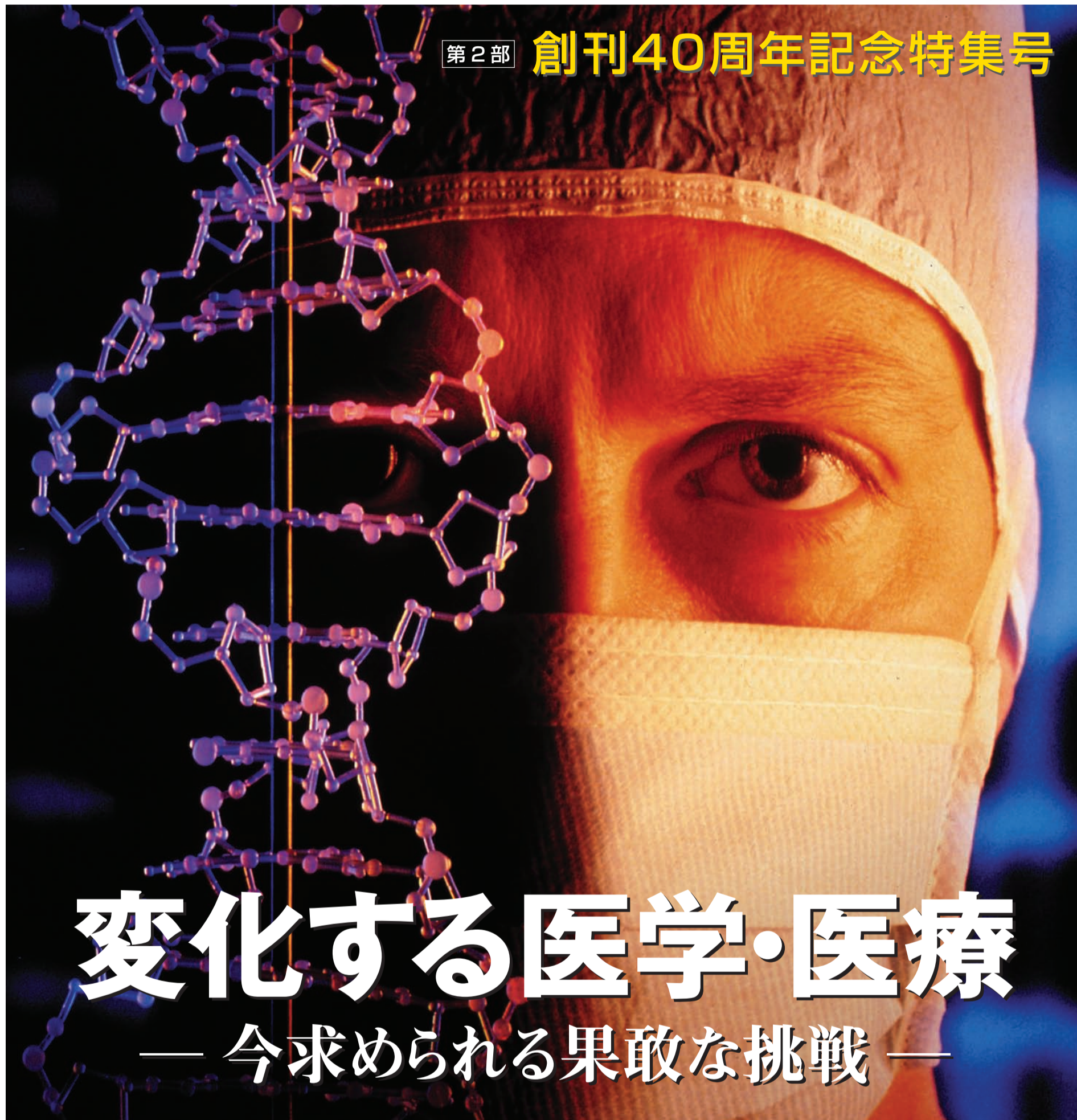


Medical Tribune



第2部 創刊40周年記念特集号



変化する医学・医療

— 今求められる果敢な挑戦 —

目次

Special Report 世界の権威に聞く

人類の健康を大きく損ねている重要疾患のうち、近年、診断や治療に著しい変化の見られた10疾患を取り上げて、海外の世界的権威にその歩みを振り返ってもらうとともに、近い将来の展望についても聞いた。また、日本人ドクターにコメントを寄せてもらった。

- 1. 心不全** 98
Marvin A. Konstam
【コメンテータ】大阪大学大学院循環器内科学 堀正二 教授
- 2. 糖尿病** 99
C. Ronald Kahn
【コメンテータ】東京大学大学院糖尿病・代謝内科 門脇孝 教授
- 3. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)** 102
Bartolome R. Celli
【コメンテータ】順天堂大学呼吸器内科 福地義之助 客員教授
- 4. 新型インフルエンザ** 104
Robert G. Webster
【コメンテータ】国立感染症研究所感染症情報センター 岡部信彦 センター長

- 5. 慢性骨髄性白血病 (CML)** 105
Hagop Kantarjian
【コメンテータ】自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 神田善伸 教授
- 6. 脳梗塞** 106
Thomas G. Brott
【コメンテータ】国立循環器病センター 山口武典 名誉総長
- 7. HIV/AIDS** 108
David A. Cooper
【コメンテータ】国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター 岡慎一 センター長
- 8. 前立腺がん** 113
Peter T. Scardino
【コメンテータ】国立がんセンター 垣添忠生 名誉総長
- 9. 上部消化管疾患** 114
Barry Marshall
【コメンテータ】北海道大学大学院消化器内科学 浅香正博 教授
- 10. アルツハイマー病** 116
Michael W. Weiner
【コメンテータ】東京大学大学院神経病理学分野 岩坪威 教授

直面する日本の医療危機—どう回避するか

- 座談会/崩壊の危機打開に向けて 120
司会：独立行政法人国立病院機構 矢崎義雄 理事長ほか 出席者4人
- ルポ/
1. 英国の医療荒廃と医療改革から学ぶ 124
日本福祉大学社会福祉学部 近藤克則 教授
- 2. 医師不足時代における女性医師のポジションと役割 126
大阪厚生年金病院 清野佳紀 院長ほか
- 3. 基礎医学研究の衰退が医療全体の崩壊を招く 130
大阪大学微生物病研究所疾患糖鎖学 谷口直之 教授 兵庫医科大学化学 鈴木敬一郎 教授
- 匿名座談会/過酷な労働下で医師は何を思うのか 134
【出席者】40代の開業医、市中病院勤務医、大学病院勤務医
- 創刊40周年に寄せて—Medical Tribune紙に期待するもの 138
- PHOTO SKETCH—バーチャル・サージェリー・システム— 139
- クロスワードパズル、40年前のMT紙より 140

心不全

Marvin A. Konstam

タフツ大学内科教授、タフツ・ニューイングランド医療センター循環器科部長

1975年コロンビア大学内科・外科学部卒業。89年タフツ大学内科教授に就任。研究領域はおもに心室リモデリングの病因論的研究、心不全の薬物療法、治療の質改善など。米国心臓病学会/米国心臓協会および米国心不全学会の心不全診療ガイドライン執筆委員などを歴任。現在、米国心不全学会副会長。



心不全の病態には交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の賦活が密接に関連する。このためβ遮断薬とRAAS阻害薬をいかに使いこなすかが、予後改善の鍵を握る。タフツ大学内科のMarvin A. Konstam教授に、最近の心不全薬物療法の動向や今後の展望について聞いた。

重症・心筋梗塞後心不全にはACEIまたはARB+抗アルドステロン薬の併用が必須

——現在利用可能なRAAS阻害薬を用いた至適併用療法は、どうあるべきですか。

RAAS阻害薬の登場は、心不全の治療を大きく前進させました。明らかな左室駆出率(LVEF)低下を伴う場合には、まず全例にアンジオテンシンⅡ(AII)の作用を抑制するACE阻害薬(ACEI)、AII受容体拮抗薬(ARB)のいずれかを投与します。

一方、アルドステロンは心筋だけでなく、脈管系に対しても炎症や線維化を惹起し、その分泌にはAII以外の機序も関与しています。したがって、臨床試験で抗アルドステロン薬追加投与の有用性が証明された重症心不全患者(RALES)、急性心筋梗塞後の症候性心不全患者(EPHESUS)には、抗アルドステロン薬の併用が必須です。このほか抗アルドステロン薬の併用を考慮すべき対象としては、β遮断薬とACEIまたはARBの併用にもかかわらず症状が持続する例が挙げられます。関連するメカニズムは幅広い患者に適用できると考えられますが、心不全患者全般に対する抗アルドステロン薬の有益性はまだ証明されていません。

CHARM試験から、ACEIとARBの併用も主張できるでしょう。しかし、臨床ではACEIとARBの併用はあまり広く行われていません。それよりは、ACEIと抗アルドステロン薬の併用が優勢です。ACEI、ARB、抗アルドステロン薬の3薬の併用療法による効果増強については、あまりデータはなく、副作用として高カリウム(K)血症のリスクが増します。

直接的レニン阻害薬は、阻害部位は異なりますが、ACEIやARBと同じく、最終的にAIIの作用を抑制します。米国での適応は高血圧症のみで、私自身使用経験がありません。心不全治療でACEIやARBの代替薬になりうるか、それ以上の有益性を示すのか、現時点ではまだ予測できません。

——抗アルドステロン薬投与時の注意点は？

抗アルドステロン薬投与時には高K血症の発症に注意を要します。重要なポイントは高用量を用いる必要はないことです。投与開始数週間は特に注意深く血清K値をモニターすべきです。腎障害や糖尿病合併例にはとりわけ注意が必要です。

有効性、一般的な安全性について、スピロノラクトンとエプレレノンに相違があるというエビデンスはないと思います。エプレレノンの長所の1つは、女性化乳房の問題がない点です。RALESでは、スピロノラクトン群の女性化乳房発症率は9%でした(プラセボ群1%)。一方、米国ではスピロノラクトンはエプレレノンに比べはるかに安価で、問題が生じたらエプレレノンに切り替えるとの選択肢もあります。どちらを優先するかは、臨床家や患者の判断によります。

β遮断薬は、より早期から積極的に導入・増量開始の方向へ

——β遮断薬の導入時期、目標用量まで増量するためのコツについて、お聞かせください。

β遮断薬の導入は、より早期に入院中の開始へと移行してきています。現在では心不全で入院し、いったん安定化して体液バランスが容認できる患者に、院内でβ遮断薬の投与を注意深く開始することに不安はありません。増量のペースも速まり、最近では、より積極的に低用量を数日投与した後、増量を開始するようになってきています。もちろん、全般的には数日～数週間隔と幅があります。

米国では、臨床試験で有益性が証明されたカルベジロール、長時間作用型メトプロロールなどのβ遮断薬を用い、有用性が得られた用量か、患者が耐容できる最大用量を目標用量として増量を試みるのが適切な治療です。というのも、β遮断薬は薬理的に多様で、個々の薬剤で非常に異なるからです。徐脈や許容範囲を超える心拍数低下、症状を伴う低血圧、疲労などの副作用が出現した

ら、そこで増量を中止するか、もう少しゆっくり増量すべきでしょう。

スタチンで心不全患者の予後は改善せず

——CORONA試験では、心不全患者へのスタチン製剤ロスバスタチンの追加投与は、心血管死、非致死性心筋梗塞・脳卒中を併せた心血管イベントのリスクを8%減少させたものの、有意差に至りませんでした。この成績をどう解釈されますか。

CORONAは虚血性の心不全患者を対象としており、その結果は多くの人々に驚きであったと思います。というのも、虚血性心疾患患者に対するスタチンの有益性を示すエビデンスは豊富です。虚血性心疾患を伴わない心不全患者においても、観察試験ではスタチンの価値を示唆するデータがあったからです。結局、心不全患者は急性の虚血性イベントよりも他の要因で死亡に至るのだと思います。同試験の心血管死は不整脈性のイベントか、虚血に関連しない心不全の進展に関連したイベントであったようです。しかし、傾向としては、スタチン群でエンドポイントがすべて好ましい方向にありました。

この報告から私が受け取ったメッセージは、「現在の診療に何も変化は生じない」ということです。心不全を合併しているか否かにかかわらず、虚血性心疾患を伴う患者にはスタチンを使用する。その点は、CORONAによっても変わりません。

バソプレシン受容体拮抗薬が心不全の急性増悪の治療に有望

——今後の心不全治療について、どのような展望をお持ちですか。

幹細胞療法は、非常に有望と考えています。再生テクニックや移植テクニックによって、新しい心筋細胞を作製できれば非常にエキサイティングですが、臨床応用には長い年月を要するだろうと思います。

今後有望な新薬候補の1つに、バソプレシン受容体拮抗薬があります。私たちは昨年、低LVEFと体液貯留を伴う心不全の急性増悪による入院患者を対象に、tolvaptanの効果を検討した大規模臨床試験EVERESTの結果を発表しました(JAMA 2007; 297: 1319&1332)。この研究では、残念ながらtolvaptanのルーチン使用は、心不全入院患者の長期の総死亡、心不全による入院などの改善を示せませんでした。しかし、急性期治療として腎機能の悪化や他の重篤な副作用を生じることなく、体液バランスの改善、呼吸困難や浮腫などの症状改善が得られました。バソプレシン受容体拮抗薬については、現在進行中の臨床試験によって、このクラスの薬剤の最良の投与対象や最善の投与方法が明らかになるものと期待しています。

Comment

慢性心不全の標準治療はRAAS阻害薬+β遮断薬

日本人においてもβ遮断薬は目標用量まで増量すべき

大阪大学大学院循環器内科学教授 堀正二

慢性心不全に対しては、わが国でも軽症ではACEIまたはARB+β遮断薬が必須で、重症では抗アルドステロン薬を追加した3薬併用療法が標準治療です。ACEIとARBの効果は、ほぼ同等とみなしています。

わが国では古くからスピロノラクトンがK保持性利尿薬として汎用されており、同薬の使用にあまり抵抗がありません。昨年エプレレノンが高血圧の適応で認可され、今後、高

血圧を伴う心不全患者に積極的に使用されることになるでしょう。

β遮断薬の用量に関して、私たちが実施したMUCHA試験では、プラセボ群に比べてカルベジロール5mg/日、20mg/日の両群で、心不全の悪化による入院が有意に抑制されました。この結果から、増悪を懸念して5mg/日で増量を中断するケースが多く見られます。しかしLVEFの改善には用量依存性があり、可能な限り

20mg/日まで増量を試みるべきです。

市販後調査によると、同薬の平均使用量は7.5mg/日で、入院・死亡のイベント抑制には用量依存性の傾向があります。私自身は入院中に7.5mg/日まで増量し、その後外来で20mg/日を目標に増量しています。

わが国では脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)ガイド下のβ遮断薬導入が普及し始めており、BNP>200pg/mLが心不全症状発現の1つの目安となります。日本人におけるβ遮断薬の至適用量や増量スピードなどについては、現在進行中のJ-CHF試験で明確になると期待されます。

一方、CORONA試験では、結局ス

タチンには心不全悪化によるイベント抑制効果は認められませんでした。

新薬に関して、わが国でも心性浮腫治療薬として、バソプレシン受容体拮抗薬tolvaptanの第Ⅲ相試験が進行中です。また急性増悪に対しては、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)の使用が普及してきています。

一方、収縮非同期性を呈する重症慢性心不全患者の治療として、両心室ペーシングを用いた心臓再同期療法(CRT)や、CRT機能付き植え込み型除細動器の使用が拡がりを見せています。レスポンドと、20~30%を占める非レスポンドをどう見分けていくかが今後の課題です。

糖尿病 C. Ronald Kahn

ハーバード大学教授、ジョスリン糖尿病センター前所長

2000年から2007年までジョスリン糖尿病センター所長。インスリン受容体チロシナーゼを発見。2型糖尿病や肥満におけるインスリン抵抗性状態のネットワークの変化やこれらシグナルの遺伝的・環境的要因の解明に努める。



日本だけでなく世界的に糖尿病患者数は増加傾向にあり、それに伴う合併症の増加も予想される。そのため、糖尿病治療の成功は臨床的転帰の改善にとどまらず、社会的・医療経済的にも希求されているのが現状である。ここでは、糖尿病研究を約40年リードしてきたジョスリン糖尿病センター前所長で、ハーバード大学のC. Ronald Kahn教授に、これからの糖尿病克服の鍵について聞いた。

増加を続ける糖尿病患者

—— 米国における糖尿病患者の現状はいかがでしょうか。

今、私たちは糖尿病、特に2型糖尿病の世界的流行に直面しており、これは肥満やメタボリックシンドロームと関連付けられています。

米国では現在、18歳以上の糖尿病患者が2,100万人を数えており、毎年約100万人のペースで増加し続けています。これは公衆衛生上、非常に憂慮すべき統計学的な数値です。また、小児や若年者においても2型糖尿病患者は急速に増加していることも懸念されることです。

米国の糖尿病患者の増加は多くの要因が複雑に絡み合ってもたらされています。要因の1つは明らかに生活習慣の変化であり、幼児の間でさえ肥満が増大しており、由々しき事態です。

また、米国におけるこのような増加の背景には、他の要因も関与している可能性があります。例えば、米国のさまざまな民族集団、ヒスパニック系、アフリカ系米国人、アジア系米国人、米国先住民ではいずれも糖尿病リスクが増加しています。

求められるインスリン抵抗性関与のメカニズム解明

—— 肥満、メタボリックシンドローム増加による影響、またアディポサイトカインやインスリン抵抗性といった病理学的原因についてはどのようにお考えですか。

2型糖尿病発症率の増加は肥満とインスリン抵抗性が複雑に関与しています。

メタボリックシンドロームには2型糖尿病、すなわち耐糖能異常だけでなく、脂肪肝、脂質異常症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロールおよびVLDLコレステロール血症などの脂質異常症やアテローム動脈硬化症、高血圧のリスク

増大も含まれます。胆石や女性の生殖障害との関係、さらにはアルツハイマー病といった神経変性疾患との関係など多くの問題が含まれています。未解決の最重要な課題の1つは、こうした症候群の根本原因の解明です。

確かにメタボリックシンドロームの基盤にはインスリン抵抗性がありますが、いまだこの原因は明らかにされていません。脂肪細胞は多くのアディポカインを分泌し、腫瘍壊死因子(TNF) α などのインスリン抵抗性を高めるものもあります。

ここで、日本の門脇教授らはアディポネクチン受容体を発見したことでよく知られていますが、そのアディポネクチンなどインスリン感受性を高めるものとインスリン抵抗性を高めるものとの関係を理解する必要があります。しかし、これらが直接的な原因なのか、あるいは病態のマーカであるのかは未解決のまま残されています。また、非常に興味ある分野の1つに炎症と脂肪組織内の炎症細胞が挙げられます。インスリン抵抗性と肥満を発現する場合、リンパ球と単球が脂肪組織に侵入してリンホカインを放出し、脂肪細胞がアディポカインを放出し、これらが一緒になるとインスリン抵抗性を高める可能性があります。

—— 糖尿病治療において、インスリン抵抗性改善薬と、米国で最近普及してきたGLP-1、DPP-4阻害薬はどう位置付けたらよいのでしょうか。

疾患の多くはインスリン抵抗性を基盤とするため、インスリン感受性を改善する薬剤は治療上基本となります。メトホルミン、チアゾリジンジオン誘導体(ロシグリタゾン、ピオグリタゾン)などが挙げられますが、これらはすべての患者で、また糖尿病の全期間にわたって効果的というわけではありません。

そのため、新しいインスリン感受性改善薬を探求し続ける必要性があります。例えば、サーチュインと呼ばれる蛋白質ファミリーを活性化する可

能性を有する新薬の開発が注目を集めています。これらの蛋白質は多くの代謝経路を制御しており、その活性が増強するときにインスリン感受性を改善する可能性があり、現在、製薬会社の数社がこの分野の研究・開発に取り組んでいます。

当然ながら、糖尿病の究極の原因となるのはなんらかの β 細胞不全であるためスルホニル尿素薬が用いられてきましたが、現在ではGLP-1やexenatide、DPP-4阻害薬と呼ばれるGLP-1プロテアーゼ阻害薬による新たな治療薬が開発されており、これらはインスリン分泌を改善するうえで非常に効果的だと思います。

問題はGLP-1とexenatideの剤形が依然として注射剤であることです。経口剤であるDPP-4阻害薬は注射剤と同程度の体重減少はもたらしません。今後、こうした分野でのよりいっそうの研究が続けられることを期待しています。

治療よりも予防を目指して

—— 糖尿病研究をリードしてきた立場から、今後の糖尿病治療・研究の方向性をお示しください。

過体重は、将来的には日本でも問題となると予測されます。将来のために私たちが行うべきことの1つは、環境が自分の身体に及ぼす影響を制御する方法を見出すことです。糖尿病や肥満をもたらす環境的な刺激は、われわれが考える以上に複雑化します。米ワシントン大学のJeffrey Gordon博士の研究所から発表された興味深い新しい研究分野があり、彼は肥満の人の腸内細菌がやせた人とは異なることを見出しました。やせたマウスから腸内細菌を抽出して肥満マウスに注入すると、肥満マウスはやせ、またその逆の現象も起こることを発見したのです。そのため、例えば、私たちが食べる量以外にも相違をもたらす多くの要素が存在する可能性があることを示しています。未知の環境的要素があるかもしれません。ですから、私たちは、インスリン作用や分泌の基本的なメカニズムだけでなく、糖尿病に関与している他の環境的因子の存在やそれらを変化させられるかという研究に取り組む必要があります。

また、自己免疫型であり、2型糖尿病よりも発症頻度がまれな1型糖尿病の問題もあります。免疫系は1型および2型糖尿病双方に影響を及ぼすと考えられますし、これら2つのタイプの糖尿病に影響する将来的な共通の研究分野です。

最後に、私にとって糖尿病の最も重要な面は治療ではなく予防です。糖尿病専門医の数が非常に不足しており、さらに栄養学や運動のスペシャリストも不足しているのが現状です。今後、集学的な糖尿病予防研究に力を注ぎ、予防策を見出さなければなりません。

Comment

基礎・臨床両面からの解明に鍵 日本独自のエビデンス集積に期待

東京大学大学院糖尿病・代謝内科教授 門脇 孝

日本の糖尿病の現状は、2002年の糖尿病実態調査から患者数740万人、予備軍880万人と報告されており、最近の統計では40歳以上の実に3人に1人が糖尿病または予備軍であるという驚くべき結果が示されています。日本人は欧米人に比べてインスリン分泌量が2分の1であるにもかかわらず、高脂肪食、運動不足といった欧米型の生活習慣が浸透したことがこの背景に挙げられます。米国ではbody mass index (BMI) 30以上が成人

人口の約3分の1以上を占めるのに対し、日本ではわずか4%前後です。しかし、インスリン分泌低下の体質のため、わが国ではBMI 25程度であっても米国のBMI 30以上と同程度の糖尿病リスクを有する点に注意を払う必要があります。

こうした糖尿病・肥満患者の激増や、2005年4月の内科学会を中心とした8学会によるメタボリックシンドロームの診断基準の策定を契機に、わが国でも肥満や内臓脂肪蓄積を背

景とした糖尿病・心血管イベントリスクを増加させる疾患への認識が高まり、基礎研究からの解明が強く求められています。なかでも、 β 細胞からのインスリン分泌およびインスリン抵抗性に対する β 細胞の代償性過形成メカニズムの解明や、アディポカインに関する研究は世界でも注目を集める成果を得ています。今後、内臓脂肪特異的なアディポカインやインスリン抵抗性だけでなくインスリン分泌不全を惹起するアディポカインの同定などが、メタボリックシンドロームや糖尿病の発症機序を考えるうえで重要となる可能性があります。

臨床的な面からは次の3点に注目

しています。まず、今年4月には、メタボリックシンドロームに焦点を当てた特定健診・保健指導制度が開始されます。生活習慣病の予防対策として世界に誇れる取り組みとなることに期待しています。次は、GLP-1やDPP4阻害薬などの臨床導入です。これらの薬剤は糖尿病治療改善に大きく貢献すると思われます。最後に、HbA_{1c}、血圧、LDLコレステロール値などの治療目標達成の改善です。厚生労働省が2005年度に開始したJ-DOIT3研究は糖尿病合併症の進展を30%抑制する介入方法を研究しており、わが国の糖尿病治療のエビデンスが示せることにおおいに期待しています。



慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

Bartolome R. Celli

タフツ大学内科教授

カリタス聖エリザベス医療センター肺・救命救急診療・睡眠医療科部長、COPD患者の診断および治療に関する基準を確立した米国胸部学会および欧州呼吸器学会の委員会副議長、The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 執行委員会の元メンバー。

COPDは、気道や肺の炎症によりもたらされる慢性の気流閉塞性疾患であるが、最近の研究からは全身性疾患との認識が広まっており、COPDがもたらす合併症や生命予後への影響について注目されている。タフツ大学内科のBartolome R. Celli教授は、多次元的評価法による予測死亡率の有用性など、患者の個別性に応じた全身性症状の改善に着目して研究している。

COPD患者の予後に明るい兆し、BODE指数が死亡リスクの予測に有用

— 米国ではCOPDはどのような現状ですか。

米国では現在、COPDがおもな死因の第4位で、年間13万人以上が亡くなっています。18歳以上でCOPDと診断されているのは1,100万人以上です。最近のCOPDによる死亡数は、男性に比べて女性のほうが多くなっています。ただし、多くの症例がまだ正確に診断されずにいます。

しかしその一方で、現時点では喫煙率が低下していることや、多数の新しい診断・治療法が実用化されていることから、COPDリスクのある人の予防や患者の予後について明るい希望を持ってよいとする理由が十分にあるということを、最初にお伝えしたいと思います。

— COPDの生命予後や死亡リスクを決定する因子について最近の知見をお聞かせください。

まず、COPDを新しいパラダイムを通して見る必要があります。つまりCOPDを単なる呼吸器疾患ではなく、評価可能な全身への影響(合併症)を伴う重要な疾患でもあると考えられます。また、このパラダイムによると、COPDは予防や治療が可能な疾患であると考えられるのです。

したがって、COPD患者の全死因や呼吸器系の原因による死亡リスクを予測するBODE指数は重要な意味を持つてくるのです。BODEは肥満指数(BMI; B)、気流閉塞度(the degree of airflow obstruction; O)、呼吸困難(dyspnea; D)、6分間の歩行テストで測定する運動能力(exercise capacity; E)を意味します。この4つの変数を使用して、スコアが高いほど死亡リスクが高くなる多次元的10点満点方式の評価法を作成しました。われわれは、COPD患者の全死因や呼吸器系の原因による死亡リスクを予測するという点で、BODE指数が1秒量(FEV_{1.0})よりも優れていることを明らかにしました。

これ以外にも重要で補完的なアプローチが、

研究や新しい治療法の開発に重要な道を開いています。最大吸気量/全肺気量比(inspiratory-to-total lung capacity ratio; IC/TLC)は、COPD患者の全死因死亡率や呼吸器系の原因による死亡率に関して有効で独立した予測因子です。携帯型酸素飽和度測定器で24時間測定すると、COPD患者の日常生活動作と夜間のいずれにも影響を及ぼす、頻発する潜在的に重要な酸素飽和度の低下を確認できます。蛋白質マイクロアレイプラットフォーム(PMP)技術により、重要な臨床予後予測因子に関係する血清中の選択マーカーが確認されています。

心不全や心筋梗塞、不整脈、肺塞栓症はいずれもCOPD増悪に似た症状を呈するため、COPDの増悪と思われる症状を慎重に診断することがきわめて重要です。増悪の程度に伴い健康状態の悪化や肺機能の低下、死亡が生じるため、増悪の予防と適切な治療が非常に重要です。遷延性低酸素血症や不均一に分布する肺気腫による過膨張、末梢性筋機能障害など、特定の臨床表現型の検出における最近の進歩により、それぞれの患者に最適な治療を提供できるようになっています。

肺の過膨張が治療で重要な標的

— 最近の大規模試験によってどのようなことが明らかになったのでしょうか。

COPD患者6,112例を対象にしたTORCH試験では、サルメテロール/フルチカゾン配合剤群の全死因死亡率が12.6%、プラセボ群では15.2%であることが明らかになりました。

事前に決めた統計学的有意水準には至りませんでした。サルメテロール/フルチカゾン配合剤群では、死亡リスクがプラセボ群に比べて2.6%低下したほか、QOLの改善、増悪の程度の軽減、肺機能低下速度の遅延という成績が得られました。

UPLIFT試験では、チオトロピウムの長期投与

により肺機能低下速度や健康状態、増悪の頻度に対する有用性を示すかどうかを明らかにしようとしています。今年には報告されるでしょう。

われわれは以前、短時間および長時間作用型の気管支拡張薬とともにCOPD患者の肺過膨張を軽減することを明らかにしました。というのも、肺の過膨張が治療上重要な標的になるからです。

GOLDは新たな病期分類、増悪の管理、包括的医療チーム確立を推奨

— 患者管理についてGOLDレポートからわかることは何でしょうか。

最新のGOLDレポートには、COPDの診断、管理、予防に関する新しい基準、重症度を明らかにする新たな病期分類のガイドライン、増悪の管理に関する推奨事項、連携治療に必要な包括的医療チーム確立に関する推奨事項が記載されています。GOLDの2007年追補版も発表されました(詳細は<http://www.goldcopd.com/>で閲覧可能)。

COPDの増悪を抑えることが重要な治療目標ですから、増悪例の自宅管理では現在実施している気管支拡張薬療法の用量や回数を増やすことが必要です。さらに、COPD増悪時ではコルチコステロイドの全身投与も推奨されています。病院で管理する場合は、酸素療法、非侵襲的呼吸管理、抗菌薬投与も役割を果たします。

患者個々に合った包括的アプローチで延命可能

— 多次元的評価法による死亡率予測の有用性、また最少の費用で最善の転帰を得て最大の治療効果を上げる活用法について教えてください。

多次元的評価法により、医師が患者1人1人に必要な診療について焦点を絞ります。予測死亡率に目を向けることによって、延命のために何をすべきかという問題にも容易に焦点を定めることができます。COPDは全身症状を伴う疾患であるため、患者それぞれの特性に合わせて介入することによりQOL改善、延命、死亡率低下が期待できると考えています。

呼吸リハビリテーションにより、転帰不良に関係する運動能力、呼吸困難などの変数とともに、多次元的BODE指数も改善します。将来、全身性炎症の改善または正常化を目指した介入が実施されるでしょう。われわれは、気流制限の程度に直接的には関係しないCOPDに伴う全身性疾患に着目することにより、同症の罹患率や死亡率の低下が可能かどうかを検討しています。

現在、COPDを生涯にわたって管理するには、包括的なアプローチが重要です。多くの患者では、COPDのさまざまな症状に対して複合的な治療を同時に展開することが必要なのです。

Comment

COPDは全身性疾患として予防と治療が可能な時代に

順天堂大学呼吸器内科客員教授 福地義之助

COPDについて世界的に最も広く引用されているGOLDの2006年改訂版に導入された、“COPDは予防と治療が可能な疾患である”という疾患概念をかねてから強調してきたのはCelli教授です。

COPD治療に対する、医師と患者の長年にわたる無力感や悲観論にとられることなく、今や積極的に治療を展開すべきだという確固たる信

念が、Celli教授のインタビューからもよく伝わってきます。

有効な治療が可能になったのは、長時間作用型気管支拡張薬が普及してきたことや、呼吸リハビリテーションの早期導入が広まったことなどが貢献しています。

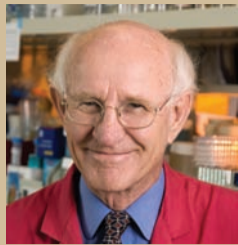
さらに、COPDの全身的影響としてGOLDに挙げられている動脈硬化症、骨粗鬆症、筋萎縮性変化などは、

一般臨床においても高齢者診療では日常的に多く診療していますが、その適切な管理が一般臨床医にとっても重要な診療内容となることは必至でしょう。

このためには、COPDが全身性疾患であることを十分に理解し、Celli教授が提唱したBODE指数に即して、体重(BMIなど)の維持に直結する栄養管理、気流制限(obstructive disturbance)、呼吸困難(dyspnea)の改善を図る気管支拡張薬の投与、運動能力(exercise capacity)を向上させる運動療法などを標的とした治療戦略を立てることが重要です。

TORCH、INSPIRE、UPLIFTなどの大規模臨床試験においてCOPDの予後の改善、増悪の防止、患者QOLの向上とともに肺機能の低下を改善することが示されれば、COPDをさらに早期から治療することの意義が確認できると期待されます。

わが国で発刊されている『呼吸リハビリテーションマニュアル』の「運動療法」(2003年)と「患者教育の考え方と実践」(2007年)に関するガイドラインは、COPD患者の診療を行ううえでおいに役立つ情報を満載しているので、広く参照していただければ幸いです。



新型インフルエンザ Robert G. Webster

Rose Marie Thomas財団ウイルス学会長

聖ユダ小児病院感染症部ウイルス学科ウイルス学教授、世界保健機関(WHO) Collaborating Center for Studies on the Ecology of Influenza in Animals理事、ロンドン王立協会会員、米国科学アカデミー会員。

世界中でH5N1トリインフルエンザウイルス(以下H5N1ウイルス)のヒト感染例が増大し、ヒト間で伝播する新型インフルエンザウイルス出現と世界的流行(パンデミック)が危惧されている。1997年の世界初となるH5N1ウイルスヒト感染事例の探求に携わったRose Marie Thomas財団ウイルス学のRobert G. Webster会長は、新型インフルエンザの発生および制御方法の探索に専心している。

新型ウイルス出現は予測不可能

——鳥インフルエンザ問題の最近の状況はいかがでしょう。

きわめて深刻かつ重大な局面と言えます。パンデミックに備えなければならない状況です。

H5N1ウイルスに関しては、アジアから拡大し、中国、ナイジェリア、ドイツなど全く異なる地域の野鳥または家禽類に発見されています。ヒトではこれまで300人以上が感染し、その3分の2が死亡しました。H5N1ウイルスがヒト間での伝播性を獲得すれば感染者数は膨大となり、社会破綻も考えられます。パンデミックに至らなかったとしても、歴史を通じてインフルエンザはいつの時代にも存在していますので、全世界の人類は将来のパンデミックの脅威に直面し続けることとなります。

パンデミック発生の脅威に焦点を定めると、1918年のスペイン型インフルエンザを除いた過去のパンデミックで合計死者数を超える死者を出した季節性インフルエンザを顧みないのは軽率です。季節性インフルエンザは、小児や高齢者には特に脅威となります。日本では、小児インフルエンザ脳症の発生が説明できないほど多いのです。

——ヒト-ヒト感染が伝播する新型インフルエンザについてお聞かせください。

パンデミックの発生源は世界の水鳥、特に渡り鳥ですが、16種類の赤血球凝集酵素と9種類のノイラミニダーゼの亜型がその野鳥宿主とほぼ完全に共通して存在することが現在は証明されています。H5N1ウイルスの多くは水鳥には疾患の徴候すら引き起こさないのですが、渡り鳥類が感染性を持つと、鶏などの家禽類、そして人類にとってきわめて病原性の高いH5N1ウイルス拡散の最も

大きな発生源となる可能性があるのです。

A型インフルエンザの赤血球凝集酵素の16種類の亜型の一部が、その他の亜型よりもパンデミックの脅威が高いと考えられています。最も毒性の強い亜型はH1, 2, 3, 5, 6, 7, 9で、H1と3のウイルスは現在ヒトで流行が続いています。H2はヒトから消失する前に1957年と68年にヒトで大流行し、10年ほどで消失しましたが、いつでも再出現する可能性があります。ただし、世界の大半の人類はH2ウイルスに対する免疫を持っていません。H7および9のヒト感染事例もあります。

新型ウイルスがいつ出現するかの予測については、難しいのが現状です。H5N1ウイルスは進化し続けており、2007年現在、9種類の異なる分岐群が発見されていますが、これまでのインフルエンザウイルスで確立された法則に従っていないのです。例えば、過去にきわめて病原性が高かったH5またはH7ウイルスで1年以上も循環し続けたものはなかったのです。

WHOはパンデミック初期制御に「fire blanket」対策を構築

——薬剤を含め、新型インフルエンザの伝播に対抗するために地球規模で現在取られている対策を教えてください。

WHOはパンデミックの初期制御として「fire blanket」と名付けた対応策を構築しました。これは、出火早期に毛布を覆いかぶせて消火するという意味です。いわば、パンデミックが発生した地域において、初期の段階で行う隔離と抗インフルエンザ薬投与などによる封じ込め作戦です。いったんパンデミックの徴候が現れたら、増大する脅威を制御する鍵は、流行が拡大しつつある地域を早期に検出することです。

抗インフルエンザ薬が直面するパンデミックに

対する最初の選択肢です。一方、最終的な制御戦略はワクチン接種で、迅速な製造に左右されると考えられます。幸運なことに、近年、新規アジュバントが開発され、またこれまでのサブユニットワクチンに代わって全粒子型を採用するなどで免疫原性を高め、免疫を誘導するのに必要な抗原量が大幅に低下させる、つまり少ない量の生産でより高い効果が期待されるのです。日本や欧州で進行中のワクチン開発研究は非常に有望です。この手法で大規模集団に基礎免疫を提供することが可能と考えられています。

おもな問題は、ワクチンを備蓄すべきかどうかということ。パンデミックの第一波が1つの集団に浸透する期間はおよそ3か月ですが、これはワクチンを製造・配布するには十分な時間とは言えないと、インフルエンザパンデミックのモデルを作成した研究者は考えています。

私個人の見解では、ヒト対象、特に緊急時における第一対応者の予備免疫の実施を真剣に検討すべきと考えています。これは、現行のH5N1ワクチンの1つによる予備的な免疫(プライミング)がのちの追加免疫によって免疫が高まるブースター効果を有するかどうか、つまり最初の投与が基礎免疫として有効かどうかを検証するためです。2回目に接種する変異株ワクチンはパンデミックの脅威となる特異的な株を標的とし、パンデミックが出現した場合にのみ追加免疫として行います。ヒトに蔓延するウイルスを検知した後に、これを利用したワクチン製造には6か月かかることから、直ちに研究に着手することが必要です。

地球規模のサーベイランスネットワークGISNを開発

——国際的サーベイランス体制を整えるためにはどのような措置が必要でしょうか。

WHOがインフルエンザに対する効果的な地球規模のGlobal Influenza Surveillance Network (GISN)を開発したことは、世界の公衆衛生分野で大きな成功の1つです。季節性のインフルエンザの取り組みではGISNがきわめて大きな成果を挙げており、世界にその有用性を証明するものと言えます。

WHOは、パンデミックインフルエンザの早期発見と初期制御の戦略を担っています。国民の健康は、「fire blanket」戦略を作動させるために、WHOネットワーク体制で情報を迅速に交換することにかかっていると看做されるでしょう。潜在的なパンデミックの脅威に対し、世界中の人々がきわめて重要な任務に向けて国際的に協力し、その努力が多数の命を救うことで報われるという事実を認識しなければなりません。

Comment

国際協力、初期封じ込め、パンデミック発生後の迅速行動で被害を最小限に

国立感染症研究所感染症情報センター長 岡部信彦

新型ウイルスの出現、地球規模のパンデミック発生に対し、迅速に対応できる準備が必要な時期です。わが国では、新型インフルエンザ対策ガイドラインとして初期対応における検疫や積極的疫学調査、パンデミック時の医療対応、一般市民向けなどの行動指針を昨年発表しました。

H5N1ウイルスによるヒト感染死亡数が多い途上国には、早期に火消しを行う「fire blanket」は拡散阻止に重要な方策でしょう。また、ワクチン製造のためには発生源からウイルス

そのものの提供が必要ですが、ワクチンの提供国への還元なども必要で、行政間での国際協力も重要です。

一方、わが国では例えば東京都内などで新型インフルエンザウイルスによる患者が発生した場合、数日以内に急速な患者拡大が予測されるので、「fire blanket」の考え方は難しく別の対応策が必要です。もちろん、通常の医療体制とは異なります。その際、地方自治体が中心になって、地区ごとの発熱外来やワクチン接種法、治療薬の投与方法や重症患者を収容でき

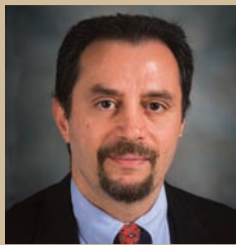
る診療機関をあらかじめ定めるといった体制づくりが重要です。

例えば、発熱などの徴候が見られる人は面倒でも普通の医療機関ではなく発熱外来を受診してもらい、ごく初期の場合は重症度を問わずインフルエンザの可能性のある場合は指定医療機関に入院してもらいます。しかし、患者が増えた場合は発熱外来を増設し、重症者は入院となりますが、軽症者にはその場で抗インフルエンザ薬を渡して自宅治療していただくなどの方法も必要で、地域の医療従事者の協力が必須です。

最も重要なのは、パニック状態の軽減です。ワクチン接種が行える施設や、重症例の受け入れ先などの情報提供は必要です。新型インフルエ

ンザといえども大半は回復します。不安の余りに患者が殺到し、肝心の医療が成り立たなくなるとは元も子もありません。また、このようなときに基礎疾患の悪化や、ふだん抑えられている感染症の流行などがあってはダブルパンチです。日常から基礎疾患などのコントロールや通常の予防接種など、明日からでもできることをやっておくことが必要です。

最後に強調したいのは、こうした備えはインフルエンザパンデミックに特化したものではなく、決してありません。パンデミックが低レベルであったとしても、備えが今後脅威となる新興感染症などが発生しても応用問題として役立ちます。広い意味で危機管理対策として必要なモデルと言えます。



慢性骨髄性白血病 (CML) Hagop Kantarjian

MDアンダーソンがんセンター白血病科主任教授

アメリカ大学バイルート校(レバノン)医学部卒業。研修・レジデントを経て、1981年MDアンダーソンがんセンターのフェロー、83年同講師。現在は主任教授および白血病科チェアパーソン。白血病の新治療法開発に関する世界的リーダーで、多くの新薬臨床試験に携わってきた。医学論文は560を超える。

白血病の病因・病態研究は、染色体・遺伝子レベルで急速な進展を見せている。これに伴い分子標的薬が開発、導入され、治療成績も著しく改善している。特に慢性骨髄性白血病(CML)に対するイマチニブの効果は、まさにエポックメイキングと言える。MDアンダーソンがんセンターのHagop Kantarjian教授に治療の変遷、新薬開発状況、今後の展望などについて聞いた。

——米国のCML患者の生存年数はどう変化していますか。

米国でCMLと新たに診断される患者数は毎年約5,000人で、発症率はほぼ一定しています。1999年にイマチニブが導入されてから死亡率が著しく改善され、それまでは発症から生存年数の中央値が3～6年だったのに対し、現在は25年以上に伸びると推測されます。

——CMLの発症メカニズムとは。

9番と22番の染色体の相互転座によってフィラデルフィア(Ph)染色体が形成され、bcr遺伝子とabl遺伝子が融合してbcr/abl蛋白質をつくるのが、CML発症の本体と考えられています。

CML治療に革命をもたらしたイマチニブ

——CML治療はどのように変遷したのでしょうか。

1950年代には放射線治療しかなく、60年代に入りマイエランとヒドロキシウレアの2剤が使用可能となり白血球数のコントロールは良好になったものの、延命効果は限られていました。1980年代にインターフェロンが導入され生存期間は3年から6～7年に延長されました。また同種造血幹細胞移植(SCT)で治癒が可能になりましたがリスクも高く、治癒率は40～50%、死亡率は20～30%でした。

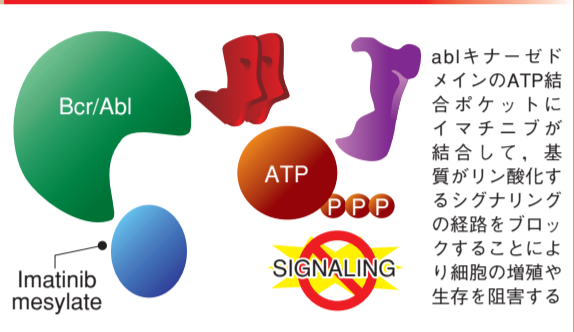
1999年にイマチニブが臨床に導入され年間死亡率は2%以下に激減し、その結果、生存年数が大幅に伸び、患者さんの多くが通常の平均寿命まで生存できる可能性が高まり、CML治療に革命をもたらしました。

CML患者の80～85%は安定した慢性期で、その後移行期(10%)、急性期(5%)と進行しますが、現在は慢性期CML患者の100%にイマチニブが第一選択薬として使用されています。

——イマチニブの開発や作用機序とは。

1990年、数人の研究者がCMLの動物モデルを作製しました。つまり、bcr/abl遺伝子を幹細胞に組

図. イマチニブ作用機序



(Savage & Antman. N Engl J Med 2002; 346: 683)

み込んでマウスに移植することにより、CMLが発症することを示しました。その後、このbcr/abl遺伝子の発現抑制を標的とした治療法が研究され、チバガイギー社のDr. Drukerらによってbcr/abl遺伝子がつくるチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害する経口薬イマチニブが開発され、1999年に臨床導入、2001年に米食品医薬品局(FDA)で承認されました。これはCMLに限らずがんの原因である異常遺伝子に対する初の分子標的治療と言えます。

bcr/ablチロシンキナーゼは常に活性化しており、各種シグナリング経路の活性化を起こす結果、細胞増殖の亢進、アポトーシスの減少を起こしますが、イマチニブはこのablキナーゼドメインのATPポケットに結合して、リン酸化反応、シグナリングを阻害します(図)。

——イマチニブでCMLが完治して投与中止することは可能でしょうか。

フランスの研究で、イマチニブ治療で分子的にbcr/abl遺伝子が陰性になったCML患者12人で投与を中止したところ、半数が2年以内に再発したという報告があります。残念ながら、現時点ではイマチニブ有効例でも投与を中止すべきではなく、服薬し続ける必要があると思います。

期待される第2世代TKI

——新しいチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の特徴や有効性については。

特異的 bcr/ablキナーゼ阻害薬でablキナーゼへの

結合力がイマチニブの約30倍強いニロチニブが2007年10月にFDAから認可されました。また2006年11月認可のダサチニブ、現在臨床試験中のボスチニブ、INNO406はbcr/ablとsrc両方のキナーゼを阻害します。これらの薬剤が第2世代TKIと言えます。

イマチニブはとても有効な薬剤ですが、有効例の約4%が毎年薬剤抵抗性(耐性)を示します。その約半分はablキナーゼのATP結合部位の変異が原因ですが、第2世代のTKIはイマチニブ無効例にも有効です。

第2世代は現在イマチニブ無効例にのみ使用可能ですが、最初からこれらの強い薬剤を使用してより短期間でbcr/abl陰性に早くなれば、治癒の可能性が高まることが予想されることから、現在第2世代TKIの初期治療の臨床試験が進行中です。

将来は完治が可能に

——TKI以外に開発中のCML治療薬はありますか。

まずワクチンです。TKIの標的治療に加えて、ワクチンで免疫機能を高めることにより、いっそう高い治療効果が期待できます。

またTKIと併用する他のシグナルアンタゴニストとして、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害薬(FTI)、プロテオゾーム阻害薬、HSP-90阻害薬があります。その他移行期や急性期にTKIと併用する化学療法としてホモハリントニン(HHT)やデシタビンなどが期待されます。

イマチニブ投与で生じるキナーゼの変異のなかでT315Iと呼ばれるものに対しては第2世代TKIも無効です。そこでT315I阻害薬としてMK457、AT9283、KW2449が現在開発中です。

——SCTは将来どうなりますか。

現在のCML治療での同種SCTの位置付けは、薬物療法後の無効例や移行期、急性期症例における2次的治療法です。同種SCTは臍帯血や末梢幹細胞移植、ミニ移植法なども研究されており、血液がん全体では今でも重要な役割を持ちますが、CMLに限れば今後重要性は縮小すると考えます。

イマチニブ登場前は約3分の1のCML患者(約1,500人)に骨髄移植を行っていました。現在の治療法では患者数のTKI無効例など約2%が移植の対象となるので、患者数の増加に伴い骨髄移植の絶対数も年間5,000人くらいまで増加するけれども、治療法の改善によってその割合は縮小し続けることが予測されます。

——CML治療の将来を展望してください。

今日CML患者の多くはTKIの服用でほぼ寿命を全うすることが可能になりました。今後CML治療は微調整の段階であり、将来TKIに加え免疫療法、FTI、化学療法、T315I阻害薬などが併用可能になれば、3～5年の治療で完治が可能になると期待しています。

Comment

CMLの治療を劇的に変えた経口薬イマチニブ 応用まで40年余にわたる長距離駅伝

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科教授 神田善伸

CMLは分子標的療法が成功をおさめた代表的疾患です。これまで造血(SCT)幹細胞移植が唯一の根治的治療法であった疾患が、イマチニブの登場によって経口薬のみでフィラデルフィア染色体の消失が得られるようになりました。これが根治に至るかは疑問ですが、少なくとも数年間にわたって腫瘍細胞がほとんど検出できないレベルに抑制できるようにな

り、CMLに対するSCTは激減しました。

このイマチニブの成功は一朝一夕にもたらされたものではありません。その開発の歴史の第一歩はNowellとHungerfordによるフィラデルフィア染色体の発見(1960年)にさかのぼります。この時点から分子標的治療薬開発に至る長いレースが始まっていたのです。おそらく彼らは自分たちが

この長距離駅伝の第一走者であるということも、受け渡すべきたすきをかけているということも自覚していなかったのだらうと思います。第二走者のRowleyはフィラデルフィア染色体が9番染色体と22番染色体の転座によって生じることを示しました。その後の分子生物学の発展に伴って、abl遺伝子とbcr遺伝子の融合遺伝子からbcr/abl融合蛋白が合成されること、そしてこの融合蛋白の恒常的に亢進したチロシンキナーゼ活性が細胞増殖に結び付き、直接的にCMLの発症誘因になっていることが判明し、融合蛋白の機能を阻害する物質として

チロシンキナーゼ阻害薬CGP57148、のちのイマチニブが開発されたのです。現在は第2世代チロシンキナーゼ阻害薬であるダサチニブやニロチニブがイマチニブ抵抗性のCML患者の一部に奏効することも示されています。

そのほかにも数多くの分子標的治療薬が悪性腫瘍の治療に応用されています。これらの単剤としての有用性は限定されたものであり、安全性の観点からも決して腫瘍特異的に作用する薬剤とまでは言えませんが、今後は併用療法としての評価に期待が集まっています。



脳梗塞 Thomas G. Brott

メイヨー・クリニック医科大学神経科教授

シンシナティ大学を経て1998年から現職。メイヨー・クリニックジャクソンビル研究ディレクター兼任。米国立衛生研究所脳卒中スケール(NIHSS)作成を主導し、NINDS rt-PA Stroke Studyではシンシナティ大学の主任研究者を務める。米国脳卒中協会(ASA)のガイドライン執筆委員などを歴任。

脳梗塞急性期に対する遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクチベータ(rt-PA; 一般名アルテプラゼ)静注療法は、それまで積極的な治療のなかった脳梗塞治療を大きく変えた。その有用性を証明したのは、米国立神経疾患脳卒中研究所(NINDS)が主導したランダム化臨床試験*である。NINDS試験に参加したThomas G. Brott教授に、同試験およびその後の脳卒中医療について聞いた。

脳梗塞急性期に対するrt-PA静注療法の有用性を証明

——脳梗塞急性期に対するrt-PA静注療法は、現在、標準治療として確立されています。この治療法の有用性を証明したNINDS試験についてお聞かせください。

当時、脳梗塞による脳神経障害を軽減する治療はありませんでしたが、梗塞が完成する前に閉塞した脳血管を血栓溶解薬で再開通させることができれば、障害を軽減できるだろうということはいくつかの人が考えていました。しかし、血栓溶解療法は出血リスクを伴うため、そのリスクとベネフィットのバランスがとても重要です。この問題の克服を可能にしたのはCTとrt-PAです。CTによる画像検査は脳出血の診断を可能にし、それにより脳出血例への血栓溶解療法は避けられるようになりました。rt-PAはいわゆる第二世代の血栓溶解薬で、ウロキナーゼやストレプトキナーゼのような第一世代薬に比べて、血栓溶解作用が強く全身への影響が少ないという特徴があります。

脳梗塞急性期に対するrt-PA静注療法の安全性は、2つの用量設定試験で検討しました。それらの試験では、出血リスクを最小限に抑えて最大限の効果を得るには、脳梗塞発症後3時間以内のごく早期に治療を開始することが重要であることが明らかになりました。また、rt-PAの用量については、体重1kg当たり0.95mg未満のアルテプラゼ静注が比較的安全で、かなりの患者で早期の神経学的改善が得られることがわかりました。

——その結果を踏まえてNINDS試験を実施されたわけですね。

そうです。NINDS試験では、発症後3時間以内の脳梗塞急性期患者624例に、アルテプラゼ0.9mg/kgまたはプラセボを投与して比較しました。対象は、発症時刻が特定でき、NIHSSの評価が可能で、CTで頭蓋内出血の所見が認められない患

者となりました。その結果、発症3か月後の転帰良好例(modified Rankin Scale 0~1)は、アルテプラゼ群39%、プラセボ群26%で、アルテプラゼ群で有意に多く認められました。一方、懸念された安全性については、36時間以内の症候性頭蓋内出血がアルテプラゼ群6.4%、プラセボ群0.6%で、アルテプラゼ群のほうが有意に多かったのですが、全体としてはベネフィットがリスクを上回りました。

この結果を踏まえて、翌1996年に米食品医薬品局(FDA)は脳梗塞急性期に対するrt-PA静注療法を承認しました。

rt-PA静注療法導入で脳卒中医療は劇的に変化

——脳梗塞急性期に対するrt-PA静注療法が導入されて、米国の脳卒中医療はどう変わりましたか。

もちろん、rt-PA静注療法ですべての脳梗塞急性期患者を救えるわけではないのですが、少なくとも一部の患者は確実に救うことができるようになりました。それまでは全身管理に終始していましたが、そのインパクトは非常に大きく、脳卒中医療は劇的に変化しました。

rt-PA静注療法は時間の制約を受ける治療です。ですから、脳卒中が疑われる患者には一刻も早く、この治療が可能な施設に来てもらわなければなりません。そこで、米国心臓協会(AHA)を中心にブレインアタック連合が結成され、「脳卒中を起したら一刻も早く救急車を呼ぼう」と、ブレインアタックキャンペーンが展開されました。2000年には一次脳卒中センター(PSC)のガイドラインも発表されました。

ただ、rt-PA静注療法の実施率を高めるのは容易ではありません。2004年にはヘルスケア評価機構であるJoint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations(JCAHO)がPSCの認定を開始しました。もちろん、認定の条件にはrt-PA静注療法が実施可

能であることも含まれます。一方、2005年には米国脳卒中協会(ASA)が施設の質を向上させるためのプログラムを開始しました。

——米国では、脳卒中が疑われた患者をPSCに搬送することを救急隊員に義務付ける法律がつけられている州もあるそうですね。

フロリダ州は、脳卒中が疑われる患者を、JCAHO認定のPSCへ搬送するように求めた最初の州です。地域の脳卒中救急医療体制を整備するため、AHAやフロリダ病院協会などが共同でFlorida Stroke Act(FSA)を制定し、これが2004年に法制化され、翌年施行されました。

FSAは脳梗塞患者でのrt-PA静注療法実施率を増加させるのに有効でした。2つのPSCで、FSA施行前後の各6か月間における実施率を調査したところ、FSA施行前8.4%、施行後10.5%と、有意に増加しました。

やはり最も重要なことはより早期の治療開始

——rt-PA静注療法以外の新しい治療法についてはいかがですか。

米国でrt-PA静注療法が認可されてから約12年が経過しましたが、その間に脳卒中への適応が認可された薬剤はありません。唯一、認可されたのは血栓除去用デバイスMerci clot retrieverで、2004年のことです。このデバイスの先端はコルクの栓抜きのようにらせん状になっており、その部分で血栓を捕捉して機械的に除去します。このデバイスについて、FDAは患者の転帰を改善するエビデンスがあるとは明言していませんが、脳梗塞急性期患者の血栓除去に有用であるとしていました。

——rt-PA静注療法のtherapeutic window(治療時間枠)を広げられる可能性はありますか。

その可能性がある治療法として、脳組織における酸素・糖代謝率を抑える低体温療法、脳保護薬の投与などが候補に上がっています。例えば、脳保護薬については、脳梗塞発症6~24時間後からミノサイクリンを5日間経口投与すると、90日後の転帰が改善することが確認されています。

とはいえ、脳卒中治療で最も重要なことはやはり、発症後できるだけ早期に治療を開始することです。その重要性はより強く認識されるようになってきました。これはrt-PA静注療法に限らず、どのような治療法にも言えることです。治療開始までの時間が短いほど、より安全に治療できますし、より高い有効性が期待できます。PSCの認定にせよFSAの制定にせよ、rt-PA静注療法の導入後に私たちが取り組んできたことはすべて、より早期の治療開始につながっていると一言でも過言ではありません。

*N Engl J Med 1995; 333: 1581-1587

Comment

脳梗塞をなおせる病気へと変えた記念碑的研究

国立循環器病センター名誉総長/千里リハビリテーション病院院長 山口武典

現在、rt-PA静注療法は世界中で脳梗塞急性期の標準治療として位置付けられています。NINDS試験はそのエビデンスを提供しました。脳梗塞というこれまでなおせなかった病気をなおせる病気へと変えた記念碑的研究です。

当時、日本では別のrt-PA(デユテプラゼ)で臨床試験を進め、良好な成績を得ていましたが、特許権を巡る問題で中止を余儀なくされました。その後、あらためてアルテプラゼ

を用いた臨床試験が行われ、日本人患者でもNINDS試験と同等の有効性と安全性が確認されたことから、2005年10月に脳梗塞急性期のrt-PA静注療法が認可されています。

脳卒中を制圧するには予防が最も重要であるのは当然ですが、いかに予防対策を講じても発症をゼロにすることはできません。不幸にして発症した場合、これまでは積極的な治療法がありませんでしたが、rt-PA静注療法が導入されてようやくそれが

手に入ったわけです。

米国ではrt-PA静注療法導入以降、一次脳卒中センターの認定やブレインアタックキャンペーンなど種々の取り組みが精力的に進められています。日本はrt-PA静注療法が始まったところですが、米国ならではの“よいと思ったことはすぐにやる”姿勢は私たちも見習うべき点が多いと思います。

現在、日本では日本脳卒中学会や日本脳卒中協会を中心に、山積する課題に取り組んでいます。その1つは、一次脳卒中センターに相当する医療施設の公開です。それぞれの地域の方が脳卒中になったとき、どの病院に行けばよいのか、救急隊員が

どこに搬送すればよいのかをお示しできるように作業を進めています。また、日本臨床救急医学会などでは、既に救急隊員を対象とした脳卒中に関する教育を進めていますが、それにも協力しています。

さらに、一般市民への啓発も重要です。rt-PA静注療法を受けるためには、少なくとも発症後2時間以内に受診していただく必要があります。日本脳卒中協会では、rt-PA静注療法も含めて、脳卒中について知っていただくための啓発活動に取り組んでいます。rt-PA静注療法という貴重な治療法を生かせるかどうかは、これからの取り組みにかかっています。



HIV/AIDS

David A. Cooper

ニューサウスウェールズ大学(豪シドニー)教授

1972年、豪シドニー大学卒業。米国留学から帰国後、オーストラリアで最初のHIV感染症例が確認され、その診療サービスの構築に貢献。1986年から豪国立HIV疫学・臨床研究センター所長。現在、ニューサウスウェールズ大学教授。HIVの治療、ワクチン研究、バイオメディカル研究など幅広い活動を続けている。

HIV/AIDS治療は、多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy ; HAART) の導入を機に、画期的な進歩を遂げた。しかし根治治療が存在しないなか、HAARTによる多剤耐性株出現の問題など、乗り越えていくべき課題はまだ多い。豪・ニューサウスウェールズ大学のDavid A. Cooper教授に、HIV/AIDS医療の進歩とともにワクチン開発や根治治療の可能性など未来に向けての展望を聞いた。

——抗HIV薬によるHAARTの導入によりHIV/AIDS患者の予後はどのように変わりましたか。

HAARTは、HIV/AIDS患者の生存率に劇的な改善をもたらしました。それ以前の単剤療法または2剤併用療法では、HIV感染者の約半数が診断後10年以内に死亡し、AIDS発症後の生存期間は1～2年以内という状況でしたが、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) 2剤に、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) またはプロテアーゼ阻害薬の1剤を併用するHAARTが導入されたことで、少なくともさらに20年の延命が期待できるようになったのです。HAARTは、HIVのウイルス量を検出限界以下にまで減少し、患者の免疫機能を回復して、QOLを大きく改善するという、まさに革命をもたらしたのです。現代医療において、元来、致死のだった感染症に対し、これほどのコストベネフィットが実現できた例はほかにありません。

著しい進歩遂げたゲノム薬理学

——HIV治療の経験が蓄積されたことで、個々の患者に応じたテーラーメイド治療は可能になったのでしょうか。

すべての患者に対して行えるわけではありませんが、可能になったと言えます。最近では、抗HIV薬の数が20～30に増えて薬剤選択の幅が広がったことで、個々の患者に耐容可能な治療レジメンを見つけることが可能になりました。そこで考えていかなければならないのが、治療に伴う毒性を最小限に抑えるにはどうしたらよいかということです。そして、その一助になるのが、ここ数年に著しい進歩を遂げたpharmacogenomics (ゲノム薬理学) の知識です。

例えばNRTIのabacavirは、一部の患者で強い過敏反応を起こすことが知られていますが、この過敏反応を生じるのはヒト組織適合抗原 (HLA) -B57の遺伝子型を持つ患者だけであることがわかってきました。このため、HLAの遺伝子型をスク

リーニングして、HLA-B57型でないことを確認すれば、abacavirを安全に使用することが可能です。

もっとも日本人にはHLA-B57型がほとんど存在しないと聞いていますが、一般的に、このアプローチはabacavirを安全に使うためのテーラーメイド治療の可能性の1つと考えられます。

またNNRTIのefavirenzは大きな効果が期待できる抗HIV薬ですが、代謝遅延による血中濃度の上昇から強い不眠や悪夢、攻撃性といった副作用が現れやすいことが問題となります。このefavirenzの代謝遅延の予測には、代謝酵素であるシトクロムP450 (CYP) の遺伝子型スクリーニングが有用です。代謝遅延を生じるのは、CYP 2B6 *6/*6型を有する場合なので、この型であることが判明した場合は、投与量を減量したり、他剤を選択したりという対策を講じることができそうです。

また、脂質代謝障害や心疾患の家族歴がある患者には、脂質代謝への影響が少ないHAARTレジメンを選択するようにするのも1つのテーラーメイド治療と言えると思います。

サルベージ療法の可能性膨らむ

——HAARTの課題である薬剤耐性HIV-1変異株に対するサルベージ療法として期待されるのはどのような治療法ですか。

過去3～4年の間に、新規の抗HIV薬が次々と開発され、サルベージ療法の可能性は大きく膨らみました。プロテアーゼ阻害薬のdarunavirやtipranavir、NNRTIのetravirineなど既存のクラスにも新規の薬剤が登場しましたし、インテグラーゼ阻害薬などの新しいクラスの抗HIV薬も開発されています。

薬剤耐性患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験において、インテグラーゼ阻害薬のraltegravirは、24週後までに患者の62%でHIVウイルス量 (HIV RNA) を50 copies/mL未満まで減少させたことが報告されています。特に、raltegravirにdarunavirまたは新しいフュージョン阻害薬のenfuvirtide (T-20)

を併用した場合の効果は大きく、16週間後には患者の90%でHIVウイルス量400 copies/mLを達成しました。薬剤耐性患者に対するサルベージ療法で最良の成績を得るためには、その患者が用いたことのない未使用の抗HIV薬を最低2剤、可能であれば3剤併用して用いることが重要だと考えられます。

——新型ワクチン開発の見通しについて教えてください。

残念ながら現在、ワクチン開発の見通しは明るくありません。最近まで新型ワクチンの有望株として期待されていたものの1つにMERCK社のV520がありましたが、このワクチンに関する第Ⅱ相臨床試験は感染予防効果、および感染者でウイルス減少効果も認められなかったことから、2007年秋に中止されました。残念ながら、私は、現存するワクチン候補に有望なものはなく、一度原点に戻って基礎研究者とともに新たなアプローチを模索していく必要があると考えます。

根治への道開く遺伝子治療

——究極的なブレイクスルーである根治薬の登場はいつになるのでしょうか。

現時点で、根治薬の開発が可能だと言い切ることはできませんが、Si RNAという新しい概念の遺伝子治療が、根治への道を切り開いてくれるかもしれません。また、例えば、インテグラーゼ阻害薬は検出不能な残存ウイルスを減少させることがわかっていますので、HIVの産生を遮断する制御遺伝子を利用するSi RNAのような遺伝子治療とインテグラーゼ阻害薬との併用により、体内のHIVウイルスを根絶できる可能性も考えられます。Si RNAは、将来に向けてたいへん注目される概念になってきており、今後研究を進めていく価値のある興味深い領域だと思います。それにより、もしかするとHIVの根治という大きなブレイクスルーがもたらされるかもしれません。

表. 新規抗HIV薬

- プロテアーゼ阻害薬 darunavir**
 bis-THF基を持ち、多剤耐性HIVに対しても強い効果を示す
- 非核酸系逆転写酵素阻害薬 etravirine**
 これまでの非核酸系逆転写酵素阻害薬は1点の耐性変異だけで高度耐性を獲得したが、同薬はこのようなHIVに対しても効果がある
- フュージョン阻害薬 enfuvirtide (T-20)**
 融合阻害薬に属する薬剤で、HIVがCD4細胞に侵入する際の膜融合を阻害する。高度耐性HIV感染者の治療に期待できる
- インテグラーゼ阻害薬 raltegravir**
 逆転写されたプロウイルスDNAの宿主細胞への組み込みを阻害する薬剤。高度耐性HIV感染者への良好な治療効果と安全性が示されている

Comment

慢性疾患に変貌したHIV/AIDS

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター長 岡 慎一

1997年ころに登場したHAART治療は、日本のHIV/AIDSの臨床に画期的な変化をもたらしました。また、2000年を境にHAART自体も進化を遂げ、第Ⅱ期を迎えています。現在の治療薬は作用・持続時間とも初期のものを上回り、1日1回の服用で目的が達せられるうえ、副作用も軽減されました。

このため、例えば25歳でHIV感染

と診断が付いた場合、その平均余命は40年とも推算されています。つまり、今やHIV/AIDSはれっきとした慢性疾患となっており、患者の生活環境に対応した医療体制の整備が不可欠です。具体的には、定期的な診断を大病院が、日常の投薬やケアを夜間ないしは休日用の窓口を持つクリニックが担当するといった構図が考えられるでしょう。

ただし、逆転写酵素阻害薬については、ミトコンドリア障害に起因する高乳酸血症などを引き起こす危険性が指摘され、長期使用による慢性毒性が心配されます。こうしたなか、米国では既にインテグラーゼ阻害薬をはじめ、3系統の新しいクラスの薬剤が登場、逆転写酵素阻害薬を使わない組み合わせが可能になります。こうした第Ⅲ期のHAARTは非常に有望であり、患者の生命予後をさらに向上させ、いずれデンマークの平均寿命である75歳に迫るのも夢ではないかもしれません。

しかし、HIV/AIDSの抑制に成功を

おさめた先進諸国とは対照的に、日本の患者数は増加傾向にあります。最大の問題はHIV/AIDSをstigmaとみなす風潮の根深さで、だれしも検査をちゅうちょしがちです。医療機関がスクリーニングに積極的ではない理由も、そのあたりに求められるでしょう。

HAARTが患者の予後やQOLはもちろんのこと、ウイルス量を検出感度以下にまで引き下げ、母子感染や性行為感染の回避にも大きく貢献するという事実を広く社会に認識させていくためにも、効果的な啓蒙活動が要望されます。

前立腺がん Peter T. Scardino

スローン・ケタリング記念がんセンター (MSKCC) 外科部長

コーネル大学泌尿器科教授。ニューヨーク州立大学Downstate医療センター教授。前立腺がんの早期発見、予後、治療について高い見識を持つ前立腺がん専門の外科医。MSKCCの前立腺がんプログラム長。Nature Clinical Practice Urology 誌編集長。



食生活の欧米化など生活習慣の変化に伴い、日本では前立腺がんが増加の一途をたどっている。2020年には前立腺がんが男性のがん罹患率の2位に浮上すると予測されるなか、その早期発見と治療対策の重要性が増している。スローン・ケタリング記念がんセンター外科のPeter T. Scardino部長に、「前立腺がん先進国」とも言える米国における前立腺がん医療の最新事情について聞いた。

米政府はPSA検診を容認

——日本では、PSA(前立腺特異抗原)検査の集団検診について、厚生労働省研究班と日本泌尿器科学会から正反対の指針が出されている状態なのですが、米国ではどのような状況ですか。

日本と同様に米国でも、政府は前立腺がんのためのPSAスクリーニングを奨励していません。これは、PSAスクリーニングが長期予後を改善するという「明確な」裏づけとなる長期大規模ランダム化臨床試験がまだ完了していないためです。国の指針として正式に推奨するには、長期検討試験の結果が必要だということです。

しかし、PSAスクリーニングが前立腺がんの早期発見をもたらす、予後改善に役立つことは、既に多くのランダム化臨床試験で明らかにされています。例えば、オーストリアの大規模コホート研究では、住民に対するPSAスクリーニングを実施した地域では、12年間の前立腺がん死亡リスクが、スクリーニングを行っていない地域より50%以上低いことが示されていますし、米国では、PSAスクリーニングが徹底されるようになった過去12~14年に前立腺がん死亡率が30%以上減少しました。

このようにPSAスクリーニングの有用性を支持する十分なエビデンスがあるため、日本と同様に米国でも、学会や医師はPSAスクリーニングを強く推奨していますし、政府もPSAスクリーニングを容認しています。

——前立腺がんには多くの治療選択肢があり、そのなかから最適な治療法を選択するのは容易でないと思われそうですが、米国では治療選択の際、患者にどのように説明しているのでしょうか。

確かに前立腺がんの治療選択は容易でないかもしれませんが、しかし別の見方をすれば、前立腺がんには効果的な治療法がそれだけ多く存在するという事です。そこでわれわれは、主要な治療法について個々のリスクとベネフィットを説明し、患者が自分に最も適した治療法を選択する手助けをしています。

例えば局所前立腺がんの場合、第1に進行度、悪性度、PSA値の高い局所前立腺がんに対しては、無治療のままより治療をしたほうがよいということ、第2に、手術療法と放射線療法のどちらがよいかは明らかではないが、いずれも満足な成績が期待できる治療法であり、どの治療法を選択するかよりも、むしろ熟達した医師に施術してもらうことのほうが好成績を得るには重要であること、第3に、合併症のある患者や高齢患者などで、手術療法も放射線療法も適用できない場合には、ホルモン療法を行うが、根治療法にはならないので、通常局所前立腺がんに対しては勧められないことなどを説明します。

——患者の年齢や進行度に応じて、選択肢は変わってくるわけですね。

その通りです。例えば70歳以上の高齢者では、尿失禁や性機能障害など手術合併症のリスクが高まりますから、放射線療法を勧めるのが一般的です。一方、70歳未満の場合は、余命が長く、手術療法のほうがより良好な腫瘍抑制効果が期待できること、万が一、治療に失敗した場合も放射線療法を行えることから、手術療法を勧めることが多いのですが、放射線療法も選択肢の1つであることに変わりはありません。

また局所進行型で悪性度の高い前立腺がんでは、単独療法では十分な治癒率が期待できないため、放射線療法とホルモン療法の併用などの方法が取られます。つまり、T1~T2の低分化の前立腺がんに対しては、患者の好みと年齢に応じて手術療法と放射線療法のどちらを選択してもよいのですが、T3の局所進行型の患者に対しては、放射線療法後にホルモン療法を併用し、その後ホルモン療法を継続していくことが多いと言えます。

——ホルモン療法不応例はどう治療すればよいのでしょうか。

ホルモン療法不応例の治療は難題ですが、1つの選択肢として化学療法が挙げられます。現時点では、タキサン系の化学療法薬が生存延長をもたらすことが証明されていますし、化学療法薬につ

いては多くの有望薬が登場しており、これらのいずれかがホルモン療法不応例の治療に一石を投じてくれるかもしれません。もう1つは、別のホルモン療法への変更です。ホルモン療法不応例は一切のホルモン薬が奏効しないわけではなく、例えば最初の抗アンドロゲン薬に失敗した後、第2、第3の異なる抗アンドロゲン薬に変更しながら腫瘍をコントロールしていくことが可能です。いずれにせよこの領域では、現在、興味深い治療法が開発され、臨床試験が活発に進められています。

長期成績に優れた密封小線源法

——日本では、まだ局所療法として放射線療法の行われる比率が低いのですが、先生は同療法についてどのような見解を持っておられますか。

米国では近年、組織内照射療法(密封小線源療法)の1つであるseed implant法が多く行われるようになってきました。しかし、線源の埋め込みには熟達した技術が必要で、施術する医師の技量により成功率、副作用発現率が大きく異なります。一方、外照射法の治療成績は装置に委ねられるところが大きいので、密封小線源療法ほど施術者の技量が影響することはありません。特に手術療法による合併症リスクの高い高齢者にとっては、たいへん有効な治療法だと考えます。

1つ問題となるのは、局所前立腺がんに対して十分な効果を得るためには、70Gy以上の高線量の照射が必要な点です。高線量を用いた場合の有効性は高く、正常組織への安全性を確保しながら目標部位のみへの高線量照射が可能な強度変調放射線療法(IMRT)を用いた最近の研究では、81Gy、86Gyという高線量照射により、90%の患者でがん細胞の完全消失が確認されました。

——米国では密封小線源療法の普及などにより待機療法を選択する比率が減少していると聞きます。

確かに70歳未満の患者では待機療法が減り、手術療法または放射線療法の比率が増えてきています。しかし、75歳以上の高齢者にとっては重要な治療法であり、これらの患者の半数以上には待機療法が勧められると考えます。

私自身は、待機療法はたいへん重要な治療戦略の1つだと考えています。待機療法は決して「転移するまで放っておく」ということではありませんから、待機療法より最近よく使われる「Active Surveillance」という言葉のほうが適切かもしれません。6か月ごとに患者を診察して、PSAのモニタリング、生検によりがんの増殖・進展の有無を確認し、必要に応じて治療を行うのです。

米国ではPSAスクリーニングが徹底されたことで、生命リスクの低い小さな前立腺がんが多く発見されるようになりました。10~15%を占めるこれらの患者は、治療の必要性が低い患者と言えます。待機療法は、不必要な治療を回避するためのたいへん重要な治療法です。

Comment

日本人独特の精神的感覚も

国立がんセンター名誉総長 垣添忠生

まずPSA検査については、わが国では厚生労働省研究班と日本泌尿器科学会の指針が対立しているような形にはなっていますが、両者の指針の本質は同じだと思います。すなわち、PSA検査を行えば、前立腺がんが多く発見されることは間違いありません。しかし、そのなかに臨床的に必ずしも重要でないがんが含まれるた

め、PSA検査により前立腺がんの死亡率が下がるかどうかは明らかではないということです。

現在、欧米で進められている大規模臨床試験の結果でPSA検査の意義はあるという結論が得られれば、わが国でも対策型の検診としてPSA検査を取り入れる可能性はおおいにあるでしょう。現状ではその判断がで

きないということで、基本的に日米の考えは同じだと思います。

また、最適な治療法を選択についても、基本的に日米の考え方は同じです。ただし、日本人には、“みそぎ”という独特の感覚があるのか、体のなかにがんがあるのを知っていながら、それに手を付けないことをとても嫌がる場所がある気がしています。そのため、いったん待機療法を選択しても、途中で不安になられる患者さんも多い。そういう精神的な問題が日米では少し違うかもしれません。そういった問題を抜きにす

れば、80歳以上の高齢者(75歳だと迷う症例もありますが)については、間違いなくかなりの症例において待機療法でいけるでしょう。

前立腺がんは、非常に多様性に富んだがんであり、さまざまな治療法から何を選択するかは、医師にとっても患者さんにとっても、非常に難しい作業です。患者さんが決心が付かない場合は、医師側から「私だったら(あるいは自分の家族だったら)、この治療法を選択します」といった患者の肩を少し押してあげるようなことも必要ではないかと思えます。



上部消化管疾患 Barry Marshall

西オーストラリア大学微生物学教授、同大学Marshall感染症研究・研修センター所長

1951年、オーストラリア生まれ。Helicobacter pyloriの発見により、元王立パース病院の病理学者Robin Warren博士とともに2005年度のノーベル生理学・医学賞を受賞。自ら菌を飲んで、H. pyloriと胃潰瘍の因果関係を実証したエピソードが話題となった。大の親日家で、日本との共同研究にも力を入れている。

H. pyloriの発見とH. pylori除菌治療の導入は消化器疾患の臨床に大きな改革をもたらした。潰瘍予防・治療への貢献から胃がん予防の可能性までその期待は大きい。2005年のノーベル生理学・医学賞受賞後、「世界中の人たちに医学研究の魅力を伝えていけるという受賞者の特権を楽しんでいる」と語る西オーストラリア大学のBarry Marshall教授に、除菌の現状と研究の今後について聞いた。

—— H. pylori発見により上部消化管疾患の概念や診療方針は大きく変貌しました。H. pylori除菌治療に対する医師の認識の変化についてどう思われますか。

H. pylori除菌治療の受け入れは徐々に進んできました。特にH. pylori感染率の高い国では受け入れに慎重な姿勢が取られてきたのですが、それはよいことだったと思います。例えば、H. pylori陽性者の比率が高い国で全員に除菌治療を行うことになれば、医師の負担や医療費の増大などさまざまな問題が生じると想定されたからです。少しずつH. pylori除菌療法が受け入れられて、世界的に浸透してきたのはたいへんよいことだと思います。

H. pylori陽性なら除菌すべき

—— すべての感染者を除菌すべきなのでしょうか。H. pylori感染者の9割には潰瘍が見られず、日本では保険診療外となっていますが、このような感染者の除菌についてどう考えられますか。

私はH. pylori陽性であれば除菌すべきだと考えます。オーストラリアでもつい最近まで症状のない患者への除菌治療は保険診療外とされていましたが、医師は除菌の重要性を認識していましたから、患者にも行政にも重要性を働きかけてきました。その結果、今もH. pylori除菌が義務付けられているわけではありませんが、多くの患者が除菌治療を受けるようになってきました。10代以降であればH. pylori検査をして対処するのがよいと思います。

—— クラリスロマイシンへの耐性菌の出現などで、H. pyloriの除菌成功率は70%程度にまで低下しています。除菌の効率を上げるにはどうしたらよいのでしょうか。

確かに、H. pylori除菌法として広く用いられてきたプロトンポンプ阻害薬(PPI)+アモキシシリン+クラリスロマイシンの3剤併用療法では、以

前ほどの除菌効果が得られなくなっており、新しい除菌法の模索が続けられています。しかし、この3剤併用療法でもPPIや抗菌薬を増量したり、通常は7日間の除菌治療期間を10日間に延長するといったわずかな調整で、除菌率を80~90%まで回復させることが可能です。このように、最初の除菌法が失敗しても、わずかに異なる治療選択肢が3~4種類は存在します。除菌治療後には呼気検査などで除菌効果を正しく把握し、失敗であれば次の除菌法を行うようにするのが肝心です。

除菌にはデメリットを超えるメリットあり

—— 日本人はH. pylori感染率が高く、胃がんも多いのですが、胃がん予防のために除菌をしたほうがよいのでしょうか。

除菌はすべきだと思います。H. pylori除菌の胃がん予防効果を証明するために臨床試験を行うことはできませんが、日本には大勢のH. pylori陽性者がいますから、例えば80歳以上の高齢者のみで除菌治療を徹底するところから始めて、半年~1年ごとに対象年齢を5歳ずつ下げていく方法でH. pylori除菌を普及させていけば、5年後には日本の胃がん発症率は下がり始めるはずですよ。

結果が出るまでにある程度の時間は必要ですが、除菌療法の成果は必ず現れると思います。胃がんが減少すれば内視鏡検査の施行数も減少するでしょうし、除菌療法の費用を考えても、結果的には医療費の削減につながるのではないのでしょうか。

—— 除菌によるメリットとデメリットについてはどのように考えられていますか。

除菌のデメリットがやや強調されすぎているように感じます。確かに薬剤耐性の問題はあり、H. pyloriだけでなく他の細菌にもクラリスロマイシン耐性菌が増える危険性が指摘されていますし、抗菌薬による副作用も除菌のデメリットと言えま

す。ただし、長年の除菌治療経験から、いったん除菌に成功した患者は、その後H. pylori陽性に転じることなく大きな健康メリットを受けられることは明らかです。除菌にはデメリットを超えるメリットがあると考えます。

無毒化H. pyloriを利用した経口ワクチン

—— 先生が取り組んでおられるH. pyloriを利用したワクチン開発の現状と実用化のめどについてお話しいただけますか。

私が進めているのは、H. pylori感染予防のためのワクチン開発ではなく、H. pyloriを種々のワクチンのドラッグデリバリーシステム(DDS)として利用するという新しい概念のワクチン研究です。

無毒化したH. pyloriに、例えばインフルエンザウイルスの遺伝子を導入して胃内に運ばせ、H. pyloriが胃内で数週間生息している間に、インフルエンザに対する免疫を獲得させるというものです。この研究が完成すれば、いわゆるプロバイオティクスのような働きがH. pyloriができ、インフルエンザだけでなく種々のワクチンを経口的に接種できるようになります。

既にH. pyloriの無毒化とワクチン遺伝子の導入は可能であり、現在は動物実験で種々の遺伝子の検討を進めているところです。今後はできるだけ早い時期にボランティアによるヒトへの検討に入りたいと考えています。実用化までには10年以上かかるかもしれませんが、このワクチンが実現すれば、スーパーマーケットでインフルエンザの予防ワクチンを購入できる日がやってくるかもしれません。また、黄熱病やマラリアなどさまざまなタイプのワクチンに応用できますから、使い捨て針や消毒、冷蔵の必要がなくなり、アフリカなどの貧しい国々でも広くワクチン接種が可能になるでしょう。素晴らしいブレイクスルーになるはずですよ。

—— 最近のH. pylori研究で注目されているものがありましたら教えてください。

第1に免疫学的研究です。私自身のワクチン研究もそうですが、H. pyloriに対するワクチンの研究に興味を持っています。また、日本で進められているH. pylori毒素についての研究も非常に重要なものです。

—— 今後、H. pylori研究はどのような方向に進んでいくのでしょうか。

まず、数年以内に胃がんの発症機序が解明されるだろうと思います。また、10年程度の時間が必要かもしれませんが、H. pyloriの研究を介して腸内免疫機構が解明されていくことでしょう。それによりH. pyloriを利用した免疫疾患や食物アレルギーのコントロール、さらにはさまざまな疾患に対するワクチン接種が可能になると思っています。

Comment

除菌の普及で胃がんはマイナー疾患に

北海道大学大学院消化器内科学教授 浅香正博

ノーベル賞受賞以来、精力的に講演やマスコミ出演をこなしているMarshallは目立っていますが、Warrenはほとんどマスコミにも出演せず地味な生活を保っているようです。H. pyloriの発見はまさに動と静の全く性格の異なる2人が出会ったことによりなされた世紀の偉業です。当時、世界中で最も胃炎の標本を見ていたであろう大勢の日本人病理学者はだれもH. pyloriに気が付かず、ノーベル賞を取る機会を逃したと言え

ます。

1990年に世界消化器病会議で胃炎の原因としてH. pyloriが認定され、94年には米国立衛生研究所(NIH)が胃・十二指腸潰瘍でH. pylori陽性なら除菌するよう勧告を出しましたが、日本の厚生省は反応が鈍かったですね。われわれが日本ヘリコバクター学会を設立し、H. pylori診断・治療のガイドラインを作成したりして行政に働きかけ、2000年によくわが国でも胃・十二指腸潰瘍に対して

除菌が保険適用になりました。

除菌によって9割以上の患者は維持療法なしでも潰瘍を再発しなくなります。クラリスロマイシン耐性菌のため除菌治療に失敗することもあります。そうした患者でも昨年新たに保険適用が認められたメトロニダゾールを使用した二次除菌を行えば8~9割で成功します。原因療法である除菌治療が進むにつれて、わが国の胃潰瘍や十二指腸潰瘍は確かに減ってきていると思います。

日本消化器病学会と日本ヘリコバクター学会は合同で、「ヘリコバクター感染症」に対して保険で除菌治療が受けられるよう、厚生労働省と交渉

を始めています。除菌治療自体は安価ですし、陽性者のうち希望者全員に除菌を行ってもトータルで考えれば医療費の削減につながると思います。例えば、20歳の成人を迎えたときに全員がH. pylori検査を受け陽性だったら除菌するシステムを導入すれば、数十年後には日本では胃がんがほとんどなくなるでしょう。

われわれが最大のテーマとして取り組んできた胃がん抑制の研究がまとも、今夏前に発表されますが、かなりのインパクトを与えると思います。除菌治療が普及した暁にはわが国でも胃がんはマイナーな疾患となっているでしょう。



アルツハイマー病 Michael W. Weiner

カリフォルニア大学サンフランシスコ校放射線科学および精神科、神経内科教授、サンフランシスコ在郷軍人病院神経変性疾患画像センター長

ジョンスホプキンス大学(BA)卒業。スタンフォード大学にてNMRの研究に取り組み、1980年に生存動物体内臓器の代謝の観察に成功。その後MRIを心臓や脳に應用。現在は軽度認知異常(MCI)、認知症、アルツハイマー病など神経変性疾患における画像による病態解明や診断の第一人者。

人口の高齢化に伴いアルツハイマー病(AD)の患者数は世界的に増加している。病態の解明は進みつつあるが、根本的な治療法確立への道のりはまだ遠い。新薬開発のトップを行く米国では、画像診断を中心とする大規模臨床研究が2004年に始まった。その責任者であるカリフォルニア大学サンフランシスコ校のMichael W. Weiner教授にAD克服のポイントについて聞いた。

認知障害がないAD動物モデル

— ADの病態はどこまで解明されていますか。

ADは、脳の神経細胞外にβアミロイド蛋白(Aβ)が蓄積した老人斑と、神経細胞内にタウ蛋白が糸状に蓄積した神経原線維変化が関与して、多くの神経細胞の死を引き起こし、認知機能障害を示す疾患です。壮年期発症や高齢発症に関与する遺伝子が発見されていますが、なぜ一部の人だけに発症するかはまだわかっていません。危険因子としては、幼小児期の脳の強打や脳震とう、低学歴、加齢、低精神的・社会的活動性のほか、運動不足、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症などが挙げられます。脳卒中を起こした人もADリスクが高いのですが、これらの危険因子がいかにAD発症に関与するのか、そのメカニズムは明らかではありません。

多くの研究者は、ADの主要原因はAβで、その産生抑制や、蓄積したアミロイドの分解によって疾患の改善が可能と考えており、それらを標的とした新薬の開発が行われています。

— ADの動物モデルはヒトのAD病態解明や治療法開発にどの程度役立っていますか。

ADマウスの存在によって病態の解明は進み、神経細胞のなかのアミロイド前駆体蛋白(APP)がβセクレターゼとγセクレターゼという蛋白分解酵素によって切断されAβが産生されるメカニズムがわかりました。しかし、マウスではAβの蓄積は生じますが、神経細胞の変性は起こらず、Aβの蓄積がどのように神経細胞死を起こすか、そのメカニズムはわかっていません。

ヒトのADはAβの蓄積開始から20年近い年月を経て認知障害が発現し重症化しますが、マウスの寿命は短いため同様の病態は得られず、またマウスでの認知障害の計測はきわめて困難です。

同様に治療薬の開発でも、Aβの産生抑制や分解についてはマウスで実験可能ですが、その認知障害に対する影響を知ることはできません。つま

り、動物モデルは有用ですが十分とは言えません。— AD治療薬の開発はどの程度進んでいますか。

現在開発が進められているAD治療薬は大きく3分類されます。第1はAβの産生抑制を狙ったもので、βセクレターゼ阻害薬とγセクレターゼ阻害薬です。第2は免疫療法、つまりAβプラークを特異抗体を用いて分解するもので、数種類がフェーズI、IIの段階です。第3はAβ以外を標的とするものです。いずれも副作用や効果判定の難しさもあり、それらの薬剤が臨床的に有用かが判明するには5年くらいかかるのではないのでしょうか。

イメージング(画像)とバイオマーカーは診断と治療法の確立に不可欠

— イメージングは新薬開発に役立ちますか。

脳は堅強な骨に包まれているため内部は容易に見られず、またADの臨床症状は患者のその日の精神や身体状況によって大きなばらつきが見られ

ます。他疾患に比べ病状の進行が長期にわたり、病状の進行状況も個人差が大きいなどの理由から、薬剤の有効性を判定するのは非常に難しいとされています。このため、ADの進行状況や薬剤の有効性を客観的に評価できる画像やバイオマーカーの標準を確立することは、とても意味があることなのです。また画像は早期診断や進行度評価の標準化にも役立ち、さらによりよい臨床試験の開発にもつながります。

こうしたことから、われわれは画像やバイオマーカーによる客観的評価がADの診断と治療、また新薬開発に不可欠と考え、大規模な観察研究ADNI(Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative)を計画・実行しています。

— ADNIとは具体的にどのようなものですか。

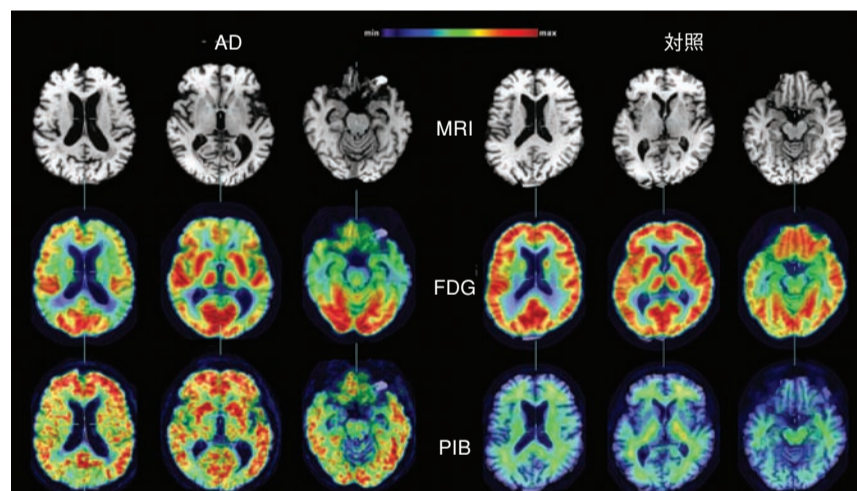
ADNIは米国国立衛生研究所(NIH)から4,000万ドルとアルツハイマー協会や製薬企業からの協賛金併せて総額6,700万ドル(約74億円)の予算で、2004年10月にスタートしました。米国内の50施設で、55~90歳の軽度AD患者200人、軽度認知障害(MCI)患者400人、正常者200人を対象とし、半年ごとに記憶テストや面接などによる臨床症状の評価、MRI、FDG-PETなどの画像検査、血液・尿検査、症例によっては脳脊髄液検査、PIB-PET(Aβの画像検査; 図)を2~3年間にわたって行うものです。2007年9月には全被験者登録が終了し、2009~10年に全試験が完了の予定です。

被験者登録の終了時点で、既に興味深い傾向が見られています。平均年齢は各群とも約75歳ですが、男性の割合はMCI群65%、AD群53%、対照群52%で、MCI群での男性の比率が高いのです。また高校卒業後の教育年数は対照群の4年に対し、AD群では2年で、やはりADの危険因子となっていたのです。

これらの研究の終了後にはMCIからADへの変換率、MRIによる各群の脳全体、海馬、大脳皮質などの量的変化率、各種バイオマーカーの変化率、PETによるグルコース代謝やAβ蓄積の各部位における変化などを知ることができるようでしょう。これらのデータに基づき臨床試験方法の改善や臨床試験結果の信頼性の向上が期待されます。

ADNIは、日本、オーストラリア、欧州でも同様の試験が開始されています。これらすべての研究により、今後ますます早期診断や新治療法の開発などが飛躍的に進むことが期待されます。

図. AD患者と正常者の脳の画像



一般的にMRIやCTが脳の萎縮など形態的異常を可視化するのに対し、PETやSPECTは脳の血流量、酸素消費量、ブドウ糖消費量など機能的異常を明らかにする。画像のAD患者(69.5歳、男性)は対照の正常者(71.8歳、男性)に比べ、MRIで脳の萎縮がより大きく見られ、FDG-PETでブドウ糖の取り込み低下が認められる。また、Pittsburg Compound-B(PIB)はβアミロイド蛋白(Aβ)に親和性を持つプローブで、これを用いたPIB-PETでAD患者の脳に蓄積するAβの分布を見ることが出来る。画像でAβの分布を見ると、正常者では青~緑で認められないが、AD患者では部分的に黄~赤と高濃度に認められる

(ADNI研究よりWeiner氏提供)

Comment

画像や体液で治療法開発へ

東京大学大学院神経病理学分野教授 岩坪 威

高齢化社会の本格化に伴い、ADの予防・治療の必要性が世界的に高まる一方で、ADの病態解明が飛躍的に進み、アミロイドワクチン療法、セクレターゼ阻害薬などの根本的治療法が開発され、欧米では既に臨床試験も開始され始めています。根本治療薬の有効性を確実に評価し、速やかに実用化するには、①従来の症候改善薬の治験で用いられてきた認知機能検査や行動観察結果に基づいた

方法は、結果に大きなばらつきを生じ、効果判定が不確実②初期の患者、すなわち軽度認知障害(MCI)や軽症ADは進行が緩徐であるため、従来方式の治験は巨大な規模と長い観察期間、莫大な治験費用が必要③根本治療薬の効果判定には、疾患(病態)の本質過程に直結したサロゲートマーカーが不可欠—などの問題の解決が必須です。

この目的で、ADに進行する率の高

い健忘型軽度認知障害(amnesic MCI)、軽症AD、健常者総計800人について、MRIによる精密な脳容積測定、PETによる脳糖代謝画像、βアミロイドイメージングなどの画像マーカーと、脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを経時的に検索し、そこに臨床・神経心理学評価を組み合わせるADの発症・進行モニター法を策定しようとする大規模縦断臨床観察研究としてADNIが開始されました。ADNIはWeiner教授の先駆的なアイデアが、故・Leon Thal教授により築き上げられた米国AD臨床試験の全国ネットワーク組織ADCSとClifford

Jack教授らメイヨー・クリニックの神経放射線グループ、Arthur Toga教授率いるUCLAのLaboratory of Neuroimagingデータベースなどの強力な支援により結実したものです。わが国でもADNIプロトコルに沿った全国臨床研究J-ADNIが立ち上がり、総計600人の被験者募集が2008年初頭から開始されたところで、欧州、オーストラリアでも同様の動きがあります。世界的に見ても、今後のAD臨床研究と根治薬の治験はADNIの成果を基盤に展開することは確実であり、ADの制圧に向けて、確実な道筋が開かれつつあるものと言えます。