

緩和医療の現在

本家好文 ほんけ よしゆみ
小原弘之 こはら ひろゆき

(広島県緩和ケア支援センター)

終末期がん医療

わが国では、毎年新たに約60万人が「がん」に罹患する。ひと昔前には「不治の病」といわれた「がん」も、医療機器の進歩で早期発見が可能となり、手術、放射線、抗がん剤などの治療法も進歩して、約50%は治すことができる時代になった。しかし、日本人の高齢化などにもなると、がんにかかる患者数が増え続けているため、がんで亡くなる人の数は一年間に約32万人と、日本人の死因第一位を占め続けている。

2004年10月に、第一生命研究所が実施した「終末期医療に関する意識調査」によると、回答者のうち「治る見込みがあってもなくても、その事実を知りたい」という人は、75.5%という結果が示された。この結果は、2001年に同研究所が実施した調査結果では69.1%だったことを考えると、自分のことは自分で知って

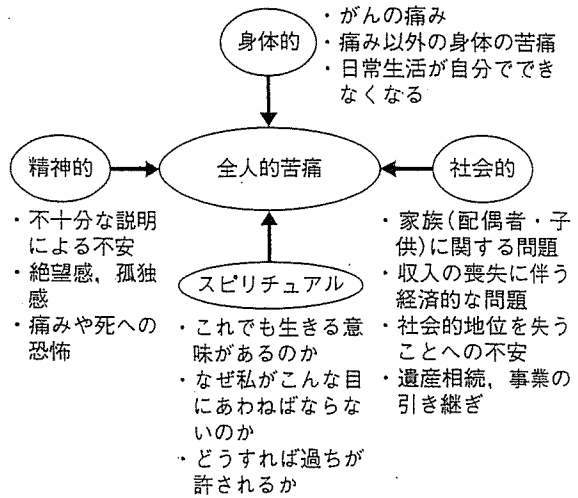


図1—緩和ケアにおける全人的苦痛。

おきたいと考える人が増え、命のあり方に関する意識が変化していることをうかがわせる。

また「死期が近い場合に希望する治療は?」という問いに対しては、「苦痛を和らげることに重点を置いた治療」と答えた人が67.7%で、「できる限りの手を尽くして欲しくて、少しでも長生きしたい」という人の10.2%を、はるかに上回っていた。苦痛を和らげるための「緩和医療」のニーズが大きいことを示す結果であった。

緩和ケア

世界保健機関(WHO)によると、「緩和ケアとは、治癒を目的とした治療に反応しなくなった患者に対する積極的で全人的なケア(図1)であり、痛みをはじめとする身体の苦痛の緩和だけでなく、精神的、社会的、スピリチュアル

緩和ケアの定義

(WHO: 1990: Cancer Pain Relief and Palliative Care)

緩和ケアは、もはや病気の治癒をめざした治療が、有効でなくなった患者に対する積極的な全人的ケアである。

痛みやその他の身体的症状のコントロール、精神的、社会的、そして霊的な問題の解決が重

要な課題となる。

緩和ケアの目標は患者とその家族にとって、できるかぎり良好なQOLを実現することにある。そのためには良好なコミュニケーションに基づくチーム医療が重要である。

緩和ケアの考え方は末期の患者だけでなく、もっと早い時期の患者に対しても、治療と同時に適用すべき点がある。

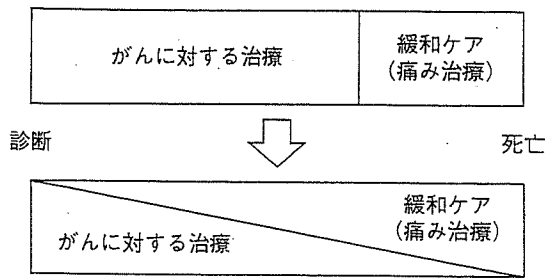


図2—がん治療と緩和ケア。

(霊的)な問題の解決を優先する。その最終目標は、「患者と家族にとって良好な QOL (quality of life) を実現すること」と定義されている(コラム)。その緩和ケアの基盤となるのが、痛みなどの身体的苦痛をとるための「緩和医療」である。

従来のがん医療では、がん病変の治療や延命を目的とした医療を中心に実践され、もうこれ以上治療を行っても効果がないと判断された段階から、痛みの治療を中心とした緩和ケアに切り替えると考えてきた(図2)。このような考え方に対して、WHO はがん病変の治療と緩和ケアとは対立するものではなく、がん患者は常に緩和ケアを必要としている。治癒をめざした治療をしている時であっても「緩和ケア」を併用して、QOL の改善を目指す必要性を強調している。

緩和ケアという概念がなかった時代の「がん」は、痛みと苦しみながら死を迎える悲惨な病気というイメージだったが、緩和ケアががん医療の新しい分野として組み込まれるようになってからは、がんのイメージは大きく変わっている。

がんの痛み

がん患者のすべてに痛みが起こるわけではない。しかし、末期がん患者の約70%に強い痛みをとまなうことから、適切な治療を行わないと一日中痛みと向き合う生活を余儀なくさせられる。がんの痛みに対しては、1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」が示され、モルヒネを中心とした適切な治療を行えば、80

表1—広島県緩和ケア支援センターの機能。

緩和ケア科	
・緩和ケア外来	入院相談・在宅支援のための外来診療。
・緩和ケア病棟	20床の入院ケアを行う。
緩和ケア支援室	
・情報提供	緩和ケアに関する情報収集を行い、患者・家族・医療関係者への情報提供を行う。
・総合相談	患者・家族・医療者などを対象として主に緩和ケアに関する相談を行う。
・専門研修	医師・看護師・福祉関係者などを対象とした緩和ケアの研修を行い、人材を育成する。
・地域連携	地域に緩和ケアのネットワークを構築するため、専門的な助言を行い、デイホスピスを行う。

～90%の痛みはとれることがわかってきた。疼痛治療法の普及にともなって、がん患者には「がんの痛みをとってもらえる権利があり、医療者にはがんの痛みをとる義務がある」といわれる時代になった。

しかし、一般社会にも医療者のなかにも、モルヒネに対する誤解が根強く残っている(本特集の鈴木氏の解説参照)。そのため、わが国のがんの痛みに対する除痛率は約60%にとどまり、緩和医療先進国のイギリス・カナダ・オーストラリア・アメリカなどに比べると満足できるものではない。疼痛治療の状況を改善するためにも、今後さらに緩和医療を推進する必要がある。

広島県緩和ケア支援センターの取り組み

広島県では「いつでも・どこでも・だれでも」緩和ケアを受けられる地域づくりを目標として、その拠点となる広島県緩和ケア支援センターを設立した。2004年9月に設立された広島県緩和ケア支援センターには、大きくわけて二つの機能がある(表1)。

第一に、20床の緩和ケア病棟の運用と外来診療を行う診療機能であり、緩和医療を必要とする患者を対象として、入院や外来で苦痛症状の緩和を行っている。開設後、これまでの20カ月に230名の患者が入院ケアを受けた。

第二には、情報提供、総合相談、専門研修、地域連携といった機能をもつ緩和ケア支援室である。

以下に、それぞれの機能について述べる。

(1) 緩和ケア病棟・外来診療部門

緩和ケア支援センターは、701床の総合診療機能をもつ県立広島病院内に併設され、緩和ケア科として20床の緩和ケア病棟を運用している。「緩和ケア病棟施設承認基準」にもとづいて運用されている緩和ケア病棟は、全国に158施設ある(2006年5月1日現在)。緩和ケア病棟では、患者の身体的苦痛から解放することが最大の目標であり、そのうえで精神的なケアなどの全人的ケアを提供する。

広島県緩和ケア支援センター緩和ケア病棟(図3)の特徴としては、自宅で過ごしているがん患者の家族に対するレスパイトケア(家族を休息させるための一時的な入院ケア)や、自宅で過ごしている患者の急変に対応する後方支援機能により、在宅ケアを積極的に推進することである。

(2) 緩和ケア支援室部門

緩和ケア支援室には、以下の4つの機能がある。

情報提供: 患者・家族にとって、がんになった時の情報不足は深刻である。広島県緩和ケア支援センターでは、ホームページの運用や、情報収集室(図書室)の整備によって、緩和ケアに関する情報を提供している。また定期的にオープンデイ(見学会)を開催して、県民に緩和ケアの理解を深めることにも取り組んでいる。

総合相談: ソーシャルワーカーが中心となって、地域の社会資源や療養生活に関する電話相談や面談などを行っている。

専門研修: 今後、緩和ケアを推進するうえで重要なことは、人材の育成である。支援室では、

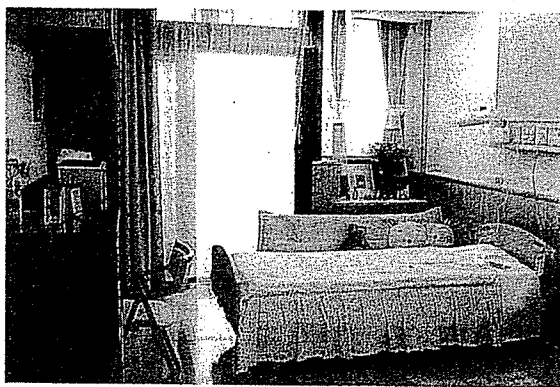


図3—広島県緩和ケア支援センター緩和ケア病棟

痛みをとるための技術や知識を学ぶ機会を提供している。

研修プログラムのひとつに、2000年から広島県独自に行ってきた緩和ケア専門看護師育成研修がある。2005年度までに167名が受講し、広島県内の医療機関や訪問看護ステーションなどで活躍している。また看護師の入門コースとして、一日の研修プログラムも行っている。

緩和医療を担う医師の研修にも積極的に取り組み、これまでに27名の医師が国内の緩和ケア病棟で研修を受けてきた。また広島県緩和ケア支援センターで一日研修を実施して、緩和医療の基礎的な知識習得の場を提供している。

地域連携: 広島県緩和ケア支援センターのスタッフが県内の各地域に出向き、具体的な事例を通じてアドバイスを行っている。また、わが国で初めての取り組みとして、デイホスピス(がん患者の通所ケア)を行い、在宅で過ごす患者の支援を行っている。

* * *

広島県緩和ケア支援センターでは、緩和医療を提供する診療部門だけでなく、行政が積極的に関わりながら緩和ケア支援室を運用することにより、県内に緩和ケアの理念を普及させることを目指している。今後は、県内のがん診療拠点病院とも連携しながら、がん治療医に対しても緩和医療の必要性について理解を広めていく予定である。

— 特別講演 —

緩和ケアのこれから

広島県緩和ケア支援センター長

本 家 好 文

1. 終末期がん医療の現状

わが国では、毎年新たに約52万人が「がん」に罹患する。ひと昔前には「不治の病」と言われた「がん」も、医療機器の進歩で早期発見が可能となり、手術、放射線、抗がん剤などの治療法も進歩して、約50%は治すことができる時代となっている。しかし、日本人の高齢化などに伴って、がんにかかる患者数が増え続けているため、がんで亡くなる人の数は一年間に約32万人と、日本人の死因第一位を占め続けている。

2004年10月、第一生命研究所が実施した「終末期医療に関する意識調査」によると、回答者のうち「治る見込みがあっても無くても、その事実を知りたい」という人は、75.5%という結果が示された。この結果は、2001年に同研究所が実施した調査結果では69.1%だったことを考えると、自分のことは自分で知っておきたいと考える人が増え、命のあり方に関する意識が変化していることを伺わせる。

また「死期が近い場合に希望する治療は？」という問いに対しては、「苦痛を和らげることに重点を置いた治療」と答えた人が67.7%で、「できる限りの手を尽くして欲しくて、少しでも長生きしたい」という人の10.2%を、はるかに上回っていた。苦痛を和らげるための「緩和医療」のニーズが大きいことを示す結果であった。

2. 緩和ケア

世界保健機構（WHO）によると、「緩和ケアとは、治癒を目的とした治療に反応しなくなった患者に対する積極的で全人的なケアであり、

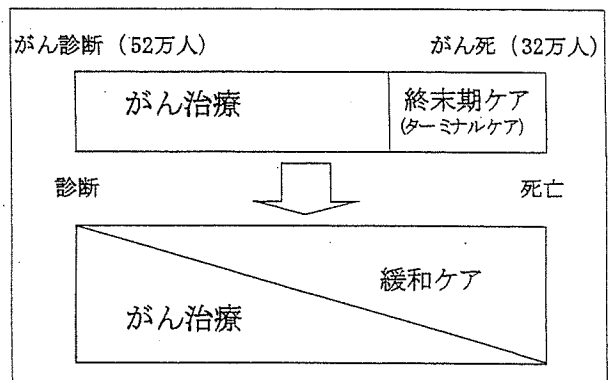
痛みをはじめとする身体の苦痛の緩和だけでなく、精神的、社会的、スピリチュアル（霊的）な問題の解決を優先する。その最終目標は、患者と家族にとって良好なQOL（quality of life）を実現すること」と定義されている（表1）。

緩和ケアの定義 (表1)

緩和ケアは、もはや病気の治癒をめざした治療が、有効でなくなった患者に対する積極的な全人的ケアである。痛みやその他の身体的症状のコントロール、精神的、社会的、そして霊的な問題の解決が重要な課題となる。緩和ケアの目標は患者とその家族にとって、できるかぎり良好なQOLを実現することにある。そのためには良好なコミュニケーションに基づくチーム医療が重要である。緩和ケアの考え方は末期の患者だけでなく、もっと早い時期の患者に対しても、治療と同時に適用すべき点がある。
(WHO 1990 : Cancer Pain Relief and Palliative Care)

その緩和ケアの基盤となるのが、痛みなどの身体的苦痛をとるための「緩和医療」である。

従来のがん医療では、がん病変の治療や延命を目的とした医療を中心に実践され、もうこれ以上治療を行っても効果がないと判断された段階から、痛みの治療を中心とした緩和ケアに切り替えると考えてきた（図1）。このような考



緩和ケア概念の変化 (図1)

え方に対して、WHOはがん病変の治療と緩和ケアとは対立するものではなく、がん患者は常に緩和ケアを必要としている。治癒をめざした治療をしている時であっても「緩和ケア」を併用して、QOLの改善を目指す必要性を強調している。

緩和ケアという概念がなかった時代の「がん」は、痛みと苦しみながら死を迎える悲惨な病気というイメージだったが、緩和ケアががん医療の新しい分野として組み込まれるようになってからは、がんのイメージは大きく変わっている。

3. がんの痛み

がん患者のすべてに痛みが起こる訳ではない。しかし、末期がん患者の約70%に強い痛みを伴うことから、適切な治療を行わないと一日中痛みと向き合う生活を余儀なくさせられる。がんの痛みに対しては、1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」が示され、モルヒネを中心とした適切な治療を行えば、80～90%の痛みはとれることが分かってきた。疼痛治療法の普及に伴って、がん患者には「がんの痛みをとってもらえる権利があり、医療者にはがんの痛みをとる義務がある」と言われる時代になっている。

しかし、一般社会にも医療者のなかにも、モルヒネに対する誤解が根深く残っている。そのため、わが国のがんの痛みに対する医療用モルヒネの使用量は緩和医療先進国のイギリス・カナダ・オーストラリア・アメリカなどに比べると1/6～1/8にとどまり(図2)、除痛率も約60%というのが現状である。疼痛治療の状況を

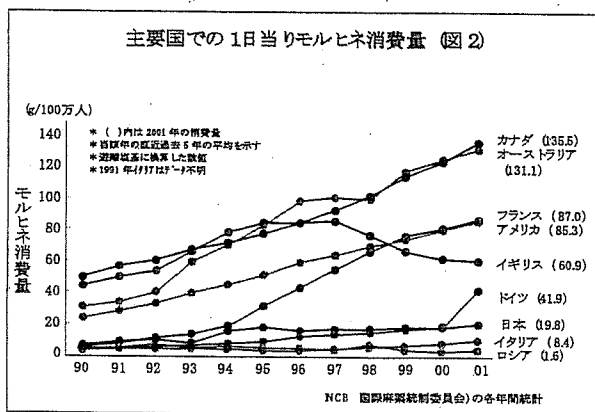


図2

改善するためにも、今後さらに緩和医療を推進する必要がある。

4. 広島県緩和ケア支援センターの取組み

広島県では「いつでも・どこでも・だれでも」緩和ケアを受けられる地域づくりを目標として、その拠点となる広島県緩和ケア支援センターを設立した。2004年9月に設立された広島県緩和ケア支援センターには、大きくわけて二つの機能がある(表2)。

緩和ケア科	【医師2名、看護師17名、音楽療法士1名など】
● 緩和ケア外来	入院相談・在宅支援のための外来診療
● 緩和ケア病棟	20床の入院ケアを行う
緩和ケア支援室	【看護師2名、MSW1名、臨床心理士1名、事務1名】
● 情報提供	緩和ケアに関する情報収集を行い、患者・家族・医療関係者への情報提供を行う
● 総合相談	患者・家族・医療者などを対象として、主に緩和ケアに関する相談を行う
● 専門研修	医師・看護師・福祉関係者などを対象とした緩和ケアの研修を行い、人材を育成する
● 地域連携支援	各地域に緩和ケアのネットワークを構築するため、専門的な助言を行う(アドバイザー派遣) デイホスピスをモデル的に実施する。

第一に、20床の緩和ケア病棟の運用と外来診療を行う診療機能であり、緩和医療を必要とする患者を対象として、入院や外来で苦痛症状の緩和を行っている。開設後、これまでの20ヶ月に230名の患者が入院ケアを受けた。

第二には、情報提供、総合相談、教育研修、地域連携といった機能を持つ緩和ケア支援室である。

以下に、それぞれの機能について述べる

1) 緩和ケア病棟・外来診療部門

緩和ケア支援センターは、701床の総合診療機能を持つ県立広島病院内に併設され、緩和ケア科として20床の緩和ケア病棟を運用している。表3に示すような「緩和ケア病棟施設承認基準」に基づいて運用されている緩和ケア病棟は、全国に158施設ある(2006年5月1日)。緩和ケア病棟では、患者の身体的苦痛から解放することが最大の目標であり、そのうえで精神的なケアなどの全人的ケアを提供する。

広島県緩和ケア支援センター緩和ケア病棟の特徴としては、自宅で過ごしているがん患者の

緩和ケア病棟の施設基準 (表3)

- 主として末期の悪性腫瘍患者又は後天性免疫不全症候群に罹患している患者を入院させ、緩和ケアを病棟単位で行うものであること
- 当該病院において看護を行う看護師の数は、当該病棟の入院患者の数が1.5又はその端数を増すごとに1以上であること
- 当該療養を行うにつき十分な体制が整備されていること
- 当該療養を行うにつき十分な構造設備を有していること
- 当該病棟における患者の入退棟を判定する体制がとられていること
- 健康保険法第43条第2項に規定する選定療養としての特別の療養環境の提供に係る病室が適切な割合であること
- 日本医療機能評価機構等が行う医療機能評価を合格していること
(1990年4月制定・2002年4月改定)

家族に対するレスパイトケア（家族を休息させるための一時的な入院ケア）や、自宅で過ごしている患者の急変に対応する後方支援機能により、在宅ケアを積極的に推進することである。

2) 緩和ケア支援室部門

緩和ケア支援室には、以下の4つの機能がある。

A) 情報提供

患者・家族にとって、がんになった時の情報不足は深刻である。広島県緩和ケア支援センターでは、ホームページの運用や、情報収集室（図書室）の整備によって、緩和ケアに関する情報を提供している。また定期的にオープンデイ（見学会）を開催して、県民に緩和ケアの理解を深めることにも取り組んでいる。

B) 総合相談

ソーシャルワーカーが中心となって、地域の社会資源や療養生活に関する電話相談や面談などを行っている。

C) 専門研修

今後、緩和ケアを推進するうえで重要なことは、人材の育成である。支援室では、痛みをとるための技術や知識を学ぶ機会を提供している。

研修プログラムのひとつに、2000年から広島県独自に行ってきた緩和ケア専門看護師育成研修がある。2005年度までに167名が受講し、広島県内の医療機関や訪問看護ステーションなどで活躍している。また看護師の入門コースとして、一日の研修プログラムも行っている。

緩和医療を担う医師の研修も積極的に取り組み、これまでに27名の医師が国内の緩和ケア病棟で研修を受けてきた。また広島県緩和ケア支

援センターで一日研修を実施して、緩和医療の基礎的な知識習得の場を提供している。

D) 地域連携

広島県緩和ケア支援センターのスタッフが県内の各地域に出向き、具体的な事例を通じてアドバイスをを行っている。また、わが国で初めての取り組みとして、デイホスピス（がん患者の通所ケア）を行い、在宅で過ごす患者の支援を行っている。

5. おわりに

広島県緩和ケア支援センターでは、緩和医療を提供する診療部門だけでなく、行政が積極的に関わりながら緩和ケア支援室を運用することにより、県内に緩和ケアの理念を普及させることを目指している。今後は、県内のがん診療拠点病院とも連携しながら、緩和医療を基盤とした緩和ケアを推進していく予定である。

在宅緩和ケアに広がりをめざして —広島県緩和ケア支援センターの取り組み—

広島県緩和ケア支援センター長

本 家 好 文

1. 終末期がん医療の現状

わが国では、毎年新たに約52万人が「がん」に罹患する。ひと昔前には「不治の病」と言われた「がん」も、医療機器の進歩で早期発見が可能となり、手術、放射線、抗がん剤などの治療法も進歩して、約50%は治すことができる時代となっている。しかし、日本人の高齢化などに伴って、がんにかかる患者数が増え続けているため、がんで亡くなる人の数は一年間に約32万人と、日本人の死因第一位を占め続けている。

2. 緩和ケア

世界保健機構（WHO）によると、「緩和ケアとは、治癒を目的とした治療に反応しなくなった患者に対する積極的で全人的なケアであり、痛みをはじめとする身体の苦痛の緩和だけでなく、精神的、社会的、スピリチュアル（霊的）な問題の解決を優先する。その最終目標は、患者と家族にとって良好なQOL（quality of life）を実現すること」と定義されている。その緩和ケアの基盤となるのが、痛みなどの身体的苦痛をとるための「緩和医療」である。

従来のがん医療では、がん病変の治療や延命を目的とした医療を中心に実践され、もうこれ以上治療を行っても効果がないと判断された段階から、痛みの治療を中心とした緩和ケアに切り替えると考えてきた（図1）。このような考え方に対して、WH

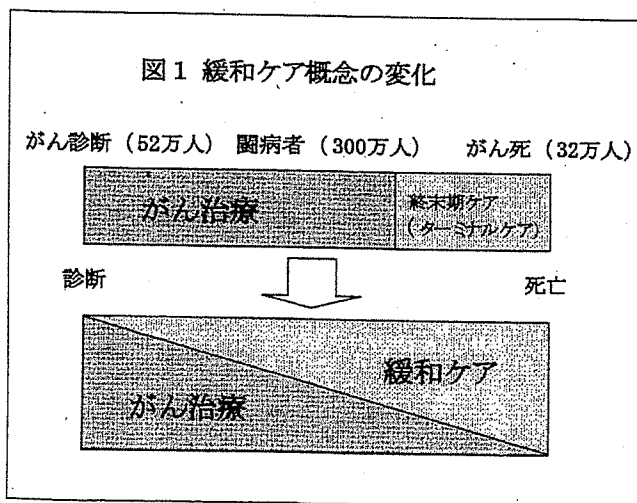


表1 広島県緩和ケア支援センターの機能

緩和ケア科

- 緩和ケア外来 入院相談 在宅支援のための外来診療
- 緩和ケア病棟 20床の入院ケアを行う

緩和ケア支援室

- 情報提供 緩和ケアに関する情報収集を行い、患者・家族・医療関係者への情報提供を行う。
- 総合相談 患者 家族 医療者などを対象として主に緩和ケアに関する相談を行う。
- 専門研修 医師 看護師 福祉関係者などを対象とした緩和ケアの研修を行い、人材を育成する。
- 地域連携支援 各地域に緩和ケアのネットワークを構築するため、専門的な助言を行う（アドバイザー派遣）。
デイホスピスをモデル的に実施する

〇はがん病変の治療と緩和ケアとは対立するものではなく、がん患者は常に緩和ケアを必要としている。治癒をめざした治療をしている時であっても「緩和ケア」を併用して、QOLの改善を目指す必要性を強調している。

緩和ケアという概念がなかった時代の「がん」は、痛みに苦しみながら死を迎える悲惨な病気というイメージだったが、緩和ケアががん医療の新しい分野として組み込まれるようになってからは、がんのイメージは大きく変わっている。

3. がんの痛み

がん患者のすべてに痛みが起こる訳ではない。しかし、末期がん患者の約70%に強い痛みを伴うことから、適切な治療を行わないと一日中痛みと向き合う生活を余儀なくさせられる。がんの痛みに対しては、1986年に「WHO方式がん疼痛治療法」が示され、モルヒネを中心とした適切な治療を行えば、80～90%の痛みはとれることが分かってきた。疼痛治療法の普及に伴って、がん患者には「がんの痛みをとってもらえる権利があり、医療者にはがんの痛みをとる義務がある」と言われる時代になっている。

4. 広島県緩和ケア支援センターの取組み

広島県では「いつでも・どこでも・だれでも」緩和ケアを受けられる地域づくりを目標として、その拠点となる広島県緩和ケア支援センターを設立した。2004年9月に設立された広島県緩和ケア支援センターには、大きくわけて二つの機能がある。

第一に、20床の緩和ケア病棟の運用と外来診療を行う診療機能であり、緩和医療を必要とする患者を対象として、入院や外来で苦痛症状の緩和を行っている。開設後、これまでの26ヶ月に320名の患者が入院ケアを受けた。

第二には、情報提供、総合相談、教育研修、地域連携といった機能を持つ緩和ケア支援室である。以下に、それぞれの機能について述べる

1) 緩和ケア病棟・外来診療部門

緩和ケア支援センターは、701床の総合診療機能を持つ県立広島病院内に併設され、緩和ケア科として20床の緩和ケア病棟を運用している。「緩和ケア病棟施設承認基準」に基づいて運用されている緩和ケア病棟は、全国に163施設ある(2006年11月1日)。緩和ケア病棟では、患者の身体的苦痛から解放することが最大の目標であり、そのうえで精神的なケアなどの全人的ケアを提供する。

広島県緩和ケア支援センター緩和ケア病棟の特徴としては、自宅で過ごしているがん患者の家族に対するレスパイトケア(家族を休息させるための一時的な入院ケア)や、自宅で過ごしている患者が急変に対応する後方支援機能により、在宅ケアを積極的に推進することである。

2) 緩和ケア支援室部門

緩和ケア支援室には、以下の4つの機能がある。

A) 情報提供

患者・家族にとって、がんになった時の情報不足は深刻である。広島県緩和ケア支援センター

では、ホームページの運用や、情報収集室（図書室）の整備によって、緩和ケアに関する情報を提供している。また定期的にオープンデイ（見学会）を開催して、県民に緩和ケアの理解を深めることにも取り組んでいる。

B) 総合相談

ソーシャルワーカーが中心となって、地域の社会資源や療養生活に関する電話相談や面談などを行っている。

C) 専門研修

今後、緩和ケアを推進するうえで重要なことは、人材の育成である。支援室では、痛みをとるための技術や知識を学ぶ機会を提供している。

研修プログラムのひとつに、2000年から広島県独自に行ってきた緩和ケア専門看護師育成研修がある。2005年度までに167名が受講し、広島県内の医療機関や訪問看護ステーションなどで活躍している。また看護師の入門コースとして、一日の研修プログラムも行っている。

緩和医療を担う医師の研修も積極的に取り組み、これまでに27名の医師が国内の緩和ケア病棟で研修を受けてきた。また広島県緩和ケア支援センターで一日研修を実施して、緩和医療の基礎的な知識習得の場を提供している。

D) 地域連携

広島県緩和ケア支援センターのスタッフが県内の各地域に出向き、具体的な事例を通じてアドバイスを行っている。また、わが国で初めての取り組みとして、デイホスピス（がん患者の通所ケア）を行い、在宅で過ごす患者の支援を行っている。

5. おわりに

広島県緩和ケア支援センターでは、緩和医療を提供する診療部門だけでなく、行政が積極的に関わりながら緩和ケア支援室を運用することにより、県内に緩和ケアの理念を普及させることを目指している。今後は、県内のがん診療拠点病院とも連携しながら、緩和医療を基盤とした緩和ケアを推進していく予定である。

家族性乳癌家系の経験による 積極的働きかけへの方針転換

田所 かおり* 大住 省三* 那須 淳一郎* 菊屋 朋子*
佐々木 晴子* 青儀 健二郎* 久保 義郎* 谷水 正人*

現在わが国では成人の遺伝医療分野の名称はかならずしも一般に認知されたものではなく、ほとんどの施設で、積極的な働きかけが行われていないと思われる。当院では平成12年に家族性腫瘍相談室を立ち上げ、入院時に家族歴を調査するシステムを導入し、そのデータに基づきカウンセリングをリクルートしている。今回の事例では、家族性腫瘍の疑いがある家系に対して、できるだけ早い時期から関わっていく必要性を学んだ。今後は遺伝医療に対する院内全体でのチーム医療につなげてゆきたい。

キーワード：家族性乳癌、家族性腫瘍相談室、チーム医療

I. はじめに

悪性腫瘍は遺伝因子と環境因子が相互に影響して発症する。高齢者が増えている現在、同じ家系の中で癌患者が何人も存在することは少なくないが、遺伝因子の要素が濃いものは少ない。現在わが国の成人の遺伝医療は保健医療制度で独立した医療サービスとしては認知されておらず、ほとんどの施設で積極的な働きかけが行われていないと思われる¹⁾。今回の事例では当初、家族性腫瘍の家系として認識されていなかったが、経時的に家族性腫瘍家系と考えられるようになった。家族性腫瘍の疑いのある家系に対して、患者のプライバシーの保護を優先しながら、できるだけ早い時期から家系に関わっていく必要性を学んだので報告する²⁾。

II. 事例紹介

<患者1>

10代後半、女性。初診時、他院での乳癌手術後であり、遠隔転移があった。当院で脳転移と骨転移に対して放射線療法と全身化学療法を行ったが、治療開始から1年5カ月後、原病死した。入院時の家族歴調査で、父が30代で胃癌で死亡、妹が悪性リンパ腫で死亡していたことがわかったが、この時点で家族性腫瘍とは認識されなかった。

<患者2>

20代後半、女性。患者1の姉。患者1の死亡から1年11カ月後、右乳腺腫瘍を主訴に当院を受診し、乳癌と診

断された。入院時、患者2から「2年前妹が乳癌で亡くなりました。その分私が頑張らないといけないと思っています」という発言があった。発言に対し「精神的フォローをしていく」という看護記録があった。患者2の乳癌発症により、この家系は第一度近親者に発端者を含めて2人以上の乳癌患者が存在し、かつ、2人とも40歳未満の発症であることから家族性乳癌家系と推測された。(Fig.1)

患者2は乳房切除術を施行したが、リンパ節転移を認めため、現在術後補助化学療法中である。退院時、クリティカルパスに準じて乳癌自己検診の方法、リハビリなどについて看護師が指導を行った。その後この家系(患者2、夫、母親、妹)に対して、遺伝カウンセリングが行われた。血縁者の乳癌ならびに卵巣癌のリスクが高いこと、また対策として、リスク保有者には乳癌検診を定期的に受けることを勧めた。そしてBRCA遺伝子の変異の有無を調べる遺伝子検査の存在とそれを受けることの意義を伝えた³⁾。

III. 家族性腫瘍相談室の活動

当院では入院時、主治医による家族歴調査の実施を呼びかけている。これを家族性腫瘍相談室が回収し、定期的なミーティングで家族性腫瘍家系のピックアップを行っている。平成16年度の家族性乳癌家系は5件、カウンセリングは行っていない。17年度の家族性乳癌家系は4件、そのうち2件にカウンセリングが行えた(Table 1)。現在、家族性乳癌の相談は2名の医師が担当しているが、一般臨床の業務に追われ、家族性腫瘍の問題に十分対応できていない⁴⁾。家族性腫瘍家系に関わっていく担い手の育成が今後の大きな課題である⁵⁾。今後の取り組みとして、家族性腫瘍の疑いがある家系に対して主治医にフィードバックし、カウンセリングへのリクルートやスクリーニング検査を行うよう働きかけていく予定である。

* 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター

連絡先：田所かおり 〒791-0288 愛媛県松山市南梅本甲160

Tel: 089-999-1111

2006年11月17日受理

家族性腫瘍 第7巻 第1号 (2007年) p.27-29

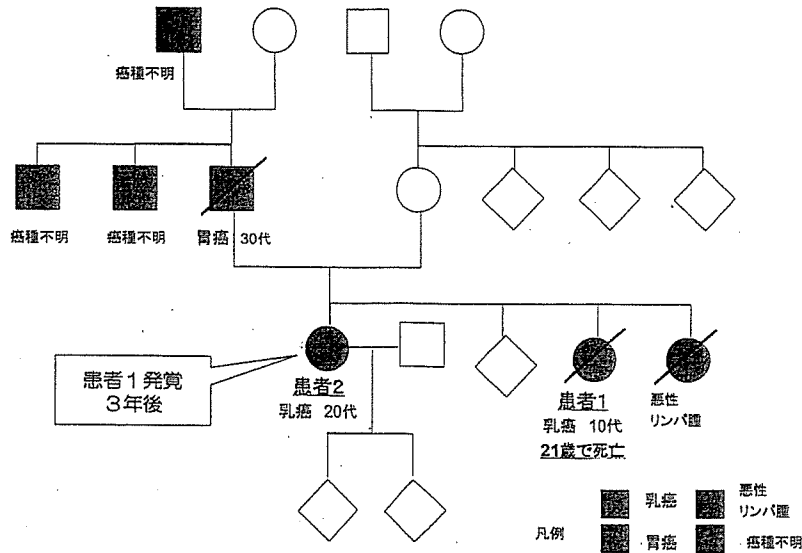


Fig. 1. 事例家系図.

IV. 考察

癌と診断されたその時から、多かれ少なかれ患者は、家族は癌にならないか心配し、家族は自分が癌にならないか心配するだろう。医療者は目の前の癌患者の治療に専念するため、家族への遺伝の可能性などについて十分な配慮ができていく可能性がある。

今回の事例の経験から、家族性腫瘍の疑いがある患者の発見とその家系に早い時期から関わっていく必要性が示されたが、そのためには医療者がどのように関わることができるのかを検討した。

当院において、クリティカルパスの使用により乳癌の手術を受ける場合の対応について職種別に振り返ってみた。まず、医師は入院時、手術後、退院前の3回患者に面接する機会がある。この際、家族性腫瘍の可能性のある家系に対しては、説明を行う必要がある。次に看護師は退院の際患者への自己検診方法の指導は行っているが、家族への指導は徹底していない。このような機会を活用することにより、家族のがんに関する認識や、患者からは得られなかった家系の情報について、看護師が確認することも可能である。今後は家族を交えた関わりを検討したい。看護は患者を全人的にとらえるという役割があり、患者をとりまく家族に対してもアプローチしていかなければならない。看護師というメリットを最大限に生かせば、遺伝相談においてかなり強力な戦力となるであろう。また、医師・看護師以外のコメディカルも患者・家族の遺伝についての関心・不安に耳を傾け、当院のカウンセリングシステムにつなげていく必要がある。

一方、この家系はリ・フラウメニ症候群である可能性がある。リ・フラウメニ症候群は家系内に脳腫瘍、乳癌、白血病や肉腫などのさまざまな悪性腫瘍が多発する稀な遺伝疾患である。p53 遺伝子の変異が原因で起こることが知られている。医療者は、家族性腫瘍家系を見落さないよう最

Table 1. 家族歴調査数

	平成 16 年度	平成 17 年度
乳癌新入院患者	319 件	321 件
家族歴聴取	205 件	188 件
家族性乳癌家系	5 件	4 件
遺伝カウンセリング	0 件	2 件

善を尽くさなければならない。

家族性であってもそうでなくても、乳癌はこまめな検診により早期発見されれば治る病気である。当院では、平成 18 年 4 月新病院設立とともに PET-CT も導入され、がん検診の必要性をアピールし、検診システムの充実を力を入れている。乳癌のリスクが高い女性のスクリーニング方法別での比較では MRI とマンモグラフィーでは MRI のほうが乳癌の発見率が高かったということが報告されている⁶⁾。今後当院の家族性乳癌家系の女性のスクリーニングに MRI を導入することについて検討中である。

また、家族性腫瘍の患者・家族に医学的情報を提供するために、異なる職種が専門性を活かした支援体制が必要である。さらには地域を巻き込んだ包括的なカウンセリングシステムが必要であろう。

V. まとめ

今まで当院では家族性腫瘍の疑いのある家系に対して特別には配慮していなかった。今回の事例を経験し、家族性腫瘍が疑われる家系に対する経時的調査、積極的な情報提供の必要性、早期発見の重要性を再認識した。この家系は、まだ遺伝子検査を受けるかどうかは決めていない。遺伝情報について「知る権利、知らないままの権利」を大切にしながら慎重に関わっていく必要がある⁷⁾。患者・家族が遺伝に対する思いを表出しやすいような雰囲気作り

が必要であり、また表出された思いを受け止めるために医療者の遺伝に対する知識の向上、コミュニケーションスキルの向上が求められる⁸⁾。

今回の報告に先立ち、患者の同意を書面にて得た。さらに、個人の特定につながる情報を削除した。この報告の要旨は第12回日本家族性腫瘍学会（平成18年6月）で発表した。

文 献

- 1) 千代豪昭：遺伝医療とコメディカル・スタッフの役割。母子保健情報 2004;5 (49):98-106.
- 2) 武田祐子, 数間恵子：癌（悪性腫瘍）。遺伝看護。東京：医歯薬出版, 2002:108-117.
- 3) 三好康雄, 野口眞三郎：家族性乳癌の診断と治療。癌と化学療法 2002;4 (29):512-521.
- 4) 田村智恵子, 恒松由紀子：家族性腫瘍の患者・家族の支援。がん看護 2004;9:327-333.
- 5) 高田法子, 溝上五十鈴, 岡田浩佑：地域ヘルス・ケアにおける遺伝相談システムの研究ならびに遺伝専門看護師の必要性に関する考察。看護学統合研究 1999;9:85-103.
- 6) Kriege M., Brekelmans CT, Boetes C, et al.: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Eng J Med 2004;351:427-437.
- 7) 玉井真理子, 小笹由香, 終中智恵子, 他：(特集)不安な患者さんはあなたのすぐそばに。じつは身近な遺伝相談。看護学雑誌 2006;70 (2):100-129.
- 8) 有森直子, 中込さと子, 溝口満子, 他：看護職者に求められる遺伝看護実践能力。日本看護科学会誌 2004;24:13-23.

A Change of Policy of the Familial Cancer Counseling Team at Shikoku Cancer Center from a Passive Stance to an Active One

Kaori Tadokoro*, Shozo Ohsumi*, Junichirou Nasu*, Tomoko Kikuya*, Haruko Sasaki*, Kenjiro Aogi*, Yoshiro Kubo*, Masahito Tanimizu*

* National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

Counseling for family members of cancer families is not common at hospitals, even in cancer centers, in Japan. At Shikoku Cancer Center, we have started a counseling service for family members of cancer families in 2000. Although we sometimes had counseling of patients with breast or colorectal cancer who requested to receive counseling, we hesitated to recommend all the patients who are possible members of families of familial cancer to receive a gene test and tell other family members that they may be very likely to have the same cancer in the near future because we may have had some troubles with them by doing so. However, we saw a very young female patient with locally advanced breast cancer recently, and she was an elder sister of the patient who died of breast cancer at 21 years at our hospital. When we saw the latter patient, we suspected that she was a member of cancer family but her family did not fulfill the criteria of breast cancer family. Therefore, we did not tell anything about the possibility of inheritance of the disease to the other family members. If we had told it to the elder sister, her cancer could have been found at an early stage. After we experienced this patient, we have decided to change our policy from a passive stance to an active one. (J Fam Tumor 2007;7:27-29)

骨転移の分子機構と治療への展開

井口 東郎*

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(1):1-10, January, 2007]

Molecular Mechanism and Potential Targets for Bone Metastasis: Haruo Iguchi (Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center)

Summary

The incidence of bone metastasis has been increasing in all cancers in recent years. Bone metastasis is associated with substantial morbidity, including bone pain, pathological fracture, neurological deficit and/or hypercalcemia. Thus, the management of bone metastasis in patients is a clinically significant issue.

In the process of bone metastasis, the primary mechanism responsible for bone destruction is cancer cell-mediated stimulation of osteoclastic bone resorption, which results in osteolysis and release of various growth factors from the bone matrix. These growth factors are prerequisites for successful colonization and subsequent invasive growth of cancer cells in bone, which is called a "vicious cycle." Thus, it is important to elucidate what molecules are involved in this step of bone destruction, and the understanding of these molecular mechanisms could lead to develop molecular-target therapies for bone metastasis. Bisphosphonates introduced in the treatment for bone metastasis have been shown to reduce skeletal morbidity. In Japan, the most potent bisphosphonate, zoledronate (ZOMETA), was introduced in this past April, and a phase III clinical trial of humanized anti-RANKL monoclonal antibody (Denosumab) against bone metastasis is under way as a global study. These new agents, which are targeted to osteoclasts, are considered to be standard management in the care of bone metastasis patients in combination with chemotherapy and/or hormone therapy. Key words: Bone metastasis, Osteoclastic bone resorption, Molecular-target therapy, Bisphosphonates, Corresponding author: Haruo Iguchi, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Shikoku Cancer Center, 160 Minami-umenomotomachi-Kou Matsuyama, Ehime 791-0288, Japan.

要旨 がんの診断・治療の進歩による生存期間の延長によって、すべてのがん種で骨転移が増加している。骨転移は疼痛、病的骨折、神経症状等による QOL 低下を招来し、かつ骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるため、その対策は重要である。

骨転移は血行性転移であるが、がん細胞が骨という硬組織にて浸潤・増殖せねばならず、この点において他の軟組織転移にはみられないユニークな分子機構が介在している。すなわち、骨髄腔に到達したがん細胞は破骨細胞を活性化することで骨吸収（骨破壊）を促進し、自らが増殖するスペースを確保するとともに、骨基質から溶出する様々な可溶性因子（成長因子）によって自らの増殖を促している。この過程にかかわる分子群を明らかにすることは、骨転移の分子標的治療へつながり、重要である。骨転移の治療は、従来は“症状緩和”を目的とした治療（放射線治療、鎮痛剤）が主体であったが、今後はこういった破骨細胞を標的とした治療と化学療法あるいはホルモン療法を併用することで“抗腫瘍効果”を狙った治療も可能となる。破骨細胞を標的とした薬剤として、このたび最も強力なビスホスホネートであるゾレドロン酸（ゾメタ）がすべての固形がん骨転移に対して保険適応となった。また、破骨細胞分化・活性化の key molecule である RANKL に対する抗体製剤（Denosumab）も現在、開発段階（第Ⅲ相臨床試験）にある。今後、こういった破骨細胞を標的とした新規薬剤の登場によって骨転移治療における選択肢も増え、骨転移治療にとって強力な武器となるものと思われる。

はじめに

がんの診断・治療法の進歩によりすべてのがん種において生存期間の延長が達成されているが、これにて転移合併例に遭遇する機会が増加している。とりわけ骨転移は疼痛、病的骨折、神経症状等で患者 QOL を著しく損なうため、その対策は重要である。以前は、骨転移は乳がん、前立腺がん等、その合併頻度が高い一部のがん種に限られた問題であり、合併頻度が低い消化器がん等においては骨転移を積極的な治療対象としてとらえていなかった感があった。しかしながら、今やすべてのがん種で骨転移が増加しており、最も予後不良とされる膵がんにおいてさえ骨転移が問題となるケースがみられるようになってきている¹⁾。また、骨転移はそれ自体が生命予後を規定することが少なく、骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるため、患者 QOL の低下防止に向けた対策が重要となる。

骨転移は肝転移や肺転移と同様、がん細胞が血流に乗って標的臓器に到達する血行性転移と考えられているが、その成立過程には骨という硬組織への浸潤そして増殖という特殊な過程が必要であり、そこに骨転移のユニークなメカニズムが介在している。近年の骨代謝分子機構の解明により、骨転移のこの特殊な過程では破骨細胞が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

本稿においては、まず骨転移の分子機構の最近の知見を紹介し、続いて骨転移の治療戦略ならびに臨床への展開について基礎と臨床の両面から概説する。

I. 骨転移の分子機構

骨転移は血行性転移であり、がん細胞が原発巣から離脱して骨髄腔（標的臓器）に到達するまでの過程は、肝転移や肺転移などの軟組織への転移と同様と考えられている。骨髄腔に到達したがん細胞は、引き続き骨という硬い臓器に浸潤しそこで増殖してゆかねばならず、この過程が他の血行性転移とは異なる骨転移に特異な成立過

程となっている。

がん細胞の骨への浸潤増殖機構については、以前はがん細胞がカタレプシン等の酵素を産生して直接、骨を破壊すると考えられていた。しかしながら、骨転移の組織像においては常にがん細胞と骨基質の間に破骨細胞が介在している像がとらえられており（図 1）、最近になって、この破骨細胞が骨転移成立にとって中心的役割を担っていることが明らかとなった。それでは骨髄腔に到達したがん細胞はどのようにして破骨細胞を活性化し、骨を破壊するのであろうか？ われわれはこの点を明らかにするために、骨転移動物モデルを用いて検討を行った。PTHrP は骨芽細胞に存在する PTH レセプターを介して、骨芽細胞上に RANKL 発現を誘導し、その結果、破骨細胞の分化・活性化を促進し、骨吸収を亢進させることが報告されている²⁾。実際、PTHrP および PTHrP を産生する HARA 細胞（肺がん由来）は、*in vitro* 共培養の系で破骨細胞の分化・活性化を促進し（図 2 a）、この HARA 細胞をヌードマウスの心腔内に接種することで溶骨性骨転移が誘導された（図 2 b）³⁾。その組織像は骨髄腔に到達したがん細胞が胞巣を形成し、その胞巣周囲に集積した破骨細胞が活発に骨吸収を営んでいる像を示している（図 2 c）。本モデルでみられる骨転移は、抗 PTHrP 抗体による PTHrP 作用の *in vivo* 中和にて抑制されることから、本モデルの骨転移成立過程では HARA 細胞で産生される PTHrP が破骨細胞の分化・活性化に中心的役割を担っているものと考えられる。図 3 に骨転移成立過程の分子機構に関する最近の知見をまとめてみた。骨転移に特異な過程である破骨細胞の分化・活性化機構には、がん細胞で産生されるサイトカインが深くかかわっている。その主な分子は PTHrP とされてきたが⁴⁾、最近の報告では IL-8⁵⁾、PGE 2⁶⁾あるいは LIF⁷⁾が関与しているとするものもあり、必ずしも PTHrP だけではないというのが最近の流れである。さらに、多発性骨髄腫や ATL 等の造血器腫瘍ではがん細胞に RANKL の発現がみられ、がん細胞がこの RANKL

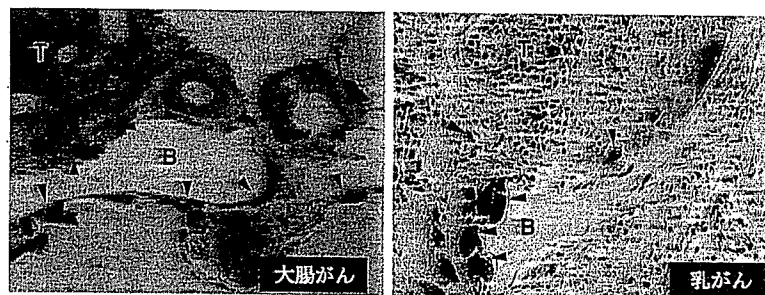


図 1 大腸がんおよび乳がん骨転移の組織像 (TRAP 染色)
腫瘍組織 (T) と骨基質 (B) の間に多数の TRAP 陽性破骨細胞 (骨吸収を営んでいる破骨細胞) (▼) が集積している (Hiraga T, et al: Eur J Cancer 34: 230-239, 1998 より引用)。

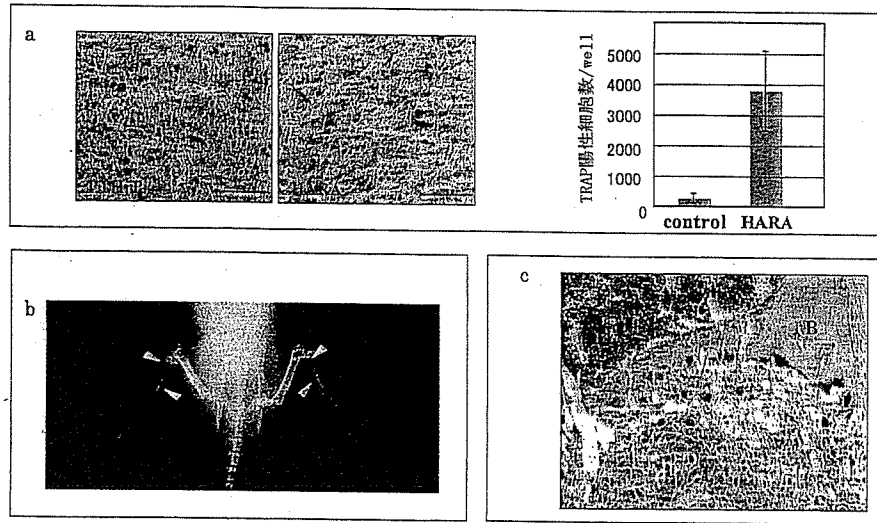


図2 PTHrP産生肺がん細胞(HARA)を用いた骨転移モデル
 a: PTHrPおよびHARA細胞による *in vitro* 共培養系における活性化破骨細胞誘導。
 b: HARA細胞を心腔内接種したヌードマウスにみられる骨転移(▲: 溶骨性転移)。
 c: HARA細胞骨転移(b)の組織像(TRAP染色)。腫瘍胞巣(T)周囲の骨基質(B)との間にTRAP陽性破骨細胞(骨吸収を営んでいる破骨細胞)が集積している(BM: 骨髄)。

骨転移の成立過程	関与する分子群
1. 原発巣からの離脱	細胞間接着因子(カドヘリン等)
2. 血管内への進入 (基底膜の分解・破壊)	MMPs
3. 血流に乗って骨髄腔へ移動 (骨へのホーミング)	ケモカインレセプター, ケモカイン
4. 骨髄血管内皮細胞あるいは 間質細胞との接着	RANK-RANKL インテグリン, 細胞外マトリックス
5. 破骨細胞の分化・活性化 骨芽細胞の抑制	PTHrP, IL-8, PGE ₂ , LIF等 DKK-1
6. 活性化破骨細胞による 骨吸収(骨破壊)	
①がん細胞の増殖スペース 確保	
②骨から溶出する可溶性因子 によるがん細胞増殖促進 (vicious cycle, 図4)	TGF- β , IGFs, Ca ²⁺ 等
7. 骨および周辺組織への浸潤・ 増殖	VEGF, MMPs

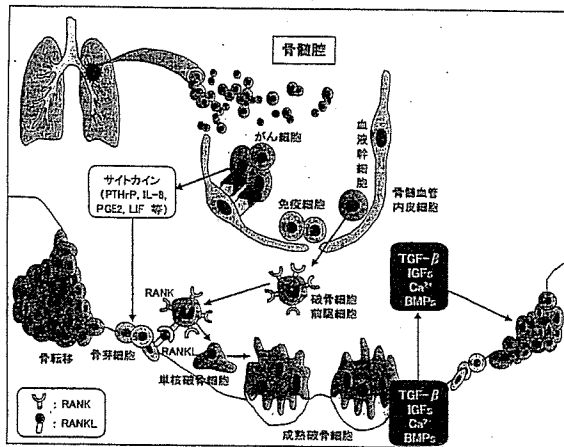


図3 骨転移(溶骨性転移)の分子機構

の治療薬開発の面からも重要と考えられる。

骨転移成立機構として、これまでは破骨細胞に焦点を当て話を進めてきたが、一方、がん細胞で産生される可溶性因子が骨芽細胞を抑制することで、骨破壊をバックアップするといった分子機構が以前より想定されていた。この因子について、Tianら¹⁰⁾は多発性骨髄腫ではDKK-1が骨芽細胞の分化抑制因子であると報告している。また、Phadkeら¹¹⁾は乳がん細胞を用いた *in vivo* 骨転移モデルにおいて溶骨性転移における骨芽細胞減少を確認している。これらの事実、骨転移(溶骨性)ではがん細胞が破骨細胞の活性化のみならず骨芽細胞を抑制することで骨破壊(溶骨)をさらに促進する機構があることを示唆しているが、固形がん骨転移における骨芽細胞分化抑制因子については現時点では不明である。

骨転移には溶骨性転移と造骨性転移があり、これまでは溶骨性転移のメカニズムについて話を進めてきた。一方、前立腺がん代表される造骨性転移については、骨芽細胞の分化を促進する可溶性因子としてET-1¹²⁾, PDGF-BB¹³⁾等が報告されているが、いまだ不明な点が多いというのが現況である。ただ、造骨性転移においても、がん細胞が骨に浸潤する際には破骨細胞による骨吸収が必要と考えられており、造骨性転移の治療戦略として破骨細胞を標的とした治療が一つの選択肢となると思われる。

がん細胞は転移が成立した後も標的臓器の微少環境における間質との相互作用でもって、がん細胞自身が増殖していく上に好都合な環境を創造してゆくことが知られている。骨転移においてそれは“vicious cycle”と称せ

を介して直接、破骨細胞の分化・活性化に授かるといった機構も報告されている^{8,9)}。こういった破骨細胞の分化・活性化に関与するサイトカインは骨転移治療における分子標的となる可能性があり、これら因子の単離は骨転移

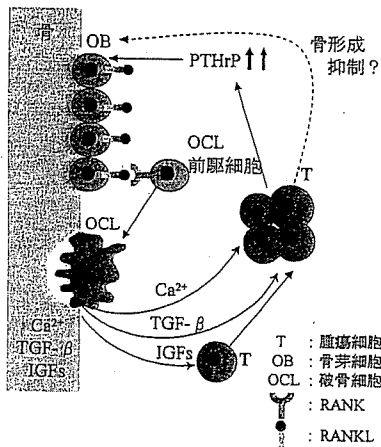


図4 骨転移微小環境における“vicious cycle”
骨には様々な因子（成長因子、他）が貯蔵されており、これら因子が破骨細胞による骨吸収（骨破壊）によって骨髄腔中に溶出する。乳がん細胞では、TGF- β および Ca^{2+} ががん細胞における PTHrP 産生を促進、この PTHrP によって骨芽細胞上に RANKL 発現を誘導、その結果、破骨細胞による骨吸収（骨破壊）がさらに亢進し、骨破壊が進行するといった悪循環を形成する^{14,15)}。また、前立腺がん細胞では IGF の抗アポトーシス作用によってがん細胞の増殖が促進される¹⁶⁾。このように、骨転移の微小環境では、がん細胞と骨から溶出してくる諸因子との相互作用でもってがん細胞自身の増殖にとって都合のよい環境が構築される（文献¹⁷⁾より引用、改変）。

られ、骨転移したがん細胞と骨破壊（骨吸収）によって骨基質より溶出してくる様々な因子との間で巧妙な仕組みが成立している（図4）¹⁴⁻¹⁷⁾。さらに、最近になってがん組織に浸潤するマクロファージについての機能解析が進み、本来はがん細胞を排除すべく浸潤してきたマクロファージが、がん細胞との相互作用（がん細胞による“education”）によってがん細胞の増殖を促進する機構を獲得することが知られており、こういったマクロファージを“tumor-associated macrophage (TAM)”と称している¹⁸⁾。TAM に関する興味ある知見として、骨転移の治療薬であるビスホスホネート（ゾレドロン酸）が TAM で産生される MMP-9 による血管新生を阻害することで、子宮頸がんマウス発がんモデルにおけるがん化を抑制すると報告されている¹⁹⁾。また、新たながんの治療戦略として TAM を標的とした治療法の開発が進められており、リポソーム化したビスホスホネートを選択的に TAM に取り込ませることで TAM のアポトーシスを誘導し、その結果、TAM による血管新生が阻害され、がんの増殖を抑えるといった治療戦略が現実のものとなりつつある（図5）²⁰⁾。このような TAM を標的とした治療法は骨転移に限ったものではないが、骨転移治療薬であるビスホスホネートを使用することと、骨転移に対する抑制効果が確認されていることより（Hiraoka K, Kurume University, School of Medicine, personal communica-

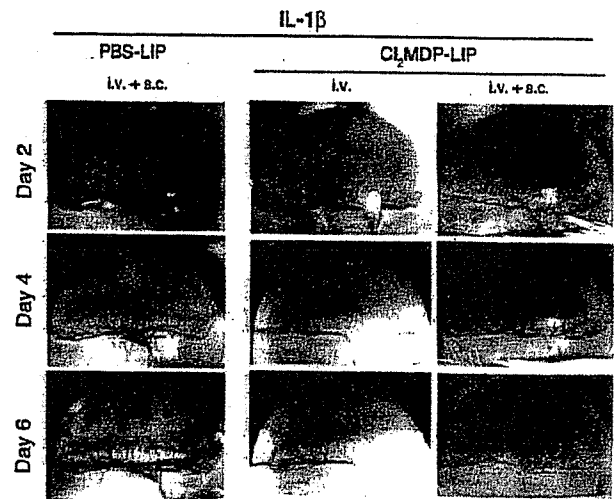


図5 リポソーム化したビスホスホネート (CL₂ MDP-LIP) による血管新生阻害
マウス角膜への IL-1 β 移植による血管新生に対して、リポソーム化したビスホスホネート (CL₂ MDP-LIP) を静注 (iv) および静注 (iv) + 皮下注 (sc) で投与し、コントロール (リポソーム化した PBS を静注 (iv) + 皮下注 (sc) で投与) と比較した結果、CL₂ MDP-LIP 投与群、特に“iv+sc”で投与した群で著明な血管新生阻害が認められた（文献²⁰⁾より引用）。

tion), 骨転移の新しい治療戦略としても期待される。

II. 骨転移の治療戦略

骨転移はがん細胞の①骨髄腔への生着、②破骨細胞の分化・活性化および③骨への浸潤および増殖といった過程を経て成立するが、これらいずれの過程にかかわる分子も骨転移治療における分子標的となる。本項では骨転移に特異な過程である“②破骨細胞の分化・活性化”にスポットを当て、この分子機構を基にした治療戦略について概述する。

骨転移成立過程の破骨細胞の分化・活性化に授かるサイトカインとしては、PTHrP に関する報告が多くみられる。われわれは、PTHrP 発現量の多いがん細胞 (HARA, 肺がん) と少ないがん細胞 (LCC 15, 乳がん) で骨転移の組織像を比較した。PTHrP 発現量の多い HARA 細胞骨転移では骨 X 線写真上骨破壊が高度であり、組織学的にもほとんどの骨梁が消失しており、骨形態計測においても腫瘍部における骨吸収面の増加が顕著であった（図6）。一方、PTHrP 発現量が少ない LCC 15 では、骨 X 線写真における骨破壊が軽度で、組織学的に骨梁の残存とがん細胞があたかも骨梁を避けるようにして骨髄腔を占拠している像がみられ、骨形態計測における腫瘍部の骨吸収面の増加もわずかであった（図6）。この成績は、がん細胞における PTHrP 発現量が骨破壊の程度を規定していることを示唆している。実際、PTHrP を分子標的とした骨転移治療薬（ヒト型抗体製剤）が開

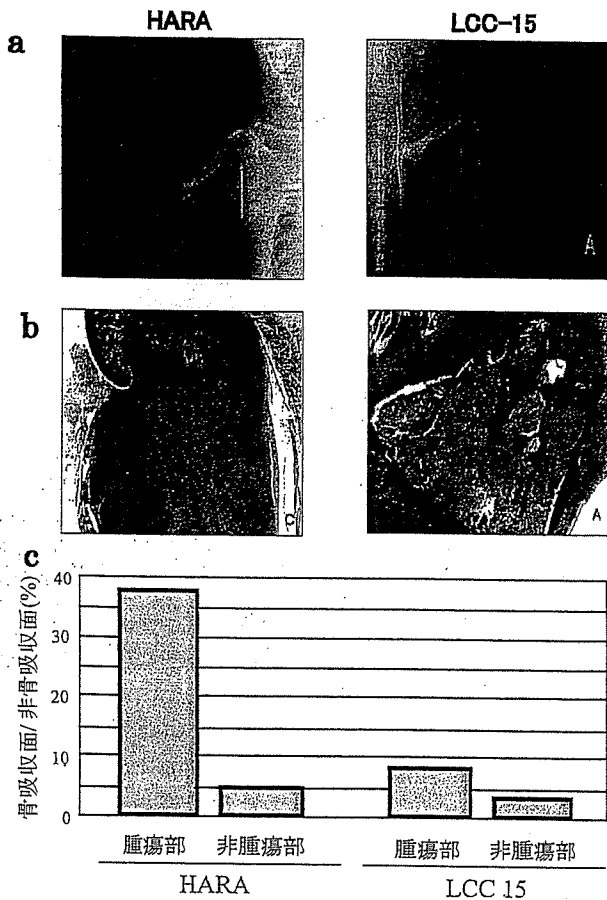


図6 HARA (PTHrP 高発現) および LCC 15 (PTHrP 低発現) 骨転移の骨 X 線写真 (↑: 骨転移) (a), 組織像 (b) および骨形態計測 (c)

PTHrP 高発現の HARA 細胞骨転移では、PTHrP 低発現の LCC 15 骨転移に比較して X 線上骨破壊が高度で、組織像では骨梁がほとんど残存していない。これらを反映して、骨形態計測では腫瘍部における骨吸収面が HARA 細胞骨転移で著明に増加している。

発され²¹⁾、骨転移を対象とした臨床試験が米国で進行中ではあるが、国内では高カルシウム血症を対象とした臨床試験が行われ、有効性が確認できなかった。また、Bendre ら⁵⁾は乳がん細胞の高骨破壊性転移株 (MDA-MET) における遺伝子発現パターンを親株 (MDA-MB-231) との間で比較し、MDA-MET の骨破壊 (骨吸収) を促進する可溶性因子は PTHrP ではなく IL-8 であると報告している。破骨細胞活性化にかかわる可溶性因子について、以前は PTHrP がその中心であったといった報告が主流であったが、最近の報告では IL-8, PGE 2, LIF 等、様々な因子の関与が明らかにされ、必ずしも PTHrP だけではないとする考え方に変わりつつある。とりわけ IL-8 は、RANKL を介さない機序での破骨細胞活性化作用を有するのみならず、血管新生促進作用をも有しており、骨転移成立において中心的な役割を担っている可能性がある。よって、骨転移の治療戦略としてがん細胞で産生される破骨細胞活性化因子あるいは骨芽細胞抑制因子を

分子標的とすることは間違っていないが、最近の報告からはこれらにかかわる因子が単一ではないため、実際の骨転移治療を考慮した場合には無理があるように思われる。

一方、RANKL は破骨細胞の分化・活性化にかかわる key molecule であり、この RANKL を分子標的とした治療戦略は骨転移の治療法として理に通っている。実際、RANKL のデコイレセプターである OPG が *in vivo* 骨転移モデルでみられる骨転移を抑制し、Amgen 社は当初、OPG を骨転移治療薬と位置付け、開発を進めていた²²⁾。ところが、OPG に抗アポトーシス作用があることが判明したため²³⁾、OPG の骨転移治療薬としての開発を断念し、代役として RANKL に対するヒト型抗体製剤 (Denosumab, AMG 162) が開発され、欧米における臨床試験において骨転移抑制効果が確認されている²⁴⁾。現在、本邦においても乳がん骨転移を対象に“Global Study”としての第III相臨床試験がまさに開始されようとしている。

RANKL の破骨細胞系調節機構についてはすでに衆知のとおりであるが、これ以外の作用については情報が少なく、不明な点が多い。Armstrong ら²⁵⁾は、乳がん (MDA-231) および前立腺がん細胞 (PC 3) に RANK 発現を認め、RANKL 処理にて骨転移成立に関連する遺伝子群が up-regulate されるという興味ある知見を報告している。また Jones ら²⁶⁾は、がん細胞の骨指向性のメカニズムとしてがん細胞に発現する RANK と骨微小環境に豊富に存在する RANKL との相互作用が関与しているとの興味ある成績を報告している。これらの事実は、抗 RANKL 抗体が破骨細胞の分化・活性化を抑えるのみならず、骨転移成立に促進的に作用する様々な因子の発現を抑制、さらにはがん細胞の骨へのホーミングをも抑制する可能性があり、骨転移治療薬あるいは骨転移予防薬として効果が期待されるところである。

骨転移の治療戦略として、これまでは骨転移成立過程における“②破骨細胞の分化・活性化”にスポットをあて話を進めてきたが、“①骨髄腔への生着”ならびに“③骨への浸潤・増殖”についても、これらを標的とした治療薬の開発が進められている。これらについては、骨転移に特異的な治療薬として開発されたわけではないので、既に多くの総説があり、そちらを参照していただきたい。ただ血管新生因子である VEGF は破骨細胞による骨吸収を促進する作用を有しており^{27,28)}、血管新生阻害剤による *in vivo* モデルにおける骨転移抑制も報告されている^{29,30)}。また MMP についても、骨破壊後のマトリックス分解に MMP が関与しており³¹⁾、MMP 阻害剤が骨転移の進展を抑制する可能性が示唆されている。VEGF

基本構造	ピロリン酸		R	ビスホスホネート	
	OH	OH		OH	OH
	O=P(OH)-O-P(OH)(OH)=O			O=P(OH)(R ₁)-O-P(OH)(R ₂)=O	
世代	R ₁	R ₂	名称	効力比	投与法
第1世代	-CH ₃	-OH	エチドロネート	1	経口
	-Cl	-Cl	クロドロネート	10	
第2世代	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	パミドロネート (アレディア)	100	経口, 静注
	-(CH ₂) ₂ NH ₂	-OH	アレンドロネート (テイロック, ボナロン)	1,000	
第3世代	-NH-	-H	インカドロネート (ビスフォナール)	1,000	経口
	-CH ₂ -	-OH	リセドロネート (ベネット)	10,000	
	-CH ₂ -	-OH	ゾレドロネート (ゾメタ)	100,000<	

図7 本邦で使用されているビスホスホネート製剤の一覧

や MMP に対する分子標的薬剤は臨床試験も進んでおり、特に VEGF については欧米において VEGF に対するヒト型抗体製剤が“Avastin”として大腸がんに対する保険適応が認可されており、すでに臨床の現場で使用されている。これら薬剤は骨転移治療薬としてもその効果が期待されるため、骨転移を対象とした大規模臨床試験が待たれるところである。また、前述の抗 RANKL 抗体は骨へのホーミングを阻害する可能性があり、“骨転移の予防”という点からも興味もたれる。

III. 臨床への展開

ビスホスホネート製剤は、本邦において 1994 年に悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を対象として保険適応となったが、実際は骨転移治療薬として使用される場合が多く、その治療効果についてはすでに広く諸家の衆知するところとなっている。現在、臨床の現場で使用されているビスホスホネート製剤の一覧を図7に示す。このうち骨転移治療薬としては、アレディアが 2004 年 11 月に乳がん骨転移を対象として本邦で初めて保険適応が認められたのに続いて、2006 年 4 月にゾメタ(ゾレドロロン酸)がすべての固型がん骨転移を対象として保険適応が認可された。ゾメタはビスホスホネート製剤として最も新しいもので、既存のものに比較して力価が高いため、投与時間が 15 分と従来のビスホスホネート製剤に比べて大幅に短縮され、外来化学療法での使用を考慮した場合に大きなメリットとなっている。

ビスホスホネート、特に第2世代以降のビスホスホネートの作用機構についての最近の知見を図8にまとめた。当初はビスホスホネートの破骨細胞抑制作用に着目して、骨転移治療薬としての開発がなされたわけであるが、ここきてビスホスホネートの多彩な作用が明らかとなってきており、新たな展開がみられる。ビスホス

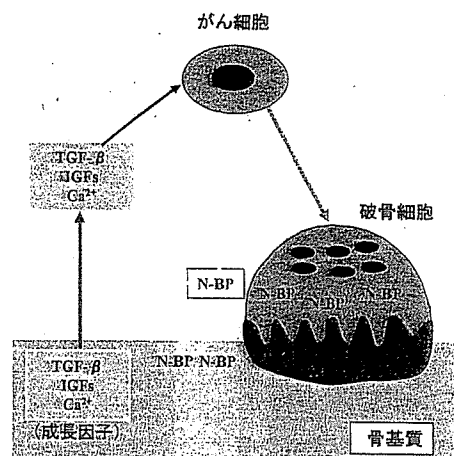


図8 がん骨転移に対するビスホスホネート(N-BP)の作用機構

① 経静脈的に投与された N-BP はほとんどが骨に取り込まれ、残りは腎臓から速やかに排出される。

② がん骨転移によって破骨細胞による骨吸収が亢進すると、骨に取り込まれていた N-BP が骨髓腔に溶出する。

③ 破骨細胞に取り込まれた N-BP はメバロン酸代謝経路を阻害し、その結果、重要な細胞機能維持に授かる低分子 G 蛋白 (Ras, Rho, Rac, Rab 等) のプレニル化阻害により骨吸収を低下させるとともに、カスパーゼ活性を亢進させることで細胞死を誘導し、このトータルでもって破骨細胞による骨吸収が抑制される。

④ 一方、がん細胞に対する作用としては、骨吸収の抑制によって“vicious cycle”が遮断され、がん細胞の増殖が抑えられるとともに、N-BP の様々な直接作用(図9)でもってがん細胞の増殖に対して抑制的に作用する。

ホネートの破骨細胞抑制作用については、第1世代ビスホスホネート(クロドロネート、エチドロネート等)と第2世代以降のビスホスホネート(置換基に窒素原子を含む、N-BP)とで作用機序が異なっている。前者は代謝されない ATP 誘導体に変換されることでエネルギー産生を阻害し、その結果、プロトンポンプが機能不全となり骨吸収を営んでいる破骨細胞波状線直下を酸性に保つことができず、骨吸収を低下させると考えられている。一方、N-BP は破骨細胞におけるメバロン酸代謝経路の FPP synthetase を阻害、それにて細胞骨格の構築や細胞内輸送等、重要な細胞機能の維持にかかわっている低分子 G 蛋白 (Ras, Rho, Rac, Rab 等) のプレニル化阻害ならびにカスパーゼ活性の亢進をきたし、その結果、骨吸収の低下ならびにアポトーシスが誘導される(図8)。また、N-BP についてはがん細胞、血管内皮細胞あるいはマクロファージ等の細胞に対しても直接、作用し、ケモカインレセプタ CXCR 4 の発現減少、インテグリン活性化の阻害、血管新生の阻害、Rho の阻害、カスパーゼ 3 活性の亢進、MMP 活性の阻害等々が誘導され、これら作用のトータルが実験動物における N-BP の抗腫瘍効

果となって表れたものと思われる(図9)³²⁾。しかしながら、N-BPのこういった様々な作用は、ヒトへの投与量に比較して極めて高濃度のN-BPが使用されており、さらにN-BPへの暴露時間も長時間にわたるものが多く、実際の骨転移患者において抗腫瘍効果がみられるかどうかについては疑問の余地がある。ただ、投与されたN-BPはほとんどが骨に沈着するため、骨転移によって骨吸収が亢進した状態における骨微小環境においては、N-BPの濃度ならびに暴露時間もともに達成される可能性があり、骨病変に対するN-BPの効果(抗腫瘍効果)はN-BPの様々な作用を介した結果なのかもしれない。骨転移以外の病変(原発巣、軟組織転移)に対するN-BPの抗腫瘍効果はN-BPの作用として魅力的ではあるもの

の、おそらくその実験系に限ったものであり、実際の患者では起こり得ないのであろう。

それでは、このように多岐にわたるビスホスホネートの作用を骨病変以外にも“抗がん治療”としてうまく使えないものであろうか? その答えが“骨転移の分子機構”の項でも述べたように、ビスホスホネートのリポソーム化にあるような気がする。ビスホスホネートのリポソーム化では、高濃度のビスホスホネートが要求されるわけではなく、しかもリポソーム化によってマクロファージに選択的に取り込まれるため、他臓器への影響も最小限に抑えることが可能となる。この治療法はTAMを標的としており、骨病変以外の原発巣や軟組織転移にも応用可能であり、ビスホスホネートによる“抗がん治療”としての新しい局面を開いてくれるものとして期待される。

ビスホスホネートは骨転移治療薬として化学療法あるいはホルモン療法との併用が基本であり、ビスホスホネート療法が奏効した自験症例を図10に供覧する³³⁾。本症例は腰痛と皮下出血を主訴として来院した40歳、女性の胃癌骨髄癌腫症であるが、骨シンチで全身の多発性骨転移が確認され(図10a)、血液学的検査はDIC(血小板減少、D-dimer上昇)を示している。入院後、直ちに胃癌に対する化学療法(5-FU/MTX)とDICに対する治療を開始し、3クール終了時点でDICは速やかに改善を示したが、血清アルカリフォスファターゼ(ALP)とシアルル Tn 抗原(STN)が高値にとどまっておられ、骨病変に対する効果は不十分と考えられた。そこで、化学

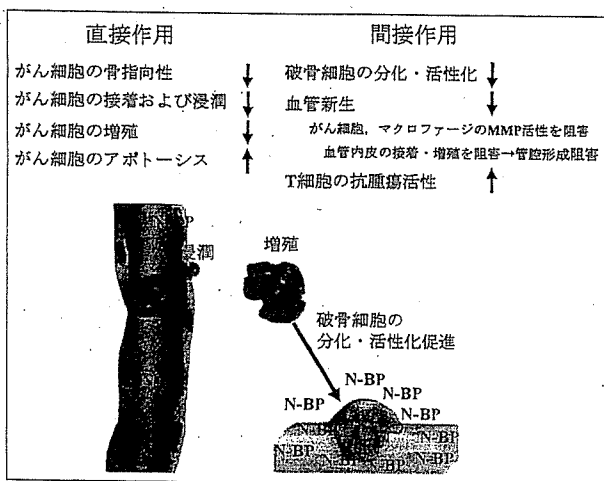


図9 ビスホスホネート(N-BP)の抗腫瘍効果(文献³²⁾より引用、改変)

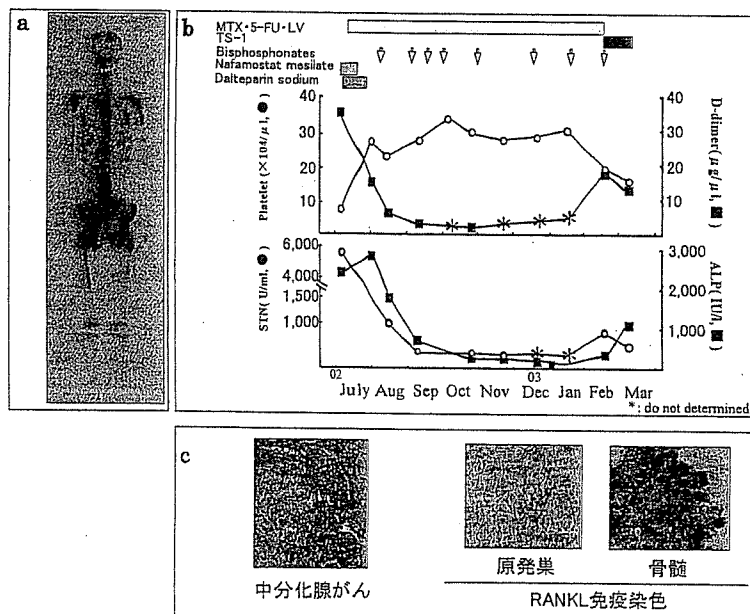


図10 胃癌に合併した骨髄癌腫症(40歳、女性)

- a: 骨シンチ
- b: 治療経過
- c: 胃癌組織像およびRANKL免疫染色

療法の4クール目よりビスホスホネートを併用したところ、ALPおよびSTNの速やかな低下がみられ、両者の併用によって骨病変に対する抗腫瘍効果が得られたと判断した(図10b)。骨髄癌腫症の予後は本来1~2か月と極めて不良であるが、本症例はビスホスホネートの併用

によってその後6か月間にわたって在宅および外来化学療法で対処でき、QOLの点で意義のあった症例と考えられた。なお、本症例では原発巣および骨髄に浸潤した胃がん細胞にRANKL発現を認めており(図10c)、本症でみられた骨破壊病変の発症機転を考える上で興味深い成績と考えられる。

骨髄癌腫症のようなケースでは、生存期間が短いためにはビスホスホネートを長期にわたって投与することは少ないと思われるが、乳がん、前立腺がんあるいは腎がんのように骨転移合併後も比較的長期生存が見込まれるケースでは、ビスホスホネート投与が長期となる場合が多い。ビスホスホネートは、ごくまれに腎機能障害がみられる他は重篤な副作用はないとされていたが、2003年に米国でN-BP長期投与患者における顎骨壊死の報告がなされ、N-BPとの因果関係が示唆された(図11)³⁴⁾。顎骨壊死は、ほとんどが骨転移の治療目的でN-BPを経静脈的に投与された症例に発生しているが、少数例ながら骨粗鬆症の治療としてN-BPの経口剤を投与された症例にも発生がみられる。Bamiasら³⁵⁾は、ビスホスホネート療法(アレディアあるいはゾメタ)を受けている252例の骨転移患者(ミエローマ111例、乳がん70例、前立腺がん46例、その他25例)において17例(6.7%)に顎骨壊死の発生を認め、その発生頻度は投与回数および投与期間に比例して高かったと報告している(表1)。具体的には投与回数が13回以降あるいは投与期間が13か月以降から顎骨壊死発生頻度の増加がみられており、

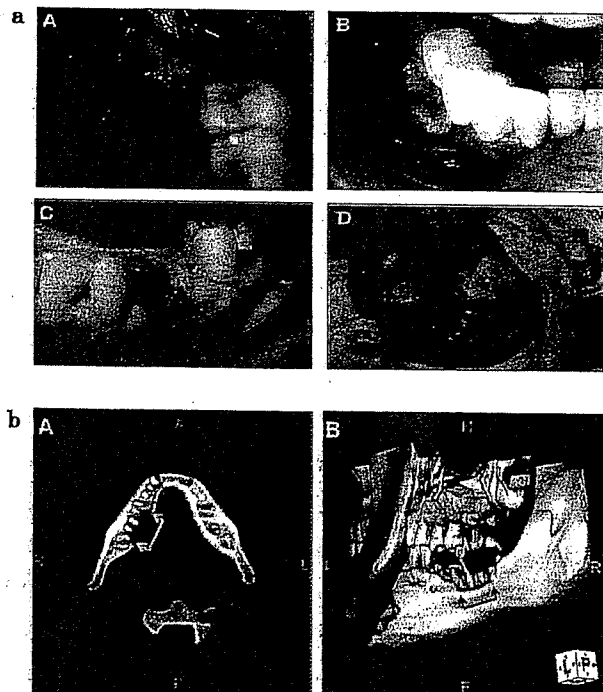


図11 N-BP療法中の骨転移患者にみられた顎骨壊死
a: 肉眼像, b: CT像
(Badros A, et al: *J Clin Oncol* 24: 945-952, 2006より引用)

表1 N-BPで治療中の骨転移患者(252例)における顎骨壊死の発生頻度

	顎骨壊死	
	あり [17例 (6.7%)]	なし [235例]
	13~68 (平均 35)	6~74 (平均 15)
投与回数 (回)	6~12	0 (0%)
	13~24	6 (7.5%)
	25~36	3 (7.9%)
	37~48	3 (17.6%)
	49~60	4 (36.4%)
	>60	1 (20%)
	11~86 (平均 39)	4~85 (平均 19)
投与期間 (月)	4~12	1 (1.5%)
	13~24	4 (4.3%)
	25~36	3 (7.7%)
	37~48	2 (7.7%)
	49~60	1 (9.1%)
	>60	6 (33.3%)
疾患別頻度	ミエローマ	11/111 (9.9%)
	乳がん	2/70 (2.9%)
	前立腺がん	3/46 (6.5%)
	その他のがん	1/25 (4.0%)

(文献³⁵⁾より引用, 改変)