

関西ろうさい病院 連携通信

2021
Feb.

No.42

かんろう.ねっと



Contents

グリーンライトレーザーシステム

『Green Light XPS™システム』導入

- 近年の乳癌関連のホットニュースについて
- 潰瘍性大腸炎の内科的治療の現状
- 虚血性心疾患に対する抗血栓療法の変遷

近年の乳癌関連の ホットニュースについて



乳腺外科
やながわ たけひろ
柳川 雄大

●略歴
平成19年 奈良県立医科大学 卒業
済生会吹田病院
平成21年 市立豊中病院
平成24年 NTT西日本大阪病院
平成30年 大阪大学大学院 修了
大阪大学医学部附属病院
平成31年 関西労災病院 乳腺外科

●資格
日本外科学会 専門医
日本乳癌学会 乳腺専門医
日本乳がん検診精度管理中央機構 検診マンモグラフィ読影認定医
緩和ケア研修会 修了

HBOC(Hereditary breast and ovarian cancer;遺伝性乳癌卵巣癌症候群)遺伝検査が保険適応に

全乳癌のうち約10%が遺伝性と考えられており、その中の約4%はBRCA1とBRCA2というがん抑制遺伝子の遺伝子変異が原因で起こっており、HBOCと言われます。その浸透率(遺伝子変異を持っている患者が疾患を発症する確率)は、BRCA1変異陽性の場合には乳癌65%・卵巣癌39%、BRCA2変異陽性の場合には乳癌45%・卵巣癌11%と言われています。これらの遺伝子検査はこれまでは自費検査で行うしかなく、20万円程度の患者負担となっていました。しかし、2020年4月より表1に当てはまる症例に関しては保険適応となりおよそ6万円(診療報酬20,200点)で可能となりました。当院でも該当する患者様(特に術前の患者様)に関しては検査が可能であることをご説明しており、希望者には実施しております。

- 45歳以下で乳がんと診断された
- 60歳以下でトリプルネガティブの乳がんと診断された
- 両側の乳がんと診断された
- 片方の乳房に複数回乳がん(原発性)を診断された
- 男性で乳がんと診断された
- 卵巣がん・卵管がん・腹膜がんと診断された
- 腫瘍組織によるがん遺伝子パネル検査の結果、BRCA1,2遺伝子の病的バリエントを生まれつき持っている可能性がある場合
- ご自身が乳がんと診断され、血縁者*に乳がんまたは卵巣がん発症者がいる
- ご本人が乳がん・卵巣がん・腹膜がんのいずれかを診断されていて、かつ血縁者がすでにBRCA1,2遺伝子に病的バリエントを持っていることがわかっている場合

*血縁者の範囲:

父母、兄弟姉妹、異母・異父の兄弟姉妹、子ども、おい・めい、父方あるいは母方のおじ・おば・祖父・祖母、大おじ・大おば、いとこ、孫など

表1. HBOCコンソーシアム(遺伝性乳がん卵巣がん症候群をご理解いただくために ver.5.1より抜粋)

BRCA遺伝子変異は生殖細胞変異であり常染色体優性遺伝であるため、変異陽性者においてはその子にも50%の確率で遺伝します。このため、実施の際には詳しくメリットとデメリットを説明した上で行うことが重要です。検査自体は約7mlの採血で行われ、検査結果は3週間程度で判明します。また、術前に変異陽性であると判明した症例には、発癌の可能性がある乳腺組織を温存する乳房部分切除よりも、乳房切除術(全摘術)を推奨しています。

術前化学療法を行いnon-pCRとなったHER2陽性乳癌へのカドサイラによる追加治療

手術可能なHER2陽性乳癌に対して、従来は術前・術後化学療法としてハーセプチン(トラスツズマブ)などといった抗HER2療法と抗癌剤を組み合わせた周術期治療が行われてきました。また、化学療法とハーセプチン投与を受けたのちに手術を受け、浸潤癌の残存が認められた症例は、残存がなかった症例:病理学的完全奏功(pathological Complete Response; pCR)を得られた症例と比べて、再発率が高いことが判明していました。そのことを受けて、根治可能なHER2陽性乳癌患者に対して術前化学療法を行い、浸潤癌の遺残が認められたnon-pCR症例に対して、従来通り術後ハーセプチンを3週ごとに14回(約9ヶ月)投与した場合と、カドサイラ(トラスツズマブ-エムタンシン)を3週ごとに14回(約9ヶ月)投与した場合とで予後を比較する、海外第3相臨床試験;KATHERINE試験が行われ、結果は2019年2月のNew England Journalで発表されました。この試験では、カドサイラ群において従来通りのハーセプチン群と比較して浸潤性再発リスクがハザード比で0.50と低下することが明らかになり、カドサイラの有用性が確認されています。この結果を受けて本邦においても2020年8月21日よりこのカドサイラの条件付き周術期投与が可能となっています。

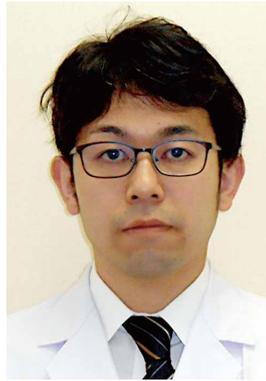
当院においても、周術期抗癌剤治療が必要と思われるHER2陽性乳癌に対しては積極的に術前化学療法を行う方針へと方向転換し、手術検体で抗癌剤の効果を確認して術後治療へと結びつけるresponse guide therapyを推奨しています。ただ、カドサイラ群においては血小板減少などの副作用もハーセプチン群と比較して高く、約18%程度は有害事象により治療を断念している経緯もあるため、65歳以上の高齢者やPerformance Status2以上の全身状態不良例に対しては導入を慎重に検討した上で行います。

術後経過観察と地域連携

以上のとおり、HER2陽性乳癌患者は手術のみならず周術期の抗癌剤治療および抗HER2療法が重要であり、特に抗HER2療法は1年間投与が必要となります。このように乳癌患者さんは治療が長期にわたる方もいます。これらの集学的治療が終了したあとでホルモン療法を行うのみとなった場合や経過観察を行うのみとなった場合などの術後経過観察は、地域連携パスを介して開業医の乳腺外科の先生方の元でお願いできればと考えております。また、経過中に精査が必要となった場合の当院の受診に関しましては、月・水・金は常勤医が午前・午後の外来を、火・木においても非常勤医が午前の外来を行っておりますので、基本的にいつでも紹介いただいても対応可能です。

その他、何かご不明な点がありましたら乳腺外科の柳川まで、お気軽にお問合せください。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

潰瘍性大腸炎の 内科的治療の現状



消化器内科
ありもと ゆうき
有本 雄貴

●略歴
平成18年 和歌山県立医科大学 卒業
大阪市立総合医療センター
平成22年 大阪市立十三市民病院
平成23年 大阪労災病院
平成25年 大阪大学医学部附属病院
平成26年 関西労災病院 消化器内科

●資格
日本消化器病学会 専門医
日本消化器内視鏡学会 専門医
日本肝臓学会 専門医
日本がん治療認定医機構 がん治療認定医
日本内科学会 認定内科医
緩和ケア研修会 修了

はじめに

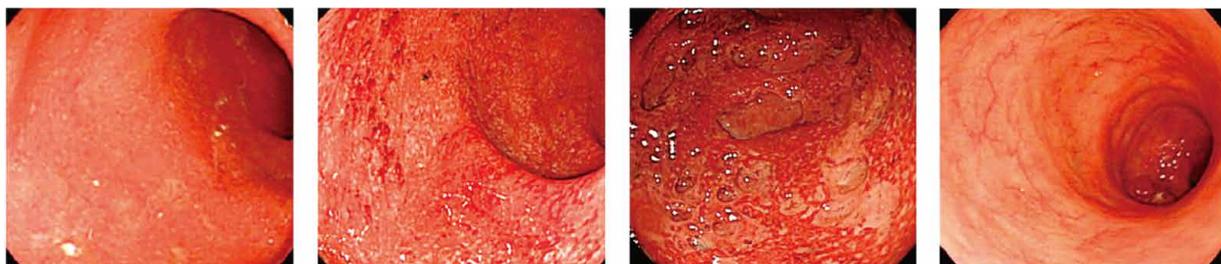
平素より多くの患者さんを御紹介いただきまして誠にありがとうございます。
2014年より関西労災病院消化器内科で勤務しています有本雄貴と申します。
本稿では潰瘍性大腸炎の内科的治療の現状について御紹介いたします。

潰瘍性大腸炎に対する内科的治療の現状について

潰瘍性大腸炎の患者さんは年々増加しており、平成28年度で約22万人いると推定されています。男女差はなくいずれの年齢でも発症する可能性があります。本邦での発症年齢のピークは男性で20~24歳、女性で25~29歳に見られています。

持続性または反復性の粘血便・血性下痢を認める場合もしくはその既往がある場合潰瘍性大腸炎が疑われますが、内視鏡検査の特徴としては直腸からの連続性病変、びまん性病変で軽症例では血管透見像消失、粘膜粗造または細顆粒状粘膜が見られ、炎症が高度になるに従って易出血性、粘血膿性分泌物の付着、さらに多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポースを呈してきます。(図1)

図1) 潰瘍性大腸炎の活動期内視鏡所見



軽度

中等度

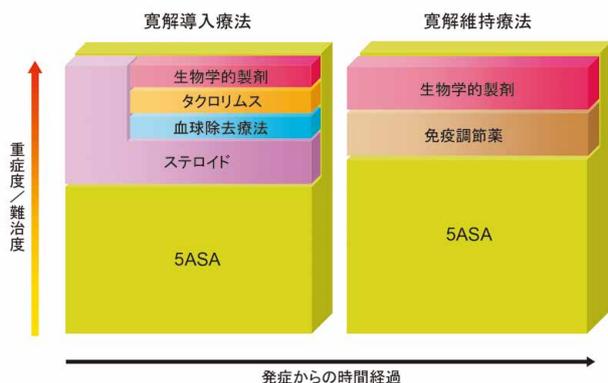
強度

寛解期

潰瘍性大腸炎は約60%以上が軽症で、中等症が約30%、重症・劇症が5%未満を占め、内科的治療は重症度に応じて治療内容を強化するstep-up療法が基本となっています。(表1)

新規潰瘍性大腸炎の約40%がステロイドの全身投与を要し、ステロイドの寛解導入率は1ヶ月で約80%ですが、1年後約50%がステロイド依存あるいは抵抗例(難治例)になると言われています。近年潰瘍性大腸炎に対する内科的治療の進歩として、5ASA(メサラジン)経口剤が高用量化され、有効性の高いステロイドに代わる薬剤

表1) 潰瘍性大腸炎の治療



が多数登場しています。まずは十分な5ASAによる治療によりステロイド治療をできるだけ回避し、難治例に対しては漫然とステロイド治療は継続せずステロイド代替療法による治療介入を行いステロイド離脱を図ることが求められます。(表2)

アザチオプリン、6-メルカプトプリンなどの免疫調節薬によるステロイド離脱効果は約50%で寛解維持に使用されますが、効果発現に1~3ヶ月を要するため短期的な寛解導入効果は期待できません。また、中等症~重症の難治例に対する血球除去療法やタクロリムスの寛解導入率は約70%と報告されていますが、いずれも寛解維持には使用できません。

生物学的製剤は全般に寛解導入から維持まで使用でき、naive症例でより有効性が高いと言われています。TNF α 抗体3剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ)はいずれの製剤を第一選択とすべきか一定の見解が得られていませんが、速やかな寛解導入を要する重症例においてはインフリキシマブを考慮すべきと考えられています。

TNF α 抗体製剤に加え、2018年にJAK阻害薬(トファシチニブ)と α 4 β 7インテグリン抗体(ベドリズマブ)が、2020年に抗IL12/23 p40抗体(ウステキヌマブ)がステロイド、免疫調節薬または生物学的製剤による治療で効果不十分な中等症~重症例を対象に保険承認されました。

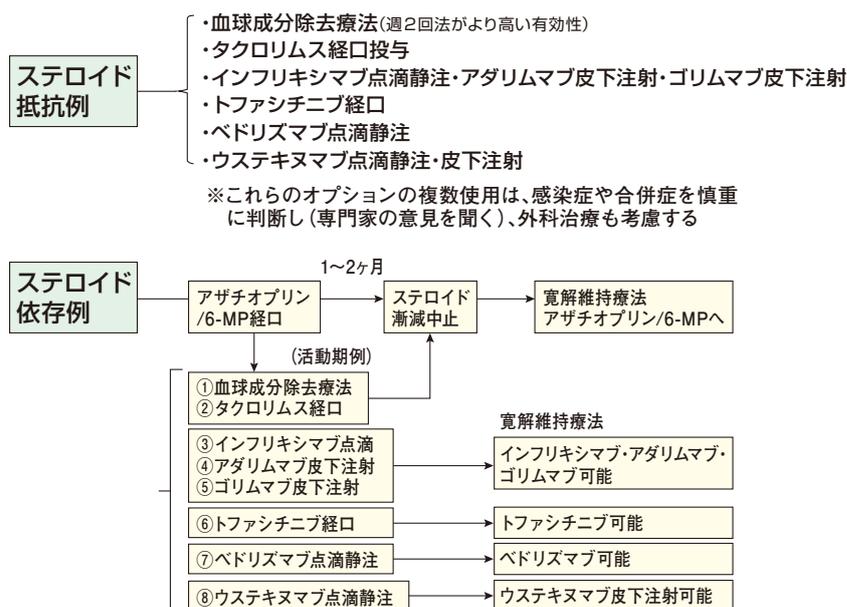
トファシチニブの寛解導入、維持効果は他の生物学的製剤と同等で、TNF α 抗体failure例にも効果が期待できると考えられています。副作用として感染症と帯状疱疹の増加が報告されています。ベドリズマブは直接比較した臨床試験でアダリムマブに比べ有意に高い寛解率と粘膜治癒を達成し、また感染症を含む有害事象の発現も低いことが示されています。ウステキヌマブはTNF α 抗体failure例にもトファシチニブと並んで寛解導入に優れ、またベドリズマブに次いで感染症のリスクが低いと報告されています。

これらの新規生物学的製剤は実臨床での歴史が浅く、各製剤の使い分けや長期投与における安全性については今後さらなるデータ集積が必要と考えられます。

おわりに

潰瘍性大腸炎をはじめ炎症性腸疾患(IBD)の患者数は増加傾向であり、もはや希少疾患ではなく日常診療で遭遇し対処しなければならない疾患の一つと考えられます。当科ではがん診療や内視鏡治療のみならずIBD診療も積極的に行っておりますので、地域の先生方におかれましてはIBDを疑われた際にはお気軽に御紹介ください。今後ともよろしくお願い申し上げます。

表2) 潰瘍性大腸炎 難治例の治療



虚血性心疾患に対する 抗血栓療法の変遷



循環器内科
いしはら たかゆき
石原 隆行

- 略歴
平成18年 大阪大学医学部卒業
 関西労災病院
- 平成20年 同 循環器科
- 平成23年 同 循環器内科
- 平成26年 同 冠血管治療チーム主任
- 資格
日本内科学会認定内科医
日本心血管インターベンション治療学会認定医
日本循環器学会専門医
植え込み型除細動器・両心室ペースメーカ植え込み資格
日本心臓血管内視鏡学会専門医
日本内科学会総合内科専門医
日本心血管インターベンション治療学会専門医

はじめに

関西労災病院循環器内科の石原隆行と申します。平素より多くの大切な患者様をご紹介くださり、また当院から逆紹介させていただいた患者様のフォローアップを頂き誠にありがとうございます。虚血性心疾患に対する抗血栓療法について、最新のガイドラインの内容を交えて説明いたします。

ステントの登場と抗血栓療法

1977年に冠動脈の狭窄に対してバルーンによる拡張を行う治療であるPTCA(percutaneous transluminal coronary angioplasty)が始まりました。バルーンによる拡張しかできないことから、術直後に冠動脈が閉塞する「急性閉塞」や慢性期に再度その部分が狭窄する「再狭窄」が高率に発生していました。1988年に金属ステント(bare-metal stent: BMS)が使用可能となり、急性閉塞の合併症は大きく減少しました。しかし、抗血小板薬であるアスピリンを使用した抗血栓療法では術後1か月に3.6%の頻度で急性冠閉塞が起り、アスピリンに抗凝固薬のワルファリンを追加しても2.7%の頻度で発生しました¹。そこにチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジンのアスピリンに加えて使用することで術後30日の急性冠閉塞の発生率が0.5%にまで低下しました¹。これよりアスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬(現在はP2Y12受容体拮抗薬の枠組みで示されることが多い)による二剤併用抗血小板療法(dual antiplatelet therapy: DAPT)がステント留置後の標準的な抗血栓療法となりました。BMSの登場とDAPTの確立によって急性閉塞の問題はほぼ解決されましたが、依然として再狭窄の問題は残されていました。

薬剤溶出性ステントの登場と遅発性・超遅発性ステント血栓症

2001年になり薬剤溶出性ステント(drug-eluting stent: DES)が登場し、再狭窄率はBMSの半分以下の10%以下にまで低下しました²。再狭窄の問題が大きく解決の方向に向かった一方で、DES留置1か月以降にDES留置部位が突然血栓により閉塞をきたす遅発性・超遅発性ステント血栓症(late/very late stent thrombosis: LST/VLST)の問題が新たに起こりました。LST/VLSTの機序は様々なことが解明されています³。ステント留置によって冠動脈の狭窄を物理的に広げるためにその部分が傷害を受けることにはなりますが、その後血管の治癒が起こり抗血栓性を有した内皮細胞が再構築されます。DES留置後は再狭窄を抑制する薬剤がその血管治癒を遅延させることがあり、この「血管治癒遅延」がLST/VLSTの一因と考えられています。またDESは薬剤の溶出を調整するポリマーを有していますが、このポリマーに対するアレルギー反応である「血管異常反応」が起こることがあり、これもLST/VLSTの一因と考えられています。LST/VLSTは高い死亡率をきたす合併症ですので、これを防ぐために2011年の日本循環器学会のガイドラインではDES留置後は「少なくとも12カ月間程度」のDAPTが推奨されていました。「少なくとも」ですので、12カ月を超えてDAPTを使用していた症例も多くありました。しかし、その一方で出血の合併症も多く起こることになり、LST/VLSTを防ぐことができても、出血性合併症が生命に関わる事態になることもありました。

DESの進歩と最新の抗血栓療法のガイドライン

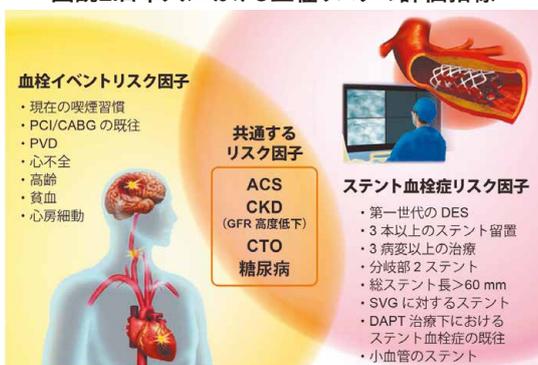
DESは進歩を遂げ、「適切な薬剤の選択がなされる」、「ポリマーの生体適合性が高くなる」、「ポリマーが生体吸収される」、「金属のステントストラットが薄くなる」といった開発がなされ、ステント血栓症の発生率は3年で1.0%にまで劇的に低下しました⁴。そのためDAPTの期間を短くできるようになり、2020年春に日本循環器学会から新たな

ガイドラインが発行されました⁵。このガイドラインにおいても最も重要な一文は次の文章です。「East Asian paradoxという言葉があるように、本邦をはじめとした東アジア地域では、欧米よりも出血リスクが高く、血栓リスクは低いことが示されており、出血リスクを優先して抗血栓薬の投薬を決定するのが妥当であると判断し、本ガイドラインでは出血高リスク(high bleeding risk: HBR)をふまえた抗血栓療法を推奨することにした。」つまり、抗血栓療法を考える上で、血栓リスクと出血リスクのバランスを考慮することが必要ですが、まず出血リスクのことを念頭に置くということです。その中でHBRの概念が提唱され、日本版HBRは少なくとも主要項目を1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合にHBRと定義するとされています(図説1)。一方血栓リスクの評価指標も示されており、血栓イベントリスク因子とステント血栓症リスク因子、またそれらの共通するリスク因子が示されています(図説2)。これらを加味して実際の抗血栓療法の期間はチャートに沿って決めることができます(図説3)。出血リスクの高い印象のある高齢の女性が、例えば体重が48kgであれば、それだけでHBRとなり、抗凝固薬を内服していなければ、DAPTの期間は1~3カ月となります。一方50歳代の糖尿病を有し急性冠症候群に対してDESを留置した男性の場合は、HBRがなければ、血栓リスクは高いと考えられますので、DAPTの期間は3~12カ月となります。またP2Y12受容体拮抗薬(クロピドグレルとプラスグレル)に関してですが、2020年12月8日より添付文書が改訂され、単剤使用が可能となりました。

最後に

最新の日本循環器学会のガイドラインの抗血栓療法ではDAPTの期間は以前に比べ短くなっていますが、その期間には幅があり医師に委ねられている部分が大いと考えます。抗血栓療法の詳細はPCIを施行した私たちが責任をもって決定いたします。DAPTの単剤化の時期などは診療情報提供書にてフォローを頂いている先生方にお伝えするように心がけておりますが、もし十分にご連絡が行っていない場合がありますら、お手数をおかけしますが、ご一報いただければ早々にご連絡させていただきます。今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。

図説2.日本人における血栓リスクの評価指標



JCS2020 Guidelines Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease

図説1 日本版高出血リスク(HBR)評価基準

少なくとも主要項目を1つ、あるいは副次項目を2つ満たした場合にHBRと定義する。

主要項目	
低体重・フレイル	低体重 (男性<55kg, 女性<50kg)
CKD (eGFR高度低下、透析)	eGFR<30mL/分/1.73m ²
貧血	Hb値<11g/dL
心不全	
抗凝固薬の長期服用	
PVD	
非外傷性出血の既往	入院または輸血を要する消化管出血や尿路出血などの既往は出血リスク因子である
脳血管障害	特発性脳出血の既往、12ヵ月以内の外傷性脳出血、脳動静脈奇形の合併、6ヵ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中
血小板数減少症	血小板数<100×10 ⁹ /Lの症例は出血リスクが高い
活動性悪性腫瘍	活動性の悪性腫瘍とは12ヵ月以内に診断かつ/または現在治療(手術、化学療法、放射線治療)を要する悪性腫瘍で、完全寛解例や維持療法施行中の例は含まない
門脈圧亢進症を伴う肝硬変	
慢性の出血性素因	
DAPT期間中の延期不可能な大手術	
PCI施行前の30日以内の大手術または大きな外傷	

副次項目	
年齢	≥75歳
CKD (eGFR中等度低下)	eGFR30~59mL分/1.73m ²
軽度貧血	Hb値11~12.9g/dL(男性) 11~11.9g/dL(女性)
NSAIDs, ステロイド服用	
非外傷性出血の既往	入院または輸血が必要な6~12ヵ月以内の初回の非外傷性出血
脳血管障害	主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往

JCS2020 Guidelines Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease

図説3. HBRをふまえたPCI施行後の抗血栓療法



JCS2020 Guidelines Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease

- 短期間DAPTを選択した場合は、DAPT後のSAPTではP2Y12受容体拮抗薬を考慮する
- OAC単独の場合には、投与可能であればDOACを推奨する
- 左室、左房血栓を有する心筋梗塞患者、重症心不全患者、左室瘤を合併する患者、人工弁置換術後の患者に対してワルファリンを併用する

C/P: クロピドグレル/プラスグレル OAC: 経口抗凝固薬
DAPT: 抗血小板薬2剤併用療法 SAPT: 抗血小板薬単剤療法
HBR: 高出血リスク

参考文献

- 1) Leon MB, et al. N Engl J Med. 1998;339:1665-71
- 2) Moses JW, et al. N Engl J Med 2003;349:1315-23.
- 3) Nakazawa G. J Cardiol. 2011 ;58:84-91
- 4) Tada T, et al. J Am Coll Cardiol Intv. 2013;6:1267-1274.
- 5) JCS 2020 Guidelines Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease

グリーンライトレーザーシステム 『Green Light XPS™システム』導入

泌尿器科 角井 健太



関西労災病院では2020年11月に、前立腺肥大症の手術（光選択的前立腺蒸散術：PVP）に用いるグリーンライトレーザーシステムを最新型「Green Light XPS™ システム」に更新いたしました。本機種(図1)は兵庫県内では当院が初めての導入施設となります。



図1) レーザー本体

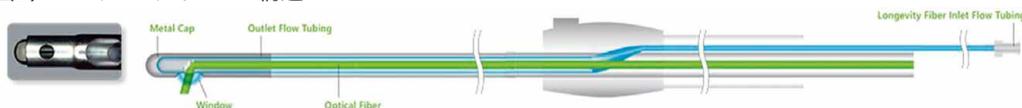
PVPでは、ほとんど出血せずに前立腺を蒸散することができ、輸血の心配もほぼありません。脳血管障害や心疾患のために抗血小板薬や抗凝固薬を内服している患者様にも比較的安全に受けていただけます。術後の患部の腫れがほとんどないため痛みが少なく、入院期間も数日と短くなります。

当院では2012年の1月からGreen Light HPST™システムによるPVPを開始し、現在までに約500例の手術を行っております。治療成績に関してですが、平均カテーテル留置時間は28.8時間、術後の平均入院期間は4.3日でした。平均IPSS(国際前立腺症状スコア)は術前20.4 → 術後6.7、平均QOLスコアは術前5.0 → 術後1.8と有意に改善しました。また主な有害事象は、有熱性尿路感染症4.5%、一過性尿閉4.7%、後出血1.9%、尿道狭窄1.5%、尿失禁0.4%と比較的少数でした。

「Green Light XPS™ システム」の特徴

- ・従来品(HPS)と比較してビーム面積が50%広くなります。また自己冷却式のファイバーを用いることで蒸散効率が向上し、従来よりも高効率でスピーディな手術が実現できます。
- ・メタルキャップによるファイバー先端の保護およびファイバー内部での自己冷却(図2)、FiberLife機能によって、従来より耐久性も大幅に向上しました。

図2) レーザーファイバーの構造



- ・従来品と比較してスピード性能は上がっても、蒸散深度は同等です。つまり、これまで築き上げられたPVP術式の安全性を犠牲にすることなく、より広く効率的な蒸散が可能となります。
- ・新たにパルス波のTruCoag機能を有しており、速やかな凝固・止血も可能となります。

今回の更新に伴い、より安全に、よりサイズの大きな前立腺肥大に対しても手術を行うことが可能となりました。排尿障害でお困りの患者様がおられましたら、ぜひ当院泌尿器科へご紹介いただきますようお願いいたします。

図1、図2及び表紙写真提供 ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社



独立行政法人 労働者健康安全機構

関西労災病院
地域医療支援病院、地域がん診療連携拠点病院

〒660-8511 尼崎市稲葉荘3丁目1番69号
URL <https://www.kansaih.johas.go.jp>
発行人: 林 紀夫 編集人: 笹川 雄輝

地域医療室

受付時間 月曜日～金曜日 8時15分から19時
(土・日・祝日は業務していません)

TEL 06-6416-1785 (直通)
06-6416-1221 (内線7080)
FAX 06-6416-8016 (直通)

連携通信第42号 令和3年2月

