

# ふれあいひろば

[患者とともにある全人的医療]

## 最初が肝心！脳梗塞治療

脳卒中科 新保 淳輔

患者さんが脳梗塞を発病し、救急車で運ばれてきたり、クリニックの先生からの紹介で受診していただきますと、新潟市民病院の脳卒中科では軽症でも1～2週間ほどの入院をお勧めします。

症状が軽くても入院をお勧めする理由は二つあります。一つは脳梗塞の再発率の高さ。二つ目は早く治療することで再発や後遺症を減らせる可能性があること、そのためには脳梗塞の原因を調べ、それに応じた治療が必要です。

軽症の脳梗塞の患者さんが治療しない場合、10人中1人が2日以内に再発しますが、発病してから1日以内に治療を受けると、脳梗塞の再発を8割も予防でき、6ヶ月後の後遺症も軽いことが判明しています。脳梗塞はいったん発病すると、手足が動かないとかうまく話せないといった後遺症で社会復帰が難しくなることも多いため、早く治療を始めてなるべく悪化しないようにできれば良いですね。

実際には、救急外来での検査結果から脳梗塞の原因を絞り込んで、治療を始めます。治療は血液を固めにくくする抗血栓薬を使い分けます。入院してからさらに精密検査を行い、退院後の再発予防の治療方針を検討します。

脳梗塞の原因は、3割が心臓病、4割が動脈硬化なので、心臓や脳に至る血管をよく調べます。とくに心臓病は、脳梗塞が重症になりやすい心房細動とい

う不整脈が原因のことが多く、さらに心房細動が出たり消えたりして見つかりにくいこともありますので、心電図や超音波でじっくり調べます。心臓超音波検査では体の表面に機械を当てて心臓の表側を調べます(図1)が、胃カメラのような機械で体の中の食道から心臓の裏側を検査する場合があります(図2)。また、動脈硬化で太い血管の流れが悪くなると、手術をしたほうが良い場合もありますので、CTやMRIで詳しく調べます。1割は心臓病や動脈硬化以外の原因で、動脈解離、血液凝固異常症、血管炎、悪性腫瘍など様々なものがあり、それぞれ治療法が異なります。

残りの2割の患者さんは精密検査をしても入院中に原因が明らかになりません。この場合、抗血栓薬を患者さんごとに検討するのですが、原因が分からなかった患者さんの3割に、その後3年間で心房細動が見つかるといわれており、心臓からの脳梗塞の可能性が疑わしい場合は、不整脈を検知する小さな機器を胸の皮膚の下に埋め込んで(図3、4)、2～3年間調べるという検査も行なっています。

このようにして、患者さん一人ひとりに最適な脳梗塞の治療を、脳卒中科全員で検討します。急な入院のお話で驚かれる患者さんもいらっしゃるかもしれませんが、一緒に脳梗塞と向き合っていただけますよう、ご協力をお願いいたします。



図1



図2

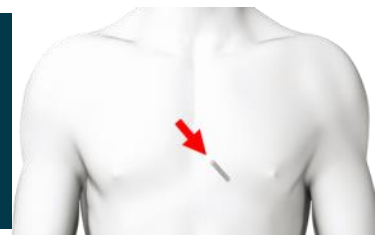
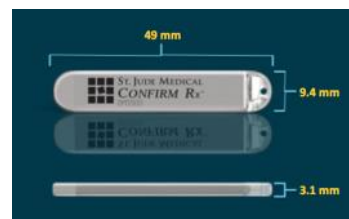


図3、図4：(アボットメディカル社提供 一部改変)

# 造血器腫瘍に対する免疫細胞療法(CAR-T療法)

血液内科 新國 公司

悪性腫瘍に対する治療は、外科療法・化学療法・放射線療法に加えて、近年第4の治療法として免疫療法が急速に発展しています。免疫チェックポイント阻害薬は、本邦では2014年抗PD-1抗体薬であるオプジーボが登場して以来現在6製品が承認されています。続いて、キメラ型抗原受容体遺伝子(chimeric antigen receptor, CAR)を導入したT細胞(CAR-T)を用いた免疫細胞療法であるCAR-T療法が、2017年米国で2製剤(キムリア・イエスカルタ)が承認されたのに続いて、2018年には本邦でもキムリアが承認されており、間もなくイエスカルタも登場する見込みです。キムリア療法の対象疾患は、難治性の「急性リンパ芽球性白血病(ALL)」および「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(NHL)」であり、1患者あたりの治療費が3349万余と薬価基準上過去最高額となっています。

キメラ型抗原受容体遺伝子(CAR)は、抗体の抗原結合部位(scFv)とT細胞活性化受容体細胞内ドメイン(TCR $\zeta$ )を膜貫通ドメインを挟んで結合させた構造体(第1世代)で、この遺伝子を導入されたT細胞がCAR-T細胞です。更に、第2のシグナルとしてCD28や4-1BBなどの共刺激分子を1つ(第2世代)または2つ(第3世代)組み込んだCARや、サイトカイン受容体を組み込んだ第4世代CARも開発されています。キムリア細胞が持つCARは、CD19結合ドメイン(図1-A)・4-1BB共刺激ドメイン(図1-B)・TCR $\zeta$ ドメイン(図1-C)で構成される第2世代CARです。

キムリアの作用機序(図1)は、キムリアが発現し

ている抗体結合部位(scFv)がALL細胞やNHL細胞表面のCD19分子に結合すると、細胞内TCR $\zeta$ 鎖を介したシグナルによりT細胞が活性化し、細胞質内に局在する細胞障害性物質であるパーフォリンやグランザイムを放出して腫瘍細胞を障害・死滅に導きます。

キムリアによるCAR-T療法の実際(図2)は、白血球アフェレーシスにより患者末梢血T細胞を採取してCAR-T細胞製造施設に送付し(図2①)、CD19-CARをコードする遺伝子を導入してCAR-T細胞を作成・増殖させた後に凍結保存・返送され(図2②)、化学療法後に製剤を溶解して単回投与(図2③)します。CAR-T細胞は以前は米国で作成されていましたが、昨年からは国内でも製造・供給が可能となりました。一方、キムリア療法が可能な医療機関は、施設要件を満たす全国18病院に限られており、新潟県内にはまだありません。

キムリアの治療効果は、全奏効率は難治性ALLで約80%・難治性NHLで約50%と従来の治療成績を大きく上回るものです。特徴的な有害事象としては、サイトカイン放出症候群(発熱・全身倦怠感・呼吸不全・血圧低下)や神経障害(昏迷・譫妄・感覚鈍麻・失語・振戦・痙攣)があります。

他の疾患に対するCAR-T療法は、多発性骨髄腫に対しては米国で既に承認間近の状態です。他の固形腫瘍に対しては、本邦では肝細胞癌・子宮頸癌・骨肉腫に対する治験が進行中です。CAR-T療法は、克服されるべき課題は多いものの、現在多くの癌腫に対して研究・開発が進行中であり、臨床応用が大いに期待される治療法の一つです。

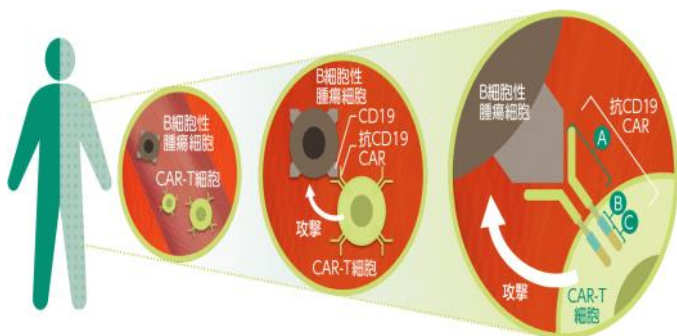


図1：キムリア(CD19-CAR-T)の作用機序

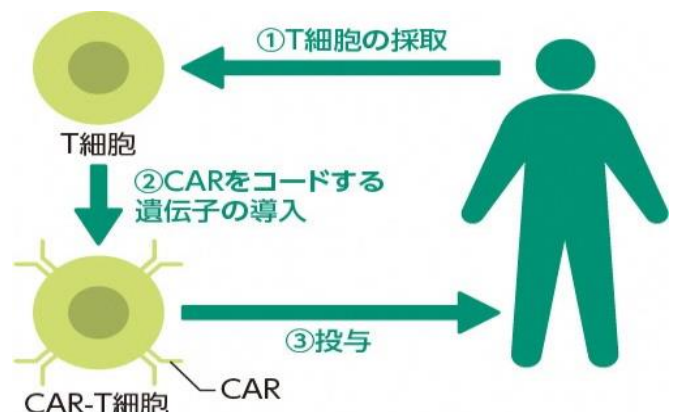


図2：CAR-T療法の実際

# がんゲノム医療における病理検査の関わり

## 病理検査科 荻部 豊

病理検査科では、患者さんから採取された組織や細胞を用いて、病理診断に必要な標本の作製や管理、細胞診断等を行っています。がんの確定診断が主な業務ですが、近年薬物治療の適応を決定するための業務が増えてきました。

がん細胞は遺伝子の異常の積み重ねで発症し、放っておくと増殖し続ける性質があります。がんの増殖には、さまざまな分子が関わっていますが、近年、がんの増殖に関与する特定の分子を標的にすることで増殖を防ぐ「分子標的治療」が目覚ましく発達してきました。

患者さんのがん細胞に〈増殖に関わる遺伝子の異常〉が見つかった場合、狙いを定めて増殖を抑える、患者さん個々の「個別化医療」が可能になります。

がん細胞の増殖を直接抑える薬のほか、栄養を送る血管を標的にしてがんを縮小させるものや、免疫細胞を活性化して攻撃するタイプなど色々な薬が開発されています。

また、「免疫チェックポイント阻害薬」と呼ばれる薬も、様々な臓器のがんに適応が広がっています。日本の〔本庶佑氏〕が、この薬の開発に貢献された事で、2018年ノーベル医学生理学賞を受賞されたのは記憶に新しいことと思います。

日本では、2001年に「HER2陽性乳がん」の転移・再発治療薬として、「トラスツズマブ」（ハーセプチン）が承認されたのが最初で、その後、肺がん、胃がん、大腸がん、頭頸部がん、悪性黒色腫、白血病など様々な臓器を対象とする薬が開発されています。現在でも新たな薬の開発が進行中ですが、どの薬も患者さんに有効かどうかは、薬に有効な遺伝子異常があるか調べる必要があります。

病理検査科では、臨床医の依頼に応じて、採取された試料に有効な発現があるかを調べた

り、また、院外の検査可能な機関に送るための必要な書類や試料の作製を行っています。年々対象が広がり複雑化していますが、直接治療に貢献できる重要な業務と考えています。

最近になって、一回の検査で複数の遺伝子異常や数百個の遺伝子を包括的に調べる「がん遺伝子パネル検査」や「包括的がんゲノムプロファイリング解析」と呼ばれる検査が可能となってきました。患者さんや検体の制約、遺伝子情報の取り扱い、高額な費用など問題もありますが、今後期待される検査です。

国も「がんゲノム医療」の整備に取り組んでおり、新潟県では新潟大学医歯学総合病院が「がんゲノム医療拠点病院」に指定され、当院も「がんゲノム医療連携病院」（県内3ヶ所）として治療に協力しています。

今後も少しでも患者さんの利益につながる様に取り組んでいきたいと思っております。



# 網膜剥離

眼科 村上 健治

## (1) 網膜とは

網膜は眼球の奥にある神経の膜でカメラに例えればフィルムに当たる重要な膜です。レンズに当たる角膜と水晶体から入った光は硝子体を通り網膜に達し、そこから電気信号が視神経から脳へと伝わり人間は物を見ます。網膜の中心部は黄斑部といい視力にかかわる一番大事な部分です。網膜は10層に分かれていて一番外側が網膜色素上皮細胞層です。(図1)

## (2) 網膜剥離とは

網膜剥離は何らかの原因で網膜の1～9層目が10層目の網膜色素上皮細胞層から剥がれてしまう状態を言います。中でも網膜剥離といえば網膜に孔(網膜裂孔、網膜円孔)があき眼の中の水分(液化硝子体)がその孔から網膜の下に流れ込んで剥がれる裂孔原性網膜剥離をさすのが一般的です。孔が開く原因としては元々網膜に薄い部分がある場合、加齢による硝子体による硝子体の収縮、外傷性などがあります。その他、糖尿病網膜症などによる牽引性網膜剥離、ぶどう膜炎など網膜の下から水が滲出して剥がれる滲出性網膜剥離があります。(図2)

## (3) 網膜剥離の症状

網膜剥離の前駆症状として、飛蚊症(黒いものが飛んで見える)、光視症(閃光のようなものが見える)があります。進行すると剥がれた網膜の部位は見えなくなり視野欠損が起きます。黄斑部まで剥がれると視力が低下します。痛みはありません。

## (4) 検査

飛蚊症、光視症、視野欠損などがある場合は眼科を受診して眼底検査を受けましょう。硝子体出血を併発して眼底が見えない場合は超音波検査を行います。

## (5) 網膜剥離の治療

### ①光凝固術

まだほとんど網膜が剥がれていない網膜裂孔、網膜円孔の場合はレーザー治療で網膜が剥がれないように裂孔、円孔の周りを焼き付けます。網膜剥離が起ってしまった後は行えません。

### ②網膜復位術

眼球の外側からシリコンのあて物をしてさらに冷凍凝固して網膜裂孔円孔を閉鎖します。

### ③硝子体手術

眼の中に細い手術器具を入れて眼の中から網膜をくっつける手技です。ほぼ全例で眼の中に空気や特殊なガスを入れて網膜を押さえつけます。空気やガスがある程度なくなるまでは手術後はうつぶせが必要です。

## (6) 予後

手術前にどのくらいの範囲でどのくらいの期間剥がれていたかで術後の見え方は異なります。早期に発見され早期に治療を受けることが望まれます。

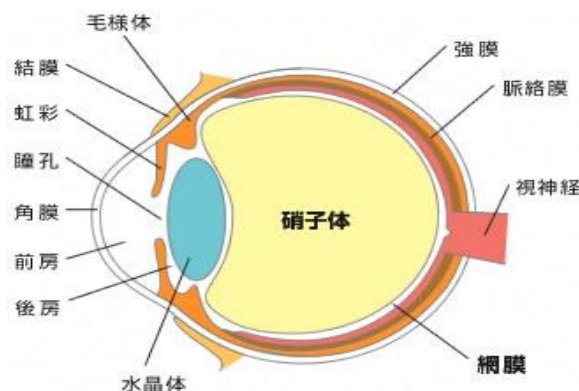


図1：眼断面図

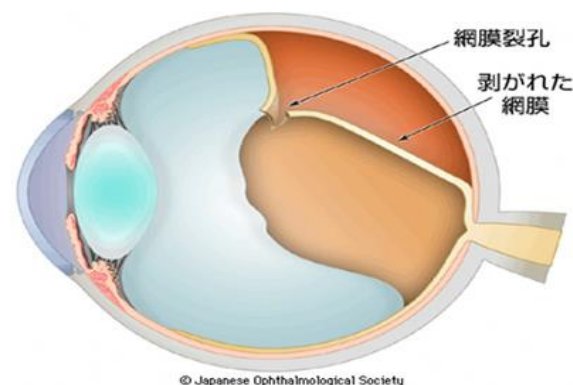


図2：網膜剥離のメカニズム