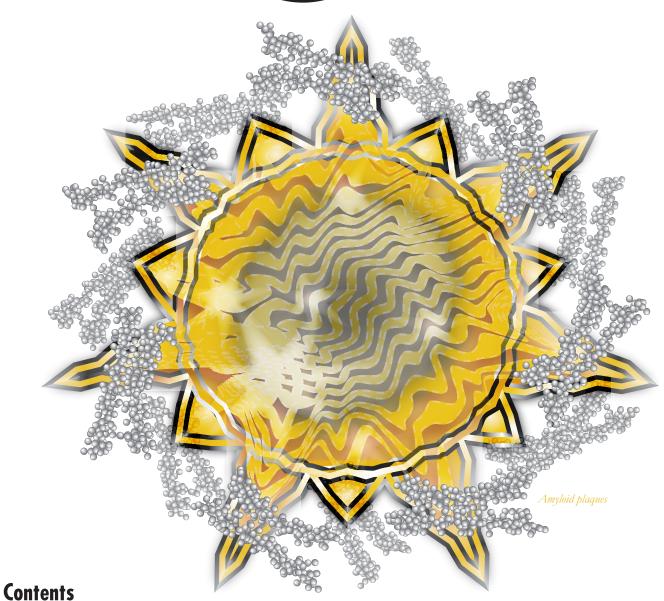
# VOL. 24-IV2019 DEC.



1 Interview

佐野 武先生に聴く 「日本発の胃がん根治術」

3 Perspective

「久山町研究からみた認知症対策」 二宮利治

7 Key Word

「高齢者のてんかんと認知症」 久保田有一

# **EBM** Update

「PARP阻害剤オラパリブは化学療法抵抗性 BRAC変異陽性膵臓がんに奏効する」 「PIK3CA阻害剤 Alpelisib はホルモン受容体陽性 HER2陰性乳がんに奏効する」 畠 清彦

# 11 B's View

「減薬の必要性高まる 次期診療報酬改定の議論が本格化」

# 佐野 武先生に聴く

がん研有明病院病院長

世界の胃がん患者の6割は東アジアに集中しており、わが国でも、肺がん、大腸がんに次いで死亡数が多いのが現状だ。患者数の多さもあり、わが国の胃がんの診断・治療技術は革新を遂げ、日本発のD2リンパ節郭清と胃切除による、

胃がんの定型手術を確立させた。今号では、年間の胃がん手術数

日本一を誇る、がん研有明病院の病院長であり、がん手術の 世界的権威である佐野先生に、日本発の胃がん治療の 現状と今後の展望についてお話をお伺いした。



佐野 武(さの たけし)

1980年東京大学医学部卒業。同大学附属病院、焼津市立総合病院勤務後、1986年フランス政府給費留学生、帰国後東京大学第一外科文部教官助手、1993年国立がんセンター中央病院外科、1996年同医長、2007年同第二領域外科部長、2008年がん研有明病院消化器外科上部消化管担当部長、2012年同消化器外科部長、2015年同消化器センター長・副院長を経て、2018年より現職。

# 胃がん患者の推移―ピロリ菌との関係―

胃がんは、患者の6割が中国、日本、韓国などの東アジア人で、中国では年間45万人が罹患し、39万人が亡くなっています。1970年以前は世界で最も多いがんでしたが、衛生環境の改善が進み、重要な原因であるピロリ菌の感染率が減少したことで、先進国を中心にこの50年で急激に患者数が減少しました。日本人の80~90歳の8割は依然ピロリ菌を保有していますが、今日の中学生世代の保有率は5%と少なく、今後もピロリ菌には新たに感染しないといわれています。ピロリ菌感染がなければ、タバコや塩分などのリスク因子があっても胃がんは発生しにくいと見込まれています。現在は人口の急激な高齢化に伴って胃がん患者数はまだ増えていますが、若年層の発生率はすでに低下していて、近い将来胃がんは確実に減少します。

一方で、ピロリ菌の感染率減少は新たな問題をもたらしました。欧米では、ピロリ菌を原因とする萎縮性胃炎が減り、胃酸分泌が活発に保たれることで、胃酸が逆流して発症する逆流性食道炎が増え、これに伴う「食道腺がん」が30年前頃から増加しているのです。食道腺がんはピロリ菌由来の従来の胃がんとは性質が異なり、治療も複雑になります。わが国でも、欧米から数十年遅れてピロリ菌感染の低下がはじまり、10年前くらいから食道腺がんが少しずつ増えてきました。今後は、ピロリ菌由来の胃がんが一気に減少する一方で、食道腺がんは増加するとみられ、わが国は胃がんの種類が変わる過渡期を迎えています。

# 胃がんの定型手術

がんが厄介なのは、あちこちに転移して広がっていくか

らです。転移はいろいろな形で起こりますが、胃がんは早い時期に発見すればまだ転移していないことが多く、手術や内視鏡で切り取ってしまうことでよく治ります。胃がんで最も多い転移はリンパ節転移ですが、胃とその周囲のリンパ節を十分に切除(「郭清(かくせい)」といいます)することで治癒が見込めます。この「胃の2/3以上の切除+D2リンパ節郭清」——これこそが日本発の定型手術です。

胃がんは胃のさまざまな部位に発生しますが、どの部位にできたかによってリンパ節転移の場所も異なります。手術中に転移しているリンパ節をみつけてそれを切除すればよさそうなものですが、小指の先より小さいリンパ節のなかに、顕微鏡でしか見えないがん細胞があるかどうかを肉眼で正確に判断することは不可能で、切除後に組織を調べて初めてわかるのです。とはいえ、むやみに広く郭清すれば患者さんの身体への負担が増えます。1962年に日本胃癌研究会が発足し、リンパ節の位置を番号で定義して、日本中の病院から膨大なデータを集めて解析しました。その結果、最も効果的なリンパ節郭清範囲を「D2」と定めたのです。

近年は胃がんに効く抗がん剤が増えてきましたが、今は まだ手術せずに薬だけで胃がんを根治することは難しい状 況です。早期に発見して、十分に切除することが重要です。

# 日本発の手技を世界へ

今でこそ、この定型手術は国際的にも信頼される治療法 とみなされるようになりましたが、最初はなかなか理解を 得られませんでした。データを提示して説明しても「それ は日本人特有のものでは」という意見もありましたが、そ の後各国でも同様の結果が得られたこともあり、徐々に理

# 日本発の胃がん根治術

解してもらえるようになりました。手技を伝える際に大切なことは、納得してもらうことです。論文執筆も大切ですが、読んでもらえなければ伝わりません。直接の働きかけが重要で、特に手術は実際に見せることが重要です。以前は英国に出向き、3カ月ほど滞在して指導したこともあるのですが、現地では週に1,2回しか胃がんの手術がないため、効果は限られていました。その点、当院は週に10例以上の胃切除があり、2週間もいれば多くを学んでもらえます。手術を見せ、随時ディスカッションを行い、質問にはデータを示しきちんと対応すれば海外の医師も納得します。それを続けた結果、当院で手技を習得した医師からの紹介で新たな医師が訪れるという好循環が起き、さまざまな国から年間10人ほどが見学に訪れます。

現在は腹腔鏡での手術が増え、胃がん手術の7割は腹腔鏡で行われています。これまでの開腹手術では執刀医の後ろから手術の一部しか見ることができませんでしたが、腹腔鏡の場合、術者と同じ映像を同じモニターで見ながら情報を共有することができます。腹腔鏡は実用性だけでなく、教育面でも優れているので、海外からの見学者にも有効に活用しています。

# 抗がん剤を併用した新しい治療法の確立

医学の進歩により、胃がんの早期発見が増え、内視鏡による切除だけで治療したり、手術が必要な場合でも切除範囲を狭めて術後の負担を軽減できるようになりました。しかし、進行した胃がんやスキルス胃がんの対応はまだ課題が残されています。これらの胃がんを定型手術だけで治すのは限界があり、手術と抗がん剤を組み合わせた集学的治療で生存率を上げる必要があります。どの抗がん剤を、どういうタイミングで使うのかなど、多くの検討が必要で、臨床研究を積み重ねていかなければなりません。

また、今後はがんの位置や性質が変化してくるので、食 道も含めた新しい手術方法が求められます。日本では昔か ら、胃がんと食道がんは専門が分かれていて、各々で手術 をしていましたが、食道と胃の間の「食道胃接合部」にで きるがんが増えているので、これをどちらが手術するか、 またはチームで対応するかなど検討する必要があります。 今後は胃と食道を分けずに「上部消化管外科」として、両 方できる外科医を育てていかなくてはいけません。しかし、 今は外科を志望する医師が減少しているのが現状です。外 科医不足を解決するには外科医のあり方を変える必要があ ります。昔の外科修練は、病院に泊まり込んで臨床経験の 多さを競うような風潮がありました。今はワークライフバ ランスを第一に考えて進路を決める傾向があるので、外科 は面白そうだと思っても2ヵ月の研修期間で諦めてしまう 人も多い。しかし、腹腔鏡や胸腔鏡などの新しい技術によ り、それまでなかなか見えなかった手術の細部が、モニター を通して明確に見えるようになったことや、トレーニング 機器の発展により、手技の練習が容易にでき、トレーニン グの指標が明確になったことは、若手医師の興味を引きま すし、教育としても有意義だと思います。最近の医学生は、 卒業後に大学病院に属さず、中規模以上の市中病院で研修 を受けることを好むようです。一般外科としては広い範囲 の経験を積めると思いますが、消化器外科の専門領域に 限っていえば、集中的に手術や術後管理を学ぶことが重要 で、大学病院や当院のような専門施設が外科医育成に果た す役割は大きいと思います。

# 包括的ながんトータルケアの提供

私はこれまでは診療と手術一色の生活でしたが、病院長就任後は、がん患者さんをトータルでケアできる病院づくりなど運営面にも注力しています。がんに加え、糖尿病や心疾患を併発している患者さんが増えているので、専門施設として、そのような患者さんにも積極的に対応できる病院を目指しています。治療はもちろんのこと、患者さんの精神的なケアや家族のサポート、治療後のケアなどの理解を深めるための情報を提供しており、今後は臨床心理士を増やし、腫瘍精神科の充実を図り、医療相談の体制も整えていきたいです。

また、わが国は高齢化の進展により、がんの種類や罹患人口の比率も変化しているため、今後都市部以外の人口減少が進んだときに、がん患者はどこに集中するのかなどの動向にも注意を払う必要があります。厚生労働省の推計によると、今後、人口減少とともに日本の病床数は減り、積極的な治療を要するがん患者さんの入院も減少して、がん医療は集約されていくとみられています。そうした変化のあとも当院は世界最高水準のがん医療を提供し、発信していかなくてはなりません。がん医療が集約されるからこそ、よりよい治療を提供しつつ、次代の人材を育成するのが使命だと思っています。

# 久山町研究からみた認知症対策

# 二宮利治

九州大学大学院医学研究院衛生 · 公衆衛生学分野教授

にのみや としはる/1993年九州大学医学部卒業。同年九州大学医学研究院病態機能内科学(旧第二内科)入局、2000年九州大学医学博士取得(免疫学)、2003年4月久山町研究に入研、2006年シドニー大学ジョージ国際保健研究所海外学術研究員、2011年九州大学病院腎・高血圧・脳血管内科助教、2013年シドニー大学ジョージ国際保健研究所上席研究員、2014年九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター教授を経て、2016年より現職。

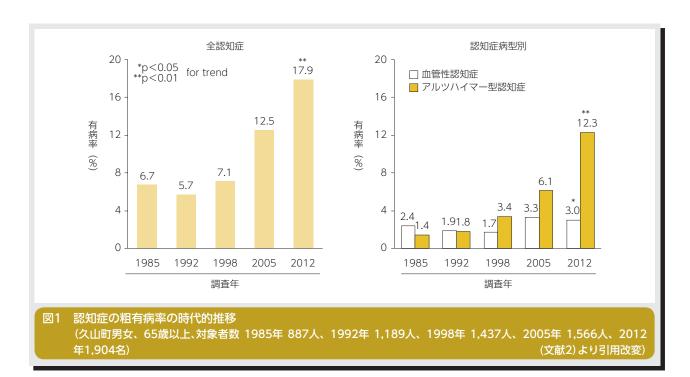


# 久山町研究について

久山町研究は、福岡県糟屋郡久山町(人口約9,000人)で、1961年から現在まで60年近くにわたり継続されている疫学研究である1)。本研究の特徴は、①40歳以上の地域住民の健康状態を調べ、その後毎年追跡することにより、疾患の発症率や危険因子を明らかにしていく前向きコホート研究の手法を取っていること、②5年に1度の研究スタッフによる大規模健診・往診の受診率は70~80%と高く、選択バイアスが低いこと、③対象者の追跡率は99%以上であること、④この町で亡くなった方の正確な死因を知るために剖検を行っていること(剖検率75%)であり、そのデータ精度は世界でも類をみないものであろ

う。

本研究は、1961年当時、日本人の死因の第1位であった脳卒中の実態解明と予防対策を確立するために開始された。その後、時代の推移とともに対象とする研究課題も広がり、現在では生活習慣病全体に及んでいる。認知症の疫学調査は1985年から開始され、65歳以上の高齢住民を対象として、認知症の有病率調査を1985年、1992年、1998年、2005年、2012年に実施した<sup>2)</sup>。会場調査のみならず、町の保健師と医師による訪問調査を行うことにより、各調査の受診率はいずれも90%以上と高い。すべての年の調査で、ほぼ同一の2段階方式の調査法がとられている。第1段階のスクリーニング調査では、神経心理検査を用いて認知機能低下が疑われる方を選出し、認知症が疑われた方に対して家族・主治医からの病歴聴取と神



#### 表 認知症の危険因子が認知症発症に及ぼす影響

危険因子	認知症発症に及ぼす影響
糖尿病3)	ADおよびVaDの発症リスクが上昇
高血圧9)	VaDの発症リスクが上昇
喫煙 <sup>5)</sup>	ADおよびVaDの発症リスクが上昇 老年期禁煙者では、禁煙持続者より発症リスクは低い傾向あり
運動6)	運動習慣を有する者ではADの発症リスクが低下
筋力低下7)	握力低下者ではADおよびVaDの発症リスクが上昇
食事性因子8)	大豆・大豆製品、野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米摂取、飲酒量の少ない者で認知症の発症リスクが低下
歯喪失 <sup>10)</sup>	残存歯数19本以下で認知症発症リスクが上昇
睡眠障害11)	睡眠時間5時間未満、10時間以上でADおよびVaDの発症リスクが上昇
バイオマーカー	認知症発症に及ぼす影響
尿中アルブミン量 <sup>12)</sup>	アルブミン尿を有する人はADおよびVaDの発症リスクが上昇
血清NTproBNP值 <sup>13)</sup>	血清NTproBNP値の上昇に伴いADおよびVaDの発症リスクが上昇
血清sTREM2值 <sup>14)</sup>	血清 s TREM2値の上昇に伴いADおよびVaDの発症リスクが上昇
	·

AD: Alzheimer's disease. VaD: vascular dementia. NTproBNP: N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide. sTREM2: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2

経・理学的所見、頭部CT/MRIおよび剖検より臨床的に認知症の有無、病型を判定している。

# 認知症の有病率・発症率の時代的変化

久山町における1985年、1992年、1998年、2005年、2012年の認知症調査における全認知症の粗有病率は、6.7%、5.7%、7.1%、12.5%、17.9%と2000年代に入り上昇傾向にあった(図1)²)。病型別にみると、血管性認知症(vascular dementia: VaD)の有病率は明らかな時代的変化を認めなかったのに対し、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD)の有病率は時代とともに有意に上昇した。この傾向は性・年齢調整後も認められた。

続いて、1988年および2002年の住民健診を受診した65歳以上の住民のうち、認知症を有しない人を10年間追跡した成績を用いて、ADおよびVaDの発症率の時代的推移を検討した<sup>2)</sup>。その結果、1988年の集団で14.6(対千人年)であったADの発症率(性・年齢調整後)は、2002年の集団で28.2(対千人年)と有意に上昇した。一方、VaDは9.3から10.7と有意な変化を認めなかった。また、認知症発症後の5年生存率(性・年齢調整後)を比較したところ、AD発症者で50.7%から75.1%、VaD発症者で38.6%から52.6%と改善傾向を認めた。したがって、近年のADの有病率の上昇は、その発症リスクが上昇して

いることに加え、発症後の生存率が改善していることによると考えられる。そのため、わが国の認知症患者数の増加を抑制するためには、AD発症の予防対策の確立が重要であるといえよう。

# 認知症の危険因子・防御因子

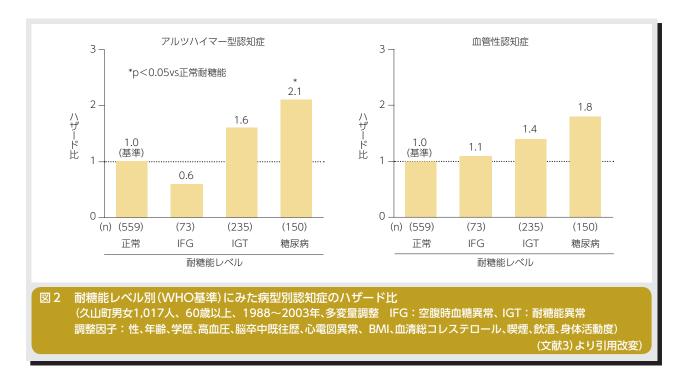
認知症の予防対策を考える場合、認知症の危険因子を明らかにする必要がある。久山町研究では、久山町における地域高齢者の追跡調査の成績を用いて、認知症発症に関与する危険因子やバイオマーカーの探索を行っている(表)。本稿では、まずわが国で増加傾向にある糖尿病が認知症発症に及ぼす影響に関する成績を紹介する。この検討では、1988年の住民健診において75g経口糖負荷試験を受けた認知症ではない60歳以上の住民1,017人を15年間追跡した成績を用いた。その結果、正常群に比べて糖尿病群では、ADの発症リスクが2.1倍と有意に高く、VaD発症リスクも1.8倍と高い傾向を示した(図2)3。

ADは症状の発症前から大脳、特に海馬の萎縮を生じていることが知られている。そこで、2012年に住民健診と頭部MRIを実施した65歳以上の住民1,238人のデータを用いて、糖尿病の罹病期間と海馬萎縮(頭蓋内容積に占める海馬容積の割合)の関連を検討したところ、非糖尿病者に比べて糖尿病の罹病期間が長くなるほど、海馬容積は有意に低下した(図3)<sup>4</sup>。また、本研究対象者のうち、

1998年の生活習慣病健診も受けていた849人の糖尿病診断時期別に解析したところ、中年期(41~64歳)に糖尿病と診断された人は、非糖尿病者や老年期(65~88歳)に糖尿病と診断された人に比べて海馬容積が有意に低下した。以上から、糖尿病は海馬萎縮やADおよびVaD発症の危険因子であり、認知症予防において糖尿病の発症予防および早期治療が重要であると考えられる。

認知症の危険因子として、喫煙習慣も重要である。生涯 にわたる非喫煙者に比べ、中年期~老年期に持続喫煙し ていた者は、VaDおよびADの発症リスクがそれぞれ2.8 倍、2.0倍に上昇した<sup>5)</sup>。一方、中年期に喫煙していても老年期に禁煙した人では、VaDとADの発症リスクは低下傾向を認めたことから、高齢者であっても禁煙することは認知症予防につながることが示唆される。

そのほかに、久山町研究では、週1回以上の運動習慣を有する人は、運動習慣を有しない人に比べADの発症リスクが約40%低く、全身の筋力の指標のひとつである握力が老年期に低い人、特に中年期から老年期にかけて握力低下が著しい人では、認知症の発症リスクが高いことを報告している<sup>6,7</sup>。さらに、食事性因子と認知症発症の関係





を検討したところ、大豆・大豆製品、野菜、藻類、牛乳・乳製品の摂取量が多く、米や酒の摂取量が相対的に少ないという食事パターンを有する人は、そうでない人に比べて認知症の発症リスクが低下していた<sup>8)</sup>。また、高血圧(特に中年期)<sup>9)</sup>、歯喪失<sup>10)</sup>、睡眠障害<sup>11)</sup>も認知症発症の危険因子であった。

このように、認知症はひとつの要因で起きるものではないため、糖尿病や高血圧等の生活習慣病の予防や早期発見と適切な管理に加え、禁煙、定期的な運動習慣、筋力維持、和食+野菜+牛乳・乳製品といった食習慣、口腔ケア、適切な睡眠などのさまざまな方面への対策を心がけることにより、認知症の発症リスクが軽減することが期待される。

# 今後の課題・展望

認知症の予防対策としては、脳の変化が始まっている が、認知機能障害を呈していない時期(プレクリニカル 期)から、認知症発症の高リスク者を同定し、積極的に生 活習慣の是正を奨励していくことが重要であると考えら れる。久山町研究では、追跡調査の成績を用いて、血管内 機能障害の指標である尿中アルブミン値12、心機能障害 の指標である血清N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) 値<sup>13)</sup>、ミクログリアの活性化の指標であ る血清soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM 2)値<sup>14)</sup>の上昇に伴い、認知症の発症リ スクが増加することを明らかにした。今後も、プレクリニ カル期における認知症発症の高リスク者を同定するうえ で、より有効なバイオマーカーの同定およびその組み合 わせの探索を継続する必要があろう。さらに、個人の危険 因子のみならず、個人を取り巻く社会的因子に関しても 検討していく予定である。

#### 参考文献

- 1) Ninomiya T. Japanese Legacy Cohort Studies: The Hisayama Study. J Epidemiol. 2018: 28(11): 444-451.
- 2) Ohara T, Hata J, Yoshida D, et al: Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. Neurology. 2017; 88(20): 1925–1932.
- 3) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al: Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the

- Hisayama study. Neurology. 2011; 77(12): 1126-1134.
- 4) Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, et al: Association Between Diabetes and Hippocampal Atrophy in Elderly Japanese: The Hisayama Study. Diabetes Care. 2016; 39(9): 1543–1549.
- 5) Ohara T, Ninomiya T, Hata J, et al: Midlife and Late-Life Smoking and Risk of Dementia in the Community: The Hisayama Study. J Am Geriatr Soc. 2015: 63 (11): 2332-2339.
- 6) Kishimoto H, Ohara T, Hata J, et al: The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. Eur J Epidemiol. 2016: 31(3): 267–274.
- 7) Hatabe Y, Shibata M, Ohara T, et al: Decline in handgrip strength from midlife to late-life is associated with dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. J Epidemiol. 2018 (in press)
- 8) Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, et al: Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. Am J Clin Nutr. 2013; 97 (5): 1076-1082.
- 9) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al: Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension. 2011; 58(1): 22-28.
- 10) Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, et al: Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. J Am Geriatr Soc. 2017; 65(5): e95-e100.
- 11) Ohara T, Honda T, Hata J, et al: Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community. J Am Geriatr Soc. 2018; 66(10): 1911–1918.
- 12) Takae K, Hata J, Ohara T, et al: Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in Community-Dwelling Japanese Elderly: The Hisayama Study. J Am Heart Assoc. 2018; 7(2). pii: e006693.
- 13) Nagata T, Ohara T, Hata J, et al: NT-proBNP and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. J Am Heart Assoc. 2019; 8(17): e011652.
- 14) Ohara T, Hata J, Tanaka M, et al : Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 as a Biomarker for Incident Dementia : The Hisayama Study. Ann Neurol. 2019; 85(1): 47-58.

# 1. はじめに

本邦は超高齢社会に突入し、医療制度も含めた高齢者医療が社会問題になっている。高齢者は、時にさまざまな病態が複雑に関連しあっているため、われわれ医師は常にさまざまな知識をもって対応する必要がある。今号では、人口の高齢化とともに増加している「高齢者のてんかんと認知症」について解説する。

# 2. 高齢者のてんかん

一般に、てんかんは子どもに多い病 気であると思われがちであるが、実は 65歳以上の発症も多く、福岡県の久山 町で実施されている久山町研究による と100人におよそ1人という報告もある 1)。小児てんかんは脳が成熟していく過 程で発症するが、高齢者はその反対で、 成熟した脳がさまざまな原因により、脳 の神経細胞が脱落していく過程で起こ るといわれている。その原因としては、 脳卒中や頭部外傷、脳腫瘍といった明 確な原因があるものや、そのほかの特 定の原因がなく、加齢によって起こる てんかんもある(図)。その加齢に伴うて んかんは遺伝性ではなく、年をとれば 自然発生的に誰でも発症する可能性が ある。最近では、高血圧や脂質異常症、 糖尿病との関連も指摘されているが2)、 いずれも加齢によって発症する疾患で あり、てんかんの発症と関連があると は言い切れず、その点はまだ明らかに なっていない。

# 3. 高齢者てんかんの発作

加齢に伴う高齢発症のてんかんは、 ボーっとする、話しかけても反応がな い、目の焦点が合わない、貧乏ゆすりの ような動きをする、突然怒鳴る、といっ た症状である。その間、患者さん本人に は意識はない。そのため家族や介護者 が発作に気づくことが多い。発作時間 は、数十秒から数分で、その後ゆっくり 回復する。なかには長時間にわたり意 識が混濁している患者さんもいる。決 してばたんと倒れるような失神や意識 消失するような発作ではないことに留 意すべきである。しかしながら、車の運 転中に発作を起こしてしまうと、ハンド ルを握ったまま運転し続けるため、重 大な交通事故に至るケースもある。診 断の一番のポイントは、発作中に呼び かけて反応があるかを確認することで

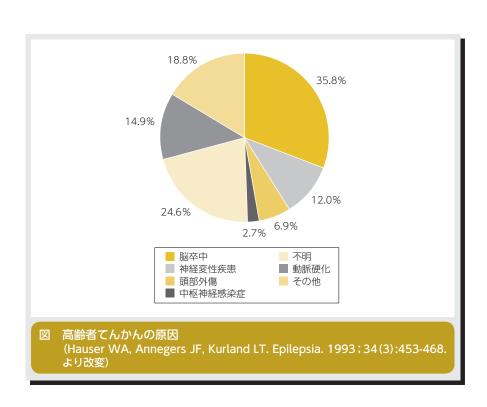
# 高齢者のてんかんと 認知症

Key Word

ある。また、それ以外に発作時に、手先 や口、足先などがわずかに動く「自動 症」がみられることもある。

# 4. 高齢者てんかんの診断

診断で一番重要なことは、発作そのものの確認である。本人は自分が発作で意識をなくしていることを自覚できないため、家族や介護者などの周りの方々の観察で気づくことが大切であ



東京女子医科大学東医療センター 脳神経外科講師/TMGあさか医療 センター脳神経外科臨床顧問

# 久保田有一

くばた ゆういち/1998年山形 大学医学部医学科卒業。2000年 東京女子医科大学脳神経セン ター脳神経外科初期練成医2001年国立精神・神経センラー 武蔵病院脳神経外科レジデラント クリニックでんかカセンラー フェロー、2010年アラッター、2010年でリーニックではカーンステー フェロー、2010年アラットで クリニー、2010年アラットで クリニー、2010年アラットで クリニー、2010年アラットで クリニー、2010年アラットで 日本記録を 日本記述を 日本記述 日本記述を 日本記述



る。診断には、脳波検査やMRIといった 画像検査も行うが、これといった所見 が得られないこともある。時に脳波に て、側頭部に鋭波、間欠的な徐波がみら れることがあるが、その所見がないこ とは疾患の否定にはならない。確定診 断には、ビデオ脳波モニタリング検査 が有用である。この検査はいわゆる発 作そのものをみる検査で、通常は1週 間程度入院する。発作を誘発するため に、時にエルゴメータによる運動負荷 や、あえて睡眠不足にすることにより発 作をみることができる。しかし、あくま で診断においては、発作の確認が重要 であり、特徴的な症状がみられた場合 には診断すべきである。

# 5. 高齢者てんかん、その治療

適切な抗てんかん薬を使えば、70~90%以上の患者さんは発作を抑えることは可能である。自験例においては、ほとんどの人は服用開始から1カ月で発作が消失する。本人は発作を起こした自覚がないので効果を実感しないが、

家族は、「明らかに目つきが変わった」「ボーッとする時間がなくなって見違えた」とその治療効果を実感できる。しかし、抗てんかん薬はてんかん自体を治す薬ではなく、発作を抑える薬であるため、治療を中断すれば高い確率で再発する。治療開始にあたり、抗てんかん薬は正常神経細胞の働きを抑えてしまう作用もあるため、患者さんがボーっとすることのないよう、少量からはじめ、焦らず時間をかけて増量するのが大原則である。

治療薬の選択においては、日本神経 学会監修のてんかん診療ガイドライン が参考になる3)。それによると、合併症 がない場合の第一選択薬は、カルバマ ゼピン、レベチラセタム、ラモトリギン、 合併症がある場合には、レベチラセタ ム、ラモトリギンが推奨される。ガイド ラインには、そのほかトピラメートの記 載もあるが、本邦では単剤投与の適応 はないので注意すべきである。レベチ ラセタムの副作用である、イライラ、怒 りっぽいなどの精神症状が出現した場 合や、ラモトリギンによる薬疹が出現し た場合には、近年上市されたラコサミ ドも選択肢のひとつになり得る。米国エ キスパートオピニオンでは高齢者てん かんの治療薬として、通常適切のカテ ゴリーに、レベチラセタム、ラモトリギ ン、ラコサミドが記載されている<sup>4)</sup>。

# 6. 高齢者てんかんと認知症

高齢者でんかんは、ボーっとする発 作がみられるため、時に認知症と誤診 されてしまうことがある。基本的に認知 症は、時間や場所がわからなくなると いった見当識障害が主体である。「今日 は何月何日ですか」や、「ここはどこです か?」といった質問に、正しく答えるこ とができない。一方、てんかんは意識障 害が主体である。すなわち、てんかんの 発作中は、話しかけても反応がなく、目 も合わない。このように、普段しっかり 反応できる時と発作時の、オン・オフが はっきりしていることも高齢者てんか んの特徴である。その点が認知症やう つ病と明らかに異なる。

しかし、アルツハイマー型認知症患者の約10%はてんかんを合併すると報告されている<sup>5)</sup>。その場合はてんかんの存在を見極めるのが困難である。

#### 参考文献

- 1) Tanaka A, Hata J, Akamatsu N, et al:
  Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: The Hisayama study. Epilepsia Open. 2019;4(1):
  182–186.
- 2) Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. Brain. 2018; 141(6): 1592–1608.
- 3) てんかん治療ガイドライン作成委員会 (編): 日本神経学会監修. てんかん診療 ガイドライン2018. 東京: 医学書院; 2018; 35.
- 4) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al: Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav. 2017: 69: 186–222.
- 5) Subota A, Pham T, Jetté N, et al: The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2017:58 (6):962-972.

国際医療福祉大学三田病院 悪性リンパ腫・血液腫瘍センター長

**畠 清彦**(はたけ きょひこ)

# PARP阻害剤オラパリブは化学療法抵抗性 BRAC 変異陽性 膵臓がんに奏効する

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. Golan T, Hammel P, Reni M, et al: N Engl J Med. 2019;381:317-327.

### ■背景

転移を有する膵臓がんでは、生殖細胞系列にBRCA1、BRCA2の変異を有する患者群は、小グループであるが、poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP)阻害剤の有効な群である。

#### ■方法

無作為二重盲検第3相POLO(Pancreas Cancer Olaparib Ongoing)試験を行い、第 -選択として白金製剤を基盤とした化学療 法中に疾患が増悪しなかった、生殖細胞系 列にBRCA1、BRCA2どちらかの変異を有 する患者に、維持療法としてオラパリブの 有効性を検証した。登録基準は、18歳以上、 組織学的または細胞診断で膵臓がんと診 断され、生殖細胞系列にBRCA1、2のどち らかの変異を疑われる、または変異が検出 されている患者。最終的に中央値で、BRCA AnalysisのCDx検査で検出される、または 施設で同じ検査方法で検出されることが必 要である。ほかに最短でも16週間以上第一 選択の白金製剤を基盤とした治療を受けて いること、16週間後は白金製剤などの有 害事象で治療中止されていてもよく、ただ しその有害事象は、脱毛、grade3の末梢神 経障害、grade2の貧血を除いて、grade1 以下には改善していることであった。12カ 国、119施設で実施され、オラパリブは 300mg1日2回、層別化因子はなく、最終抗 がん剤治療から4~8週間以内に開始した。 画像診断による評価は8週間ごとにCTまた はMRIで40週間まで行い、その後は12週間 ごとに、RECIST(version1.1)に従って行 い、増悪までまたは有害事象が許容できな いときに治療終了とし、終了後の治療につ いても記録した。QOLについてはEORTC QLO-C30の30項目を4週間ごとに用いた。

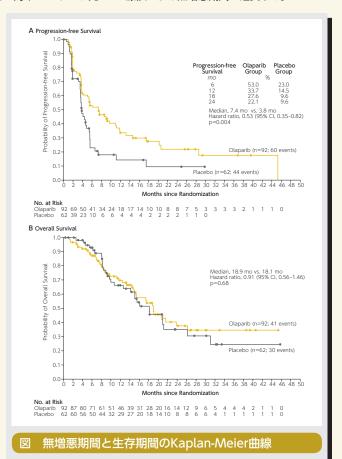
#### ■結集

3,315名の患者をスクリーニングし、154 名の患者が割付され、オラパリブ群92名、 プラセボ群62名に割付された。無増悪生存 期間の中央値は、プラセボ群(3.8カ月間)に 比較してオラパリブ群が有意に延長し(7.4カ月間)、ハザード比は0.53であった。生存 期間の中間解析では、データの集積解析が 46%の時点で、中央値18.1カ月間対18.9カ 月間と差はなく、死亡に対するハザード比

は0.91であった。 EORTCのスケール を用いた群間の QOL評価でも差は なく、grade3/4の 重篤な有害事象で は、プラセボ群23% に対して、オラパリ ブ群で40%であっ た。治療中止は、ブ ラセボ群で2%、オ ラパリブ群で5%で あった。奏効群は、 プラセボ群で10% の6例、オラパリブ 群では20%の18例 に認められた。奏効 期間の中央値は 24.9カ月間、奏効ま での期間は5.4カ月 間であった。有害事 象については投与 中の死亡例はな かったが、ステント 関連として、十二指 腸穿孔による死亡 が1例あった。二次 がんとしての急性 骨髄性白血病や骨 髄異形成症候群は なかった。プラセボ 群で、治験終了後 に、直腸がん、卵巣 がんにより死亡し た。さらにPatient Reported Outocomes (PRO) を用いて評価 された。

#### ■結論

生殖細胞系列のBRCA1、2に変異を有する転移性膵臓がんでは、オラパリブの維持療法により無増悪期間は延長した。



転移性膵臓がんでは、標準治療の成績は良好なものはまだなく、第一選択の標準治療による無増悪期間は約6カ月間である。診断時から5年生存率は10%未満である。BRCA 1、2または両方に変異を有すると、Loss of Functionタイプの異常とされており、これまでに乳がん、卵巣がんの家族性が高いことが報告されてきた。このような変異を生殖細胞系列に有する場合、膵臓がんの発症リスクが4~7%と高いことも報告されてきた。BRCA遺伝子は、DNA二重鎖の異常時に修復する酵素に関係しており、その欠損がある細胞はPARP阻害に対して感受性がある。これは単鎖のDNA障害にも作用するので、作用させるとDNA障害が蓄積し、細胞死に至る。PARP阻害剤であるオラパリブは、BRCA変異を有する乳がんと卵巣がんでは有効性が示され、転移性膵臓がんでの第2相臨床試験では、前治療を十分に行ってきた例で生殖細胞系列にBRCA変異を有する群で抗腫効果が示されていた。これまでに生殖細胞系列にBRCA変異を有する群で抗腫効果が示されていた。これまでに生殖細胞系列にBRCA変異を有する膵臓がんには有効な分子標的治療薬はこれまでになく、ただ白金製剤を基盤とした治療に有効であり、この治療が維持できれば無増悪期間の延長や生存期間の延長を上で行える可能性もあり、ほかのがんにも応用できるかもしれない。初期にスニチニブとフルオロウラシルとの併用による維持療法が膵臓がんで有効のようであったが、維持療法はこの領域では新たな概念となる。

解

# PIK3CA 阻害剤 Alpelisib はホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳がんに奏効する

Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: N Engl J Med. 2019;380:1929-1940.

# ■背景

ホルモン受容体(HR) 陽性HER2陰性 乳がんの約40%にPIK3CA変異が報 告されており、PI3Kalpha特異的阻害 剤であるalpelisibが初期の試験で有 効性を示していた。

## ■方法

無作為第3相試験で、SOLAR-1(Clinical Studies of Alpelisib in Breast Cancer) としてフルベストラント (500mgを毎日28日間、その後第15日 目に1回) にプラセボまたはalpelisib (300mg毎日)を加えた2群の比較試 験である。対象患者は前治療としてホ ルモン療法を受けていたHR陽性 HER2陰性乳がん患者である。PIK-3CAの変異を組織で検査して2コ ホート行った。プライマリエンドポイ ントは、無増悪生存期間(PFS)、セカ ンダリエンドポイントは、生存期間と 安全性であった。なおPFSとcirculating tumor DNA(ctDNA)のレベル、生 存期間、奏効率、安全性が評価された。 (ctDNAと生存期間のデータはこの論 文では記述しない)

## ■結果

合計572名が割付され、341名に PIK3CA変異が腫瘍で確認された。34カ国、198施設で行われ、PIK-3CA変異群と変異のない群の2コホートで、無作為に1:1割付され、経口alpelisibは300mgを食事とともに摂取(200mg錠剤と50mg錠剤)、ベストラントは500mg筋肉内注射で1日目、15日目に投与を受けた。その後は28日間周期で投与を受けた。減量規定として、300mgから250mgまたは200mgまで可能とした。登録者では、男性でも、閉経後の女性患者でも、HR陽性HER2陰性の乳がんでホルモン療法またはアロマターゼ阻

害剤を受けた既往があり、現在も受けていて、再発または増悪となった例。 PIK3CA変異の検査のために十分な組織が得られていること。ただし前治療として、フルベストラント治療歴、PI3K、AKT、mTOR阻害剤の治療を歴があるものは除外された。 RECIST version1.1により評価可能な別でではののでは無増悪期間の制察では無増悪期間により、中域10.0カ月間、プラセボ群では5.7カ月間であった。ハザード比は0.65で有意差はなかった。サード比は0.85で有意差はなかった

全奏効率は、プラセボ群12.8%に対して、alpelisib群は26.6%であった。測定可能標的病変がある群のみでの比較では、16.2%対35.7%であった。最も頻度の高かった有害事象では、grade3/4高血糖36.6%、発疹9.9%、grade3下痢6.7%、治療中止例は25.0%であった。一方、プラセボ群は4.2%であった。

#### ■結論

PIK3CA変異を有する前治療にホルモン療法を受けた、HR陽性HER2陰性の乳がんでは、alpelisib+フルベストラント群は無増悪期間を延長した。

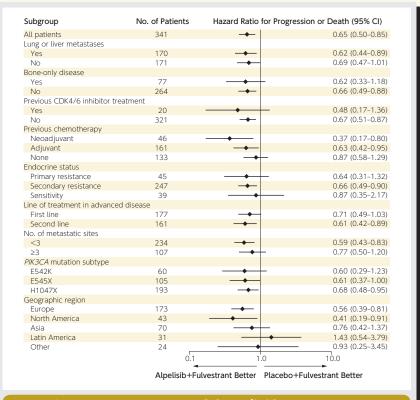


図 Kaplan-MeierのPFSにおけるサブグループ解析

乳がんの70%はホルモン受容体(HR)陽性HER2陰性である。40%はHR陽性HER 2陰性で、PIK3CAのp110alpha分子の活性型変異がある。現在、HR陽性HER2陰性では、ホルモン療法でCDK4/6阻害剤の併用をするかどうかが標準治療であるが、ホルモン療法には抵抗性が生じる。今回のalpelisibはPIK3CAのp110alphaに対する阻害剤で、経口でalpha特異的にほかのアイソフォームに比較して50倍阻害する活性がある。



# 減薬の必要性高まる 次期診療報酬改定の議論が本格化

#### 高齢者への多剤投与是正へ 2020年度診療報酬改定に向けた議論開始

高齢化の進展により、複数の疾患を併発する患者が右肩上がりで増加している。それに伴い、①複数の医療機関から重複した医薬品を投薬される②必要以上の医薬品を投薬される③処方された医薬品を飲み切らずに残す、といったケースが散見され、有害事象の発生や、無駄な医療費につながるといった問題が指摘されている。ここ最近の診療報酬改定では、高齢者の多剤投与是正など、医薬品の適正使用に向けた医療機関の取り組みを評価している。

厚生労働省は、多剤投与で注目を集めるポリファーマシーについて、「多剤服用のなかでも害をなすもの」と定義し、単に服用薬剤数が多いこととは切り離した。有害事象のリスク増加や服薬過誤、服薬アドヒアランス低下といった問題につながる状態であると位置づけている。複数の医療機関の"はしご受診"による内服薬の積み重ねや、医薬品による有害事象に、医薬品で対処し続ける「処方カスケード」の発生に伴い、ポリファーマシーが形成される可能性を指摘している。

現行の診療報酬でのポリファーマシー対策は、2016年度改定から断続的に創設された。まず入院では、入院前に6種類以上の内服薬を処方されていた患者に対し、処方内容を総合的に評価、調整したうえで、退院時に2種類以上減薬した場合に算定できる「薬剤総合評価調整加算」(退院時に1回、250点)を創設。外来も、6種類以上の内服薬を処方されていた患者に対し、外来受診後に2種類以上減薬した場合に算定できる「薬剤総合評価調整管理料」(月1回限り、250点)と、処方内容について別の医療機関・保険薬局との間で照会や情報提供を行った場合に算定できる「連携管理加算」(50点)が設けられた。

薬局も、6種類以上の内服薬を処方されていた患者の

意向を踏まえ、服薬アドヒアランスや副作用の可能性を検討したうえで、薬剤師が文書で処方医に減薬を提案し、2種類以上の減薬につながった場合を評価する「服用薬剤調整支援料」(125点)で、減薬につなげた労に報いた。このほか薬局の評価として、患者への薬の受け渡し時に、処方内容について疑義紹介し、処方変更がされた場合を評価する「重複投薬・相互作用等防止加算」「在宅患者重複投薬・相互作用等防止管理料」(ともに30点、残薬調整に係るものの場合)が存在する。

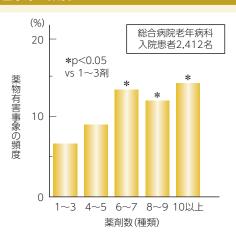
# ポリファーマシーへの取組み 減薬に取り組むプロセスをどう評価するか

厚生労働省は2020年度改定に向けて、入院時は処方 の一元的管理や多職種による患者の状態確認が行いや すく、処方薬剤の総合調整(減薬)を行いやすいことを 「チャンス」と指摘。「2種類以上の減薬を評価する」とい う「アウトカム評価」に加え、減薬に向けたプロセスも評 価し、さらなる医薬品の適正使用につなげたいとの論点 を示し、中央社会保険医療協議会での議論を求めた。診 療側の松本吉郎委員(日本医師会常任理事)は「減薬した という結果だけでなく、総合評価・調整の取組み自体を 評価するのは賛成」と支持するも、支払側の幸野庄司委 員(健康保険組合連合会理事)は「薬局薬剤師に対して は、かなり今まで追い風(手厚い評価)が吹いてきた」と くぎを刺したうえで、「考え方はわかるが、先走って取組 み自体を評価するというのはイメージできない」と発 言。手厚い評価を求める診療側と、負担増を懸念する支 払側で、意見が平行線をたどった。

# 【関連ホームページ】

https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/ kourei-tekisei\_web.pdf

## 図 服用薬剤数と薬物有害事象の頻度



(高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015(日本老年医学会)より改変引用) 高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)



■ 監修: 髙久史麿 公益社団法人地域医療振興協会会長

■編 集:北村 聖 東京大学名誉教授

■ 発 行 日:令和元年12月1日■ 発 行:株式会社ライフメディコム

東京都台東区鳥越2-13-8 TEL.03(5809) 1963 URL .http://www.lifemedicom.co.jp



## 株式会社三和化学研究所

名古屋市東区東外堀町35番地〒461-8631 TEL (052) 951-8130 FAX (052) 957-1066 ●ウェブサイト https://www.skk-net.com/