

関西ろうさい病院 連携通信

かんろう.ねっと

2024
Dec.

No. 57

Contents

- 救急脳卒中診療について
- 切除不能進行・再発胃癌に対しての新しい1次化学療法
- ヘリコバクター・ピロリ未感染胃癌の特徴～病変を見逃さないために～

救急脳卒中診療について

脳神経外科・脳神経血管内治療科

やまだ しゅうへい
山田 修平



●略歴
平成24年 大阪大学医学部 卒業
国立病院機構 大阪医療センター
初期臨床研修医
平成26年 国立病院機構 大阪医療センター 脳神経外科
平成29年 医療法人錦秀会 阪和記念病院 脳神経外科
平成30年 大阪府立病院機構 大阪母子医療センター
脳神経外科
平成31年 大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学
令和5年 関西労災病院 脳神経外科・脳神経血管内治療科

●資格
日本脳神経外科学会 脳神経外科専門医
日本脳神経血管内治療学会 脳血管内治療専門医
日本脳卒中学会 脳卒中専門医
日本神経内視鏡学会 神経内視鏡技術認定医
大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学 招聘教員
医学博士(令和5年 大阪大学)

はじめに

平素より大切な患者様を数多くご紹介いただき、誠にありがとうございます。関西ろうさい病院脳神経外科・脳神経血管内治療科の山田修平と申します。2023年4月に赴任して以来、脳卒中の外科(直達手術あるいは血管内治療)を中心に診療を行っています。今回は当院の救急脳卒中診療を担う脳卒中センターおよび主な対象疾患である脳梗塞と脳出血、くも膜下出血についてご紹介いたします。

脳卒中センター

当院は地域の救急脳卒中診療の中核を担う「一次脳卒中センター(Primary Stroke Center: PSC)コア施設」として日本脳卒中学会の認定を受けています。同学会の認定訓練施設である他、日本脳神経外科学会および日本脳神経血管内治療学会の認定訓練施設であり、脳神経外科医あるいは脳神経内科医が24時間365日常駐しています。

脳卒中センターの常勤医は15名(脳神経外科医10名+脳神経内科医5名)と充実しており(図1)、脳卒中専門医6名(うち指導医3名)や脳神経血管内治療専門医4名(うち指導医2名)、脳卒中の外科学会技術認定医2名(うち指導医1名)を擁していることから、直達手術と脳神経血管内治療を並列で施行可能であり、かつ持続可能(サステナブル)である体制を整えることができます。

これまで開業医の先生方に向けた開業医専用ダイヤルを運用してきましたが、2023年9月に救急隊向けの脳卒中ホットラインも開設し、発症から治療までの時間が極めて重要である救急脳卒中診療の更なる充実を図っています。



図1:当院の脳神経外科医

脳神経外科医10名に脳神経内科医5名を加えた計15名で脳卒中センターを運営している

脳梗塞

現在の脳卒中ガイドラインにおいて、発症4.5時間以内の遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ(rt-PA)の静脈内投与および発症6時間以内の経皮的血栓回収術が強く勧められています。さらに発症(あるいは最終健常時間)から6時間以降であっても、一定の条件を満たしていれば経皮的血栓回収術の適応になるなど、同分野のエビデンスは年々更新されており、経皮的血栓回収術の適応範囲は拡大傾向です。

当院では従来のCT・MRIに加えて、2023年6月に脳画像解析プログラム(RAPIDソフトウェア、図2)を導入し、積極的に経皮的血栓回収術を施行しています。近年の高齢化社会に伴い、対象患者さんも超高齢者が多くなってきましたが、最新

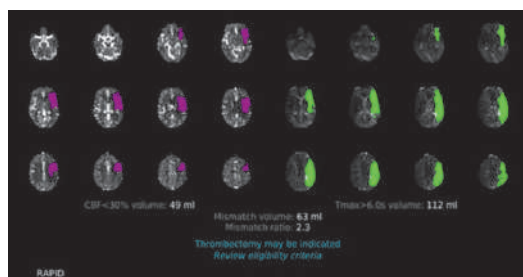


図2:RAPIDソフトウェア

虚血コア領域(ピンク)とペナンプラ領域(緑)を比較し、経皮的血栓回収術により救済可能な領域の有無を確認する(<https://www.rapidai.com/rapid-ctp>より)

の血管内治療デバイス(血栓回収用ステントや血栓吸引用カテーテルなど)を駆使して良好な成績を得ることができています(図3)。

脳出血

高血圧性脳出血は発症急性期における内科的治療が重要です。厳密な血圧管理を行う他、近年増加傾向である抗血栓療法中の患者さんには、その内服薬に応じた拮抗薬の投与を考慮します(ワルファリン内服中のプロトロンビン複合体製剤やダビガトラン内服中のイダルシズマブ、その他DOAC内服中のアンデキサネットアルファ)。

さらに当院では、脳卒中ガイドラインに基づいた外科的治療を積極的に施行しています。従来施行されてきた開頭手術だけではなく、内視鏡下あるいは外視鏡下手術に積極的に取り組んでおり(図4)、低侵襲治療にこだわることで効果的な術後リハビリテーションに繋がっています。

くも膜下出血

当院では「脳血管外科二刀流[®]」(登録商標、図5)を掲げており、くも膜下出血の主な原因である破裂脳動脈瘤の治療において、患者さんの状態や脳動脈瘤の形状・部位などを考慮して、血管内治療であるコイル塞栓術および直達手術である開頭クリッピング術のいずれかを適切に選択しています(図6)。

一方、急激な頭痛を主訴に紹介いただいた患者様の中には、くも膜下出血を代表とする二次性頭痛ではなく、片頭痛などの一次性頭痛の方もいらっしゃいます。当院では頭痛外来も行っており、頭痛に関する救急治療から慢性期治療まで幅広くカバーしています。

おわりに

1分を争う救急脳卒中診療において、当院では豊富な人的資源や物的資源を活用した24時間365日の対応が可能です。積極的に救急脳卒中診療を行っており、お困りの患者さんあるいは先生方のお役に立てるよう、今後も精進してまいります。該当する患者様がいらっしゃいましたら、ぜひ当院へ紹介いただければ幸いです。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

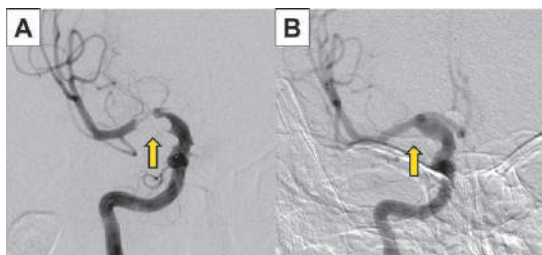


図3:経皮的血栓回収術の術前後画像

頭蓋内主幹動脈の血栓(A)をカテーテルやステントを用いて回収し、再開通させた(B)

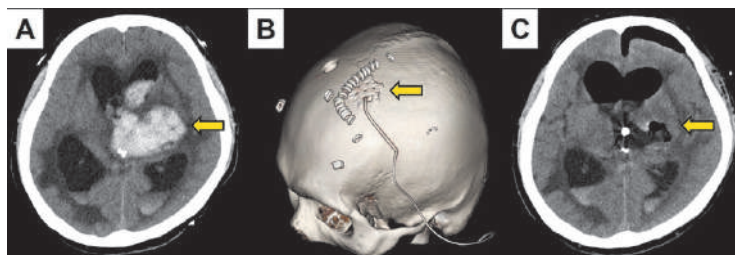


図4:内視鏡下血栓除去術の術前後画像

側脳室内に穿破した脳出血(A)を小さな皮膚切開と開頭範囲(B)で摘出した(C)



図5:脳血管外科二刀流[®]

脳神経血管内治療や直達手術を病状等に応じて適切に使い分けている

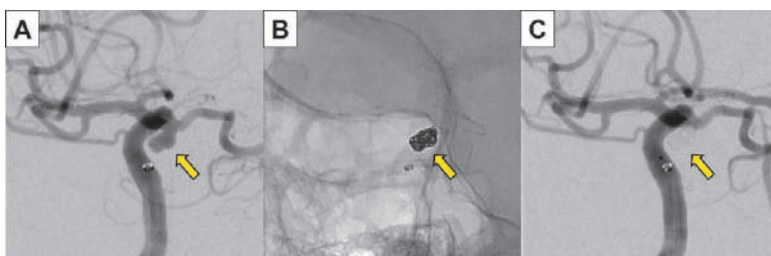


図6:コイル塞栓術の術前後画像

破裂した脳動脈瘤(A)にコイルを留置し(B)、内部の血流を消失させて再破裂の予防を行った(C)

切除不能進行・再発胃癌 に対しての新しい1次化学 療法



上部消化器外科
かつやま しんすけ
勝山 晋亮

●略歴
平成22年 兵庫医科大学医学部 卒業
大阪市立総合医療センター
平成24年 市立伊丹病院
平成31年 大阪大学大学院 修了
守口敬仁会病院
令和2年 関西労災病院

●資格
日本外科学会 外科専門医
日本消化器外科学会 消化器がん外科治療認定医・
消化器外科専門医
日本内視鏡外科学会 技術認定医(胃)・
ロボット支援手術プロクター(胃)
日本食道学会 食道科認定医
日本腹部救急医学会 腹部救急認定医
日本静脈経腸栄養学会/日本外科代謝栄養学会 NST医師
手術支援ロボット「ダヴィンチ」術者認定
近畿外科学会 評議員
医学博士(令和3年 大阪大学)

はじめに

平素より大変お世話になっております。いつも多くの大切な患者様をご紹介いただき誠にありがとうございます。関西労災病院 消化器外科 上部消化器外科グループの勝山晋亮と申します。当グループは新しい体制となり、内視鏡外科学会技術認定医2名(食道:1名、胃:1名)を含む3名のスタッフで構成されています。腹腔鏡とロボット手術の実施割合は9割を超え、胃、食道ともに積極的に行なっております。また、手術だけでなく腫瘍内科、消化器内科、放射線科と定期的にカンファレンスを開き、化学療法、放射線療法についても詳細に検討し、治療を行っております。

進行胃・食道胃接合部腺癌患者に対するZolbetuximab併用療法

最近の進展として胃癌の1次治療がさらに大きく変わりましたのでご紹介したいと思えます。切除不能進行・再発胃癌に対する1次化学療法は、HER2陰性の患者に対して、2021年11月より化学療法に免疫チェックポイント阻害薬(ICI)であるNivolumabの併用が可能となり、胃癌の1次化学療法を大きく変えました。さらに2024年5月より、Claudin-18 isoform 2(CLDN18.2)の高発現の進行胃・食道胃接合部腺癌患者に対して、化学療法にIgG1モノクローナル抗体である、Zolbetuximabの上乗せが有効であることが示され使用可能となりました。

CLDN18.2は、正常の胃粘膜細胞で見られる、タイトジャンクションを形成する膜貫通型タンパク質です。胃癌においても発現が保持され、癌化の過程でCLDN18.2が細胞表面に発現することで、CLDN18.2抗体の結合が容易になるとされています。このためZolbetuximabは新たな治療法として期待され、無作為化第III相試験であるSPOTLIGHT試験(mFOLFOX+Zolbetuximab)とGLOW試験(CapeOX(Capecitabin+Oxaliplatin)+Zolbetuximab)が並行してCLDN18.2高発現の切除不能進行胃・食道胃接合部腺癌の1次治療としてのZolbetuximabの効果が検証されました。SPOTLIGHT試験では、HER2陰性かつCLDN18.2陽性の患者(565例(日本人65例))に対し、治療は1サイクルを42日として、Zolbetuximab+mFOLFOX6(2週毎)、またはプラセボ+mFOLFOX6に無作為化割り付けられ、実施されました。主要評価項目の無増悪生存期間(PFS)の中央値は、Zolbetuximab群では10.61ヵ月、プラセボ群では8.67ヵ月と有意に延長しました(ハザード比[HR]=0.750, p=0.0053)(図1)。副次評価項目の全生存期間(OS)の中央値はZolbetuximab群では18.23ヵ月、

図1:SPOTLIGHT試験

無増悪生存期間(PFS):主要評価項目

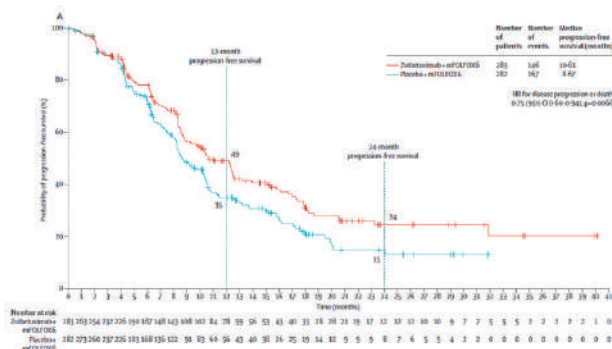
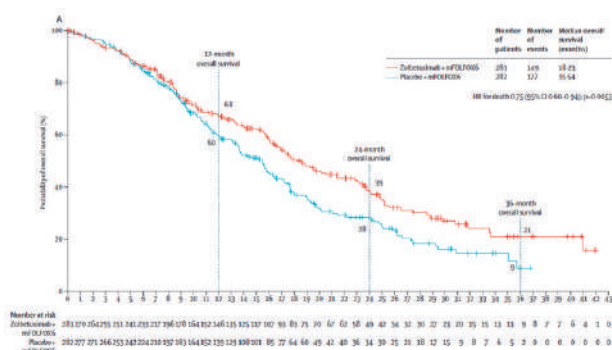


図2:SPOTLIGHT試験

全生存期間(OS):副次評価項目



プラセボ群では15.54ヵ月で有意に延長を認めました([HR]=0.751, p=0.0066)(図2)。しかし、中央判定による客観的奏効率はZolbetuximab群では47.7%、プラセボ群では47.5%で差は認めませんでした。有害事象に関しては消化器毒性が多く、悪心(68.8% vs 37.1%)、嘔吐(57.7% vs 15.1%)が10%を超える頻度の差となりました。また、Grade3において悪心、嘔吐、食思不振でも、Zolbetuximab群で多く見られました。一方、好中球減少症は(13.6% vs 11.2%)大きな差はありませんでした。

GLOW試験では、患者507例(日本人51例)に対して、治療は1サイクル21日として、CapeOX+Zolbetuximab、またはプラセボ+CapOXに無作為化割り付けされ、実施されました。主要評価項目であるPFSの中央値は、Zolbetuximab群8.21ヵ月、プラセボ群6.80ヵ月と、Zolbetuximab併用による優越性が示され、病勢進行、死亡のリスクは31.3%低下しました([HR]=0.687, p=0.0007)(図3)。副次評価項目のOSにおいても、中央値でZolbetuximab群14.39ヵ月、プラセボ群12.16ヵ月であり、Zolbetuximab上乗せによるOSの延長が認められ、死亡のリスクも22.9%低下しました([HR]=0.771, p=0.0118)(図4)。客観的奏効率は、Zolbetuximab群42.5%、プラセボ群40.3%でありました。

有害事象については、やはりZolbetuximabに特徴的とされる消化器毒性が多く、悪心(68.5% vs 50.2%)と嘔吐(66.1% vs 30.9%)が、Zolbetuximab群において高く、また、Grade 3以上もZolbetuximab群で多く見られました(嘔吐(12.2% vs 3.6%)、悪心(8.7% vs 2.4%))。血液毒性については大きな差は認めませんでした(5.5% vs 3.2%)。

SPOTLIGHT試験、GLOW試験は患者背景に違いがあるものの、Zolbetuximab+化学療法がプラセボ+化学療法と比較して有意にPFSおよびOSの延長を認めました。しかし、悪心・嘔吐などの消化器毒性が出現しやすく、これらを少しでも軽減するために十分な制吐療法や患者様への教育などのケアが必要です。実臨床での使用にあたり、バイオマーカー(HER2、CLDN18.2、MMR、PD-L1(CPS))を測定し、その結果によって個々の症例で適切なレジメン選択が必要になってきますが、現時点では、HER2陰性かつCLDN18.2陽性の患者に対しては1次化学療法においてのみ使用可能なZolbetuximab併用療法を行うことが優先されると考えられます。ただ、Zolbetuximabの併用は消化器毒性が強くなるため、高齢者への適応や、奏効率に変わらないことから、腫瘍量による使い分けをどうするかなども検討していく必要があります。実臨床ではどうかを期待したいところです。

おわりに

今回、胃癌の新しい1次治療についてご紹介いたしました。関西労災病院ではロボット手術などの先進治療に加え、患者様に対して様々な角度から治療を行い、ステージIVであっても諦めない治療を目指しております。引き続き患者様に安心、安全な治療を提供していきたいと考えております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

引用文献

- 1 Shitara K, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
- 2 Shah MA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2133-2141.

図3: GLOW試験

無増悪生存期間(PFS): 主要評価項目

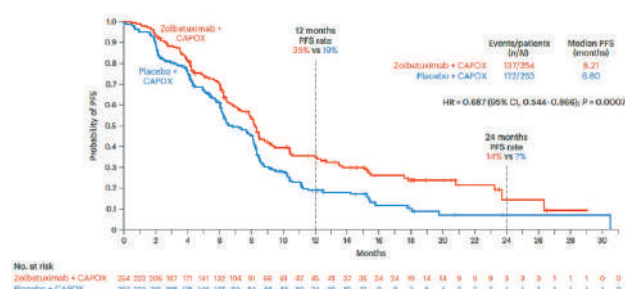
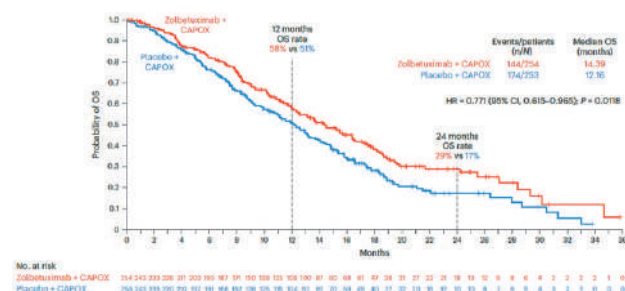


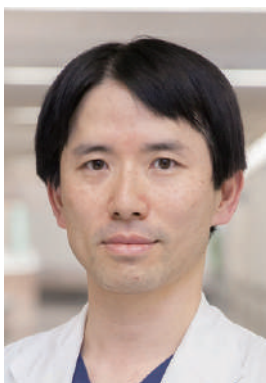
図4: GLOW試験

全生存期間(OS): 副次評価項目



ヘリコバクター・ピロリ 未感染胃癌の特徴 ～病変を見逃さないために～

第三消化器内科部長
やまぐち しんじろう
山口 真二郎



●略歴

平成11年 大阪大学医学部 卒業
平成12年 大阪警察病院 内科
平成15年 大阪大学医学部附属病院 消化器内科
平成21年 大阪警察病院 内科 医長
平成27年 関西労災病院 消化器内科 副部長
平成31年 同 第三消化器内科部長

●資格

日本消化器病学会 消化器病専門医・指導医
日本消化器内視鏡学会 消化器内視鏡専門医・指導医
日本肝臓学会 肝臓専門医
日本がん治療認定医機構 がん治療認定医
日本内科学会 総合内科専門医・内科指導医
日本消化管学会 胃腸科専門医・指導医
日本カプセル内視鏡学会 カプセル内視鏡認定医・指導医
医学博士(平成20年 大阪大学)

はじめに

平素よりたくさんの患者さんをご紹介いただきありがとうございます。2015年7月に関西労災病院に赴任して以来、消化管疾患を中心に診療させていただいております。最近、当院においてヘリコバクター・ピロリ(H.pylori)未感染の早期胃癌に対して内視鏡治療を行う機会が増えてきておりますので、H.pylori未感染胃癌の特徴についてご紹介いたします。

胃癌とH.pylori

胃癌は罹患数で大腸癌に次いで2位、死亡数で肺癌、大腸癌に次いで3位と日本人に非常に多い癌です。H.pyloriは1994年にIARC(International Agency for Research on Cancer)により胃癌の明らかな発がん物質と認定され、長期間の持続感染で萎縮性胃炎が進行し、胃癌が発生します。以前の報告ではH.pylori未感染胃癌は胃癌全体の1%未満と報告されていましたが、今後H.pylori感染率の経時的な低下とともにH.pylori未感染胃癌が相対的に増加することが予想されます。

H.pylori 未感染の診断基準と未感染胃癌の頻度

「胃炎の京都分類」ではH.pylori感染を未感染、現感染、除菌後を含む既感染の3つの感染状態に分類し、ステータス毎に特徴的な内視鏡所見が記載されています(図1)。H.pylori未感染胃では稜線状発赤、胃底腺ポリープ、RAC(regular arrangement of collecting venules)などが観察されますが、H.pylori未感染の診断には胃体下部～胃角部小彎のRACの存在が最も有用とされています。次に、H.pylori未感染の診断基準ですが、内視鏡所見に病理所見、臨床検査所見(H.pylori検査)、血清ペプシノーゲン法、除菌歴を加味した基準が報告されています。図2に厳密な基準と必要最小限の基準を示しますが、H.pylori未感染胃癌の頻度は診断基準の内容によって変わり、厳密な診断基準では胃癌全体の0.42～2.3%、必要最小限の基準では0.66～5.4%と報告されています。

当院のH.pylori未感染早期胃癌の特徴

当院において2010年5月～2024年8月に内視鏡治療を行った残胃癌を除く早期胃癌1120病変のうちH.pylori未感染胃癌は38病変(3.4%)でした。内訳は、胃底腺領域に発生した胃型形質を有する胃底腺型腺癌/胃型低異型度分化型腺癌/腺窩上皮型腺癌:6/3/4病変、幽門腺領域に発生した高分化型腺癌5病変、胃底腺と幽門腺の境界領域に発生した印環細胞癌20病変でした(図3)。それぞれの病変の特徴ですが、まず胃底腺型はU-M領域に認め、3例が樹皮状血管を伴ったSMT様病変、3例が褪色調の平坦・陥凹性病変でした。胃型低異型度分化型は平坦・陥凹性病変、腺窩上皮型はラズベリー様の隆起性病変、高分化型は陥凹を伴った隆起性病変の形態を呈していました。また、最も多かった印環細胞癌はすべてL領域の小さい褪色調の平坦・陥凹性病変でした。全例に内視鏡治療が行われ、胃底腺型腺癌6病変はすべてSM癌でした。

が、他の病変はすべてM癌でした。H.pylori未感染早期胃癌は見逃しやすい比較的小さい病変が多く、胃底腺型腺癌を除けばすべて粘膜内病変でした。このように、H.pylori未感染胃癌は適切に診断できれば、その多くを内視鏡的に治療切除することが可能です。なお、本検討のH.pylori未感染の定義は「内視鏡所見で萎縮なし、最低一つのH.pyloriの検査、除菌歴なし」としております。

おわりに

H.pylori未感染胃癌を見逃さないためには、H.pylori未感染胃でも癌が存在する可能性を常に考えて、未感染胃癌の臨床病理学的特徴に留意した内視鏡観察が大切です。H.pylori未感染の早期胃癌が疑われる患者さんはもちろんのこと、内視鏡治療の適応の有無にかかわらず消化管病変のある患者さんや腹部症状のある患者さんがおられましたら、ご紹介いただくと幸いです。今後とも何卒よろしくお願いいたします。

図1

胃炎の京都分類

局在	内視鏡所見名	英語表記	感染	未感染	除菌後
胃粘膜全体	萎縮	atrophy	○	×	○～×
	びまん性発赤	diffuse redness	○	×	×
	腺窩上皮過形成性ポリープ	foveolar-hyperplastic polyp	○	×	○～×
	地図状発赤	map-like redness	×	×	○
	黄色腫	xanthoma	○	×	○
	ヘマチン	hematin	△	○	○
	線状発赤	red streak	△	○	○
	腸上皮化生	intestinal metaplasia	○	×	○～△
	粘膜腫脹	mucosal swelling	○	×	×
	斑状発赤	patchy redness	○	○	○
胃体部	陥凹型びらん	depressive erosion	○	○	○
	皺襞腫大、蛇行	enlarged fold, tortuous fold	○	×	×
胃体部～穹窿部	白濁粘液	sticky mucus	○	×	×
	胃底腺ポリープ	fundic gland polyp	×	○	○
胃体部～穹窿部	点状発赤	spotty redness	○	×	△～×
	多発性白色扁平隆起	multiple white and flat elevated lesions	△	○	○
胃体下部小彎～胃角	RAC	regular arrangement of collecting venules	×	○	×
胃前庭部	島肌	nodularity	○	×	△～×
	隆起型びらん	raised erosion	△	○	○

○ 観察されることが多い、× 観察されない、△ 観察されることがある。

図2

H.pylori未感染の診断基準と未感染胃癌の頻度

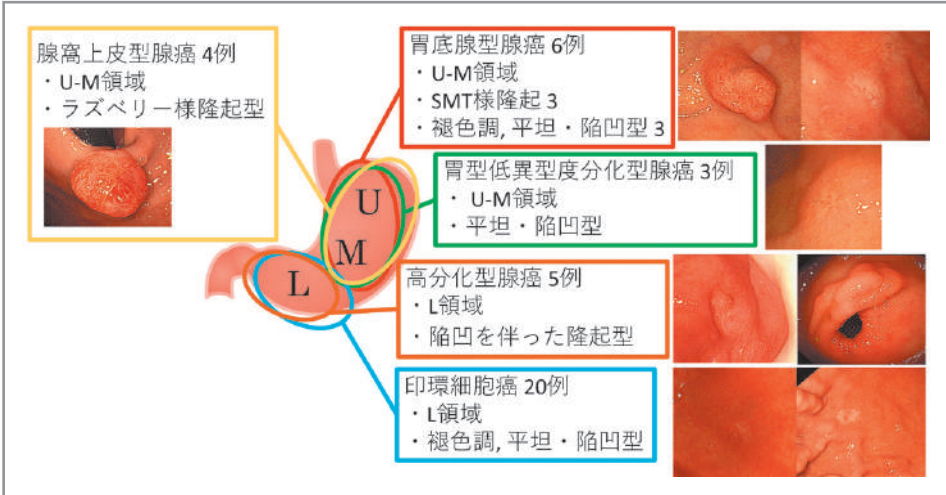
	厳密な診断基準	必要最小限の診断基準
内視鏡所見	萎縮がなく、RACを認める	内視鏡所見または病理所見が陰性
病理所見 (the updated Sydney System)	腺管萎縮 (0)、腸上皮化生 (0 or 1)、単核球浸潤 (0)、好中球浸潤s (0)、ピロリ菌 y (0)	
臨床検査所見	2つ以上の検査で陰性 (例、迅速ウレアーゼテスト、尿素呼吸テスト、血清 IgG 抗体、便中抗原)	尿素呼吸テストまたは血清 IgG 抗体が陰性
血清ペプシノーゲン法	陰性	陰性
ピロリ菌除菌歴	なし	なし

・ 厳密な診断基準でのH.pylori未感染胃癌：0.42～2.3%
・ 必要最小限の診断基準でのH.pylori未感染胃癌：0.66～5.4%

Kato S, et al. Cancer Sci 2007
Ono S, et al. Digestion 2012
Fujisaki J, et al. Stomach Intestine 2014
Matsuo T, et al. Helicobacter 2011
Yaita H, et al. Stomach Intestine 2014
Yoon H, et al. Helicobacter 2011

図3

当院のH.pylori未感染早期胃癌の特徴





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：河合 友和

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57号 令和6年12月



イメージキャラクター
かんろっこ