

(67%)であり、最も多かった。続いて、臨床研究用の医療機器を通常診療用の機器と分離した管理が煩雑であること(5施設、28%)、施設内に研究対象としている医療機器の専門家が不足している(または、不在である)こと(4施設、22%)、医薬品と医療機器で臨床研究の方法が異なり、医薬品での臨床研究の経験が生かせないこと(4施設、22%)が挙げられた。

C-2-4. 施設内のCRCの要員数および臨床研究支援

CRCの業務範囲として、主に治験の支援を行い、研究案件によっては臨床研究の支援も行う施設は、11施設(61%)であった。治験と臨床研究の区別無く支援を行う施設は、4施設(22%)、治験のみを支援し、臨床研究は担当しない施設は、2施設(11%)であった。

CRCの要員数としては、中央値で7人であり、施設によって2~18人とばらつきが大きかった。そのうち、7施設において、医療機器担当のCRCが置かれており、中央値で2人(範囲:1~5人)であった。ほとんどの施設において、CRCが不足していると考えられていたが、約半数の施設では増員が困難な状況にあるという回答が得られた。

C-2-5. 厚生労働省医薬食品局長通知の認知度
通知の認知度は89%(16施設)と高かった。10施設から、本通知によって、未承認医療機器の臨床研究が活発になると考えているという回答があった。

C-2-6. 「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」の有用性

手引きに対して高い評価が得られた。対象としては、医師、歯科医師、CRC、事務局、倫理審査委員会委員にとくに有用であるとの意見が挙げられた。手引きの内容においては、臨床研究実施方法や臨床研究機器の管理に関する記述や、共同研究契約書等のひな型、また臨床研究全体のフローチャート等が高く評価された。

C-3. 医療機器を用いた臨床研究の研究実施計画書において記載すべき事項

C-3-1. 項目の検討

研究の概要、背景と意義、目的、研究デザイン、研究対象者、試験機器、研究計画、データマネジメントと解析、モニタリングと監査、有害事象と中止基準、倫理的事項、研究の費用負担、臨床研究計画書の承認・変更・改訂、臨床研究計画書からの逸脱、研究の終了と早期中止・中断・再開、臨床研究計画の登録、研究

成果の帰属と結果の公表、研究終了後の試料・情報の取り扱い、研究組織、文献、付録事項の各項目についての記載が必要と考察した。詳細については平成26年度分担研究報告書に記載した。

D. 考察

わが国の制度上、医療機器開発にあたっては臨床研究と治験の2つの臨床試験が制度上存在する。治験の場合には企業と大学との契約によって実施されるが、クラス分類の低い低侵襲の医療機器の改良や改善を行う場合には治験とはならず臨床研究を実施することになる。この場合においては、「未承認医療機器を用いた臨床研究実施の手引き」などを活用して臨床試験を実施することが望ましい。

また、臨床研究環境の調査研究によって、現状を把握するだけでなく、いくつかの課題が明らかになった。

臨床研究を実施する際の手順書、規定等の文書化に関連して、2つの課題が見出された。1点目は、いくつかの医療機関において、GCPに準拠した水準での手順書等が作成されていた。臨床研究の実施に際しては、GCPに準拠する必要はない。必要以上の高い水準を求めることにより、時間、資金、労力の無駄が引き起こされることが懸念された。この根底には、治験と臨床研究という2つの規制が存在することがあるが考えられた。2点目は、医療機器と医薬品とで同一の手順書等を用いている医療機関がほとんどであったことである。本調査の回答者は、医薬品又は医療機器を用いた臨床研究の方法が異なることを認識しており、医薬品を用いた臨床研究で培われたノウハウが活かされにくいことを一つの課題として挙げている。しかしながら、医療機器の評価における独特の方法等が盛り込まれていないことが示唆された。

また、医療機器を用いた臨床研究における専門家の不足も重要な課題である。医療機器の開発においては、広範な領域横断的な知識が求められる。医療機器開発を担う人材を養成することも急務である。

E. 結論

人工喉頭や人工気管などの医用材料の医療機器開発を念頭に、その薬事戦略の立案のための制度や動向、実際の環境、臨床研究実施計画書の記載事項を調査検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 川上 浩司. 「医療政策、医療技術評価、リテラシー：先制医療の視点から.」日本の未来を拓く医療. 井村裕夫編集. 診断と治療社, pp107-115, 2012.
 - 2) 川上 浩司. 創薬／創医療機器：なぜ私は海外に活路を求めるのか、なぜ私は日本に活路を見いだすのか－京都大学における開発型臨床試験と環境整備－. 慶應義塾大学シンポジウム. 臨床医薬, 28 (8) : 665-678, 2012.
 - 3) 川上 浩司. 医薬品・医療機器の開発：現状と日本の問題点. 日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL&RS), 26 (1) 107-110, 2012.
 - 4) 川上 浩司. 未承認医療機器を用いた臨床研究. 薬理と治療, 40 : S23-S24, 2012.
 - 5) 川上 浩司. 「アメリカにおける薬事規制の動向」再生医療における臨床研究と製品開発. 技術情報協会, pp311-314, 2013.
 - 6) 川上 浩司. 「薬事から見た再生医療周辺技術とバイオマテリアル」幹細胞医療の実用化技術と産業展望 (江上 美芽・水谷 学監修). シーエムシー出版, pp11-15, 2013.
 - 7) 川上 浩司. わが国の臨床研究の現状と未来. (朝倉正紀企画：循環器病学における臨床研究－いかに確実に臨床に還元するか－). 医学のあゆみ, 244 (13) : 1093-1097, 2013.
 - 8) Shota Hamada, Yukie Yamauchi, Osamu Miyake, Motoko Nakayama, Haruko Yamamoto, and Koji Kawakami. Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan. Journal of Clinical Trials, in press, 2014.
 - 9) 川上 浩司. 「製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント：核酸医薬, 遺伝子治療薬, 細胞治療薬における留意点」医薬品／医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方－審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方. 技術情報協会, pp346-348, 2014.
 - 10) 村田 京子, 川上 浩司. 分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題 (登勉企画：コンパニオン診断－診断薬開発から承認審査、臨床応用へ－). 医学のあゆみ, 248 (11) 857-860, 2014.
2. 学会発表
該当なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上浩司	医療政策, 医療技術評価, リテラシー: 先制医療の視点から.	井村裕夫	日本の未来を拓く医療	診断と治療社	日本	2012	107-115
中村達雄 萩原明於 稲田有史 金丸眞一	末梢神経の再生医療	岡野栄之, 出澤真理	再生医療叢書7 神経系	朝倉書店	東京	2013	138-153
川上浩司	アメリカにおける薬事規制の動向		再生医療における臨床研究と製品開発	技術情報協会	東京	2013	311-314
川上浩司	薬事から見た再生医療周辺技術とバイオマテリアル	江上美芽, 水谷 学 (監修)	幹細胞医療の実用化技術と産業展望	シーエムシー出版	東京	2013	11-15
川上浩司	製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント: 核酸医薬, 遺伝子治療薬, 細胞治療薬における留意点		医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方-審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方	技術情報協会	日本	2014	346-348

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tada Y, Takezawa T, Tani A, Nakamura T, Omori K	Collagen vitrigel scaffold for regenerative medicine of the trachea: experimental study and quantitative evaluation	Acta Oto-Laryngologica	132 (4)	447-452	2012
Tani A, Tada Y, Takezawa T, Imaizumi M, Nomoto Y, Nakamura T, Omori K	Regeneration of tracheal epithelium using a collagen vitrigel-sponge scaffold containing basic fibroblast growth factor	Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	121 (4)	261-268	2012
Nomoto Y, Okano W, Imaizumi M, Tani A, Nomoto M, Omori K	Bioengineered prosthesis with allogenic heterotopic fibroblasts for cricoid regeneration	Laryngoscope	122 (4)	805-809	2012
大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄	声門・声門下・気管狭窄の外来治療：喉頭気管溝形成と気道再建を中心に	日本気管食道科学会会報	63 (2)	124-129	2012
中村達雄	肺に対する再生医療応用の可能性	侵襲と免疫	21	7-21	2012
川上浩司	創薬／創医療機器：なぜ私は海外に活路を求めるのか，なぜ私は日本に活路を見いだすのか－京都大学における開発型臨床試験と環境整備－	臨床医薬	28 (8)	665-678	2012
川上浩司	医薬品・医療機器の開発：現状と日本の問題点	日本眼内レンズ屈折手術学会誌 (IOL & RS)	26 (1)	107-110	2012
川上浩司	未承認医療機器を用いた臨床研究	薬理と治療	40	S23-S24	2012
Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Wada I, Miyake M, Sugino T, Omori K	Potential for respiratory epithelium regeneration from induced pluripotent stem cells	Annals of Otology, Rhinology & Laryngology	122 (1)	25-32	2013
Imaizumi M, Nomoto Y, Sato Y, Sugino T, Miyake M, Wada I, Nakamura T, Omori K	Evaluation of the use of induced pluripotent stem cells (iPSCs) for the regeneration of tracheal cartilage	Cell Transplantation	22 (2)	341-353	2013
大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 金丸眞一, 中村達雄	<患者まで届いている再生医療>生体内組織再生誘導型の人工気管を用いた気道再建	再生医療	12 (1)	57-63	2013
Tani A, Tada Y, Takezawa T, Wada I, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Omori K	Regenerative process of tracheal epithelium using a collagen vitrigel sponge scaffold	Laryngoscope	123 (6)	1469-1473	2013
Nomoto M, Nomoto Y, Tada Y, Tani A, Otsuki K, Suzuki R, Nakamura T, Omori K	Bioengineered trachea using autologous chondrocytes for regeneration of tracheal cartilage in a rabbit model	Laryngoscope	123 (9)	2195-2201	2013
Imaizumi M, Nomoto Y, Sugino T, Otsuki K, Omori K	Implantation site-dependent differences for tracheal regeneration with induced pluripotent stem cells (iPS cells)	Acta Oto-Laryngologica	133 (4)	405-411	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura T, Kojima F, Sato T, Hamaji M, Kaneko M, Kanemaru S, Nakada A, Omori K, Shigeno K, Wakatsuki M, Endo K	Novel tracheal prosthesis using in situ Tissue Engineering	Int J Artif Organs	36 (8)	585	2013
Nakada A, Shigeno K, Sato T, Kobayashi T, Wakatsuki M, Uji M, Nakamura T	Manufacture of a weakly denatured collagen fiber scaffold with excellent biocompatibility and space maintenance ability	Biomedical Materials	8	DOI 04510	2013
Uji M, Nakada A, Nakamura T	Intravenous administration of adipose-derived stromal cells does not ameliorate bleomycin-induced lung injury in rats	Open Journal of Regenerative Medicine	2 (2)	39-45	2013
Wakatsuki M, Kaneko M, Nakada A, Shigeno K, Nakamura T	Promotion of bone repairing by use of collagen scaffold incorporating recombinant human FGF-2 in rabbit skull defect model	Int J Artif Organs	36 (8)	551	2013
Machiguchi T, Nakamura T	Cellular interactions via conditioned media induce <i>in vivo</i> nephron generation from tubular epithelial cells or mesenchymal stem cells	Biochemical and Biophysical Research Communications	435	327-333	2013
川上浩司	わが国の臨床研究の現状と未来	医学のあゆみ	244 (13)	1093-1097	2013
Ohara K, Kohno M, Horibe T, Kawakami K	Local drug delivery to a human pancreatic tumor via a newly designed multiple injectable needle	Molecular and Clinical Oncology	1	231-234	2013
川上浩司	医療イノベーションにおける創薬の出口戦略	医薬ジャーナル増刊号「新薬展望2013」	49 (s-1)	25-29	2013
Yamauchi Y, Kawashima Y, Urushihara H, Kita F, Kobayashi Y, Hinotsu S, Nakagawa M, Kawakami K	A Survey of physicians' understanding of the regulatory systems for clinical trials in Japan	General Medicine	14 (2)	92-103	2013
Takabayashi N, Urushihara H, Kawakami K	Biased safety reporting in blinded randomized clinical trials: meta-analysis of angiotensin receptor blocker trials	PLoS ONE	8 (9)	e75027	2013
Kojima F, Sato T, Takahata H, Okada M, Sugiura T, Oshiro O, Date H, Nakamura T	A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model	J Thorac Cardiovasc Surg	147 (4)	1384-9	2014
大森孝一, 多田靖宏, 野本幸男, 谷 亜希子, 仲江川雄太, 金丸眞一, 中村達雄	〈特集 再生医療技術の新展開〉 I. 現在実現化に最も近い, 外科領域における再生医療研究 3. 生体内組織再生誘導型の人工気管	Surgery Frontier	21 (1)	31-35	2014
Otsuki K, Imaizumi M, Nomoto Y, Nomoto M, Wada I, Miyake M, Omori K	Effective embryoid body formation from induced pluripotent stem cells for regeneration of respiratory epithelium	Laryngoscope	124 (1)	E8-14	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato S, Miyake M, Hazama A, Omori K	Povidone-iodine-induced cell death in cultured human epithelial Hela cells and rat oral mucosal tissue	Drug Chem Toxicol	37	268-275	2014
Kojima F, Sato T, Takahata H, Okada M, Sugiura T, Oshiro O, Date H, Nakamura T.	A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology : Feasibility study in a canine model.	J Thorac Cardiovasc Surg	147	1384-9	2014
Hamaji M, Kojima F, Koyasu S, Tsuruyama T, Komatsu T, Ikuno T, Date H, Nakamura T.	Development of a composite and vascularized tracheal scaffold in the omentum for in situ tissue engineering : a canine model.	Interact Cardiovasc Thorac Surg	19	357-62	2014
Mizuta M, Hirano S, Ohno S, Kanemaru S, Nakamura T, Ito J.	Restoration of scarred vocal folds using 5 amino acid-de leted type hepatocyte growth factor.	laryngoscope	124 (3)	E81-86	2014
Hamada S, Yamauchi Y, Miyake O, Nakayama M, Yamamoto H, Kawakami K	Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan	Journal of Clinical Trials	4 (1)	DOI 1000153	2014
村田京子, 川上浩司	分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題（登勉企画：コンパニオン診断－診断薬開発から承認審査，臨床応用へ－）	医学のあゆみ	248 (11)	857-860	2014
Yoshie S, Ikeda M, Imaizumi M, Otsuki K, Nomoto M, Wada I, Omori K	Visualization of mouse induced pluripotent stem cells for evaluation of tracheal regeneration.	Acta Oto-Laryngologica	135	掲載予定	2015
仲江川雄太, 多田靖宏, 大森孝一	医療機器としての人工気管：実用化への課題	日本気管食道科学会会報	66	掲載予定	2015

報 道

大槻好史, 大森孝一	<放送>ノーベル賞受賞で大注目の“iPS細胞”県内でも有効活用研究	福島テレビ「スーパーニュース」出演；2012.12.11（放送日）
------------	-----------------------------------	-----------------------------------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

7. 医療政策, 医療技術評価, リテラシー —先制医療の視点から—

[京都大学大学院医学研究科薬剤疫学] 川上浩司

1 わが国の医療制度と資源配分

日本人の健康の特徴として、生活習慣や生活様式のほうが医療そのものよりも高い平均寿命に寄与している部分が多いかもしれない。日本人の生活様式はアメリカなどとは異なり、電車や地下鉄などの交通機関が発達し、また食生活の面ではあまり脂肪分の多い食事ばかりを摂取しない。しかしながら、最近では、日本人の食生活の欧米化などにより、いわゆる生活習慣病の出現をもたらしように変化している。

わが国の医療を支えてきた制度は、いうまでもなく国民皆保険制度である。この制度は、公衆衛生の向上、感染症対策が健康や医療の主たる目標であった時代、わが国の経済成長と就労人口の増大とともに日本社会を支えてきた素晴らしい制度であった。しかしながら、現在、疾病構造が変化し、感染症対策よりも、長寿になるにつれて個人の中の敵として自己の細胞が悪化する癌や、自己の神経細胞が変性していくアルツハイマー病のような神経変性疾患、そして前述の生活習慣病のほうが医療上の課題となっている。経済的にも、疾病に対する介護負担とともに医療財政の大きな部分を占めるようになったのである。財政難を乗り切り、本当に日本という国家が持続していくためには、このような疾病構造の変化がもたらす社会の変化をよく理解した上で、医療制度を抜本的かつ適切に見直し、改革する必要がある。

a. 国民皆「保険」という制度

まず、私は、国民皆「保険」という言葉に疑問を投げかける。保険というのは保険料を加入者から徴収して(分母)、使用される費用(分子)に充当するということになり、費用が発生するイベントにかかるリスク比に応じて保険料が設定されるというものである。生命保険も自動車保険もそのような仕組みになっている。保険をビジネスとして儲けを出すなら分子/分母 < 1 、儲けを出さないもの(自賠責保険など)は分子/分母 $= 1$ と設定することになる。わが国の公的医療保険は、分母は加入者の個人個人が支払う保険料の総和で、その多くは健康な者であり、分子は病気となった者に対して使われる医療費の総和である。

現在、わが国の公的医療保険におけるこの分母と分子の関係は、リスク比の計算をする以前に、分子/分母 > 1 を大きく超えており、その分、分母に税金を大きく充当していることになってしまっている。つまり、分子の部分を支えるべき分母の保険料徴収分に、さらに大きく税金を投入ということを毎年行っているわけである。以前はわが国の公的医療保険は社会保障の体裁を成してうまくいっており、保険の年次収支も、分子/分母 < 1 となっていたのが、今はそれどころではないのである。つまり、今や国民皆「保険」という制度名は実態にそぐうものではなく、制度の在り方自体が問われていると考えている。

さて、この分母と分子の関係を考えてみる

と、わが国の医療制度を維持していくためには、①分母の部分を大きくするためにどこから費用を持ってくるのかを考えること、②分子を小さくするために、無駄をなくして医療費の使用方法を適正化することの二点に集約されるのではないだろうか。

b. 分母を大きくするために

分母の部分として、現在は医療保険料も実質は税のように支払いが義務付けられているので、いわば目的税としての徴収がなされていることになる。分母の部分をこのままの方式で増やすということは、増税することと同義になり、国民に負担を強いることに他ならない。前述のように、わが国の公的医療保険制度は医療を皆で支え合っている仕組みとなっているからである。

そこで、分母には他の財政資源が導入されることが必要となる。すなわち、通常の公的に提供される医療以外に、求める者が付加的に加入するような会員制医療、あるいは保険の仕組みである。会員制の医療はすでに高品質な健康診断などの民間産業も存在し、認知を得ている。また、がん保険などに代表される民間保険制度も存在している。

しかし、これらは、原則として経済の仕組みとして存在はしているものの、提供される医療そのものは既存の公的医療の枠組みによって行われるものがほとんどであり、それ以外の一部が自由診療によるものとなっている。技術の進歩や先端医療をより実践的に強化するためには、提供される医療が公的な枠では提供できないような特殊なもの、高額なものである場合に、その医療行為や薬剤を、民間保険会社と提供者とが契約をすることも考えられる。高価な薬剤を開発したい製薬企業や、これまで自由診療の枠でやってきた医療行為で、ニーズのあるものについては、医療機関が民間保険会社と提携をして提供することになる。これによって、エビデンス(科学的な根拠)があり安全性や有効性が証明されていても、費用対効果に乏しく、

高額ゆえに公的医療では提供できないようなイノベーションの受け皿ができることになる。エビデンスと費用対効果についての考え方については後述する。

c. 分子を小さくするために

分子をいかに小さくするか。簡単には、医療費を削減するという主旨の各種方策をとることになる。たとえば、医療費のコスト意識を国民にもたせるというリテラシー向上のために、保険者の窓口3割負担支払ではなく全額支払いとし、後から7割戻るというフランスのような仕組みを導入するか検討することが考えられる。また総務省の共通番号導入によるデータベース整備から、患者IDと連結し、ドクターショッピングなどの無駄なフリーアクセスを制限する仕組み作りもあげられる。そして、画像データを含むデータベースを構築し、疾患特異的に開発したアルゴリズムを用いてハイリスクの者を同定し保健指導介入を行うことなどが考えられる。

それに加えて、重要となっているのが、医療行為や医薬品の価格に対して費用対効果の概念を導入し実践することである。このような医療技術評価は、世界的に医療政策の考え方の中で大変重要となっている。

2 先制医療の実践と薬剤事例

上述の医療費の分子の部分で資源配分を見直すという考え方においては、できるだけ病気にならないようにする予防が最善の方法であることはいうまでもない。従来の予防医療はすべての人を対象とし、主として経験的な事実を基礎として展開してきた。しかし近年の基礎研究の進歩によって病気の発生機構の解明が進み、新しい知見が蓄積されつつある。昨今、予防医学(preventive medicine)は、大きく分けて予測医学(predictive medicine)と先制医療(preemptive medicine)とに大別されるようである。従来の予防医学の概念と異なり、先制医療は精密科学

に基づく精密医学(precise medicine)である。すなわち、遺伝素因の解明が進みつつあり、近い将来高い確率で発症を予測することが可能となると期待される。また胎生期、新生児期などの環境因子によるプログラミングが、成人期の疾患と関係することも明らかになりつつある。さらに発症以前の、まったく症状のない無症候期に疾患の発症をある程度予測するバイオマーカーの研究も進んでいる。これらの知見を基礎として、バイオマーカーから高い確率で発症を予測する予測医学に基づいて、発症前に介入して発症を防止するか遅らせるという概念が先制医療となる。

先制医療の方向性を占う例として、武田薬品工業が2009年10月に効能追加で承認を取得したボグリボース(ベイスン[®])がある。ボグリボースは、糖尿病の食後過血糖の改善を適応とした α -グルコシダーゼ阻害薬であるが、耐糖能異常(impaired glucose tolerance : IGT)を対象とした実薬1群897例(計1,780例)の国内第III相臨床試験の結果、2型糖尿病への累積移行率を減少させ(主要評価項目)、また、IGTから正常型への累積移行率も有意に上昇させた(副次評価項目)¹⁾。この結果、ボグリボースは食事療法および運動療法を3~6か月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症など)のいずれかを基礎疾患として有する患者を対象とする場合に限り、保険適用は認められた。この条件には基礎疾患が付帯されているため、厳密な意味で先制医療として使用される医薬品とはいえないかもしれないが、臨床症状がない場合にさらさらに疾病への移行を緩和することが可能なのであれば、経済効果、社会的波及効果も甚大なものとなる。この例は、医薬品の新しい道を示したものと考えられるのではないだろうか。

3 医療技術評価の潮流

人類の科学技術は日々進歩している。科学技

術研究の成果としての発見を、そのまま打ち捨てておらずに人類、患者に届けることは倫理的観点からも非常に重要である。しかしながら、その社会受容のためには、現時点では社会保障制度すなわち保険医療制度に新しい技術や新薬が受け入れられる必要がある。ところが、抗体医薬や手術ロボットなど、技術の進歩が高額な医療として適応されるようになると、医療費負担が増大し、仕組みとしての保険制度には限界が生じる。特に、特定の分子標的の発現が疾病臓器に存在する場合にのみ効果のある分子標的医薬品は、当然のことながら、分子標的の発現が疾病臓器に存在しない場合には効果を示さない。ところが、患者は病気を診断されるまで皆同じように保険料を支払い続けている。同じように助け合いの精神を発揮して負担をしてきたのに、いざ病気にかかると使用可能な医薬品とそうでない医薬品があるというのは不公平ではないだろうか。換言すると、このような医薬品は、オーダーメイド医療の中核をなすと考えられているが、オーダーメイド医療には公的な皆保険制度にはビルトインされにくいという落とし穴がある。すなわち、医療費の増大は、科学技術の発展上避けられない問題であり、諸外国でも同様の課題を抱えているのである。

異なる側面から考えてみよう。1960年代に入り、避妊ピルが創出された。避妊ピルについては、女性の社会進出を可能にするなど社会に対するプラスの側面があった。その一方で、医療費に対する負担も生じるようになった。そのため、医療制度設計者にとっては、薬そのもののイノベーションを評価する、言い換えれば本当にそういったものが必要なのかについて評価することが求められるようになった。避妊ピルにより女性の社会進出が活発になり、より長く就労することが可能になり、ひいては社会全体の便益は向上した。しかしながら、一方で、家族や子どもの生活の質がどのように変化するかといった経済的・社会的な予測もあわせて評価要素とする必要があるとの考えが広まった。

1970年代には、アメリカでは世界の他の

国々に比べて新技術を好む傾向にあるという国民気質も影響して、ヘルスケア分野において新たな技術に基づくイノベーションが起こった。しかし一方で、その社会的コストが懸念されるようになってきた。新技術により現状の健康、医療上の課題が解決できることが前提にあるものの、医療制度設計者はコスト増になる可能性を理解しつつ、必要性の高い技術であれば、妥当性のある意思決定をするためのリスクとベネフィットを考慮した評価を求めるようになったのである。避妊や臓器移植といった領域においては、避妊ピルによる出生のコントロールや、臓器移植により患者が長生きした場合の社会経済効果は膨大なため、特に政府主導での評価が実施された。また、政治家や医療、医薬品、保険領域の行政官のみならず、臨床医、患者、民間における医療保険負担者も新しい技術を評価するに値する確かな情報を求めるようになった。

以上のように、イノベーションの評価、特に保険制度を鑑みた場合の社会受容について、ヘルステクノロジーアセスメント(Health Technology Assessment: HTA)の観点が注目されている。科学技術の社会受容は重要であるが、その適正な価格設定、適正使用のためには、その費用対効果を提示することが望まれるようになっている。以降、特に昨今大規模な投資が行われているアメリカにおける状況を中心に、HTAの動向について解説する。

4 HTA とは

科学技術の成果の社会受容のために、特定の医療費や薬価などが適正かどうかを評価することをHTAという。HTAには、エビデンスに基づく医療(evidence based medicine: EBM)、費用便益分析(cost benefit analysis: CBA)、比較効果分析(comparative effective research: CER)のプロセスすべてが包含される。通常、医療の質を評価して実行するEBMを実施するなかで、次にその費用対効果を評価するCERを実践していくという順序がとられる(図1)。いず

れもその研究手法は、疫学、生物統計学、行動科学といったソリッドな科学にもとづいている。1990年代後半から、欧州、アメリカ、アジア諸国において、各国政府にHTAを実践する独立機関が設立された。昨今、アメリカにおいては、HTA機関である健康研究評価庁(Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ)のみならず、医薬品等の許認可によってレギュラトリーサイエンスを実践する食品医薬品庁(Food and Drug Administration: FDA)もCERの重要性を訴えるようになってきている。一方、わが国においては、まだHTAの組織的研究は萌芽的であり、政府機関もいまだ存在していない。

a. EBM と CER

さて、HTAにおいては、EBMのためのエビデンスを構築するには、ある治療法等を導入として使用した質の高い臨床データを収集し、システマティックレビューを実施、そして各種データのメタ解析を行う。そこで、当該治療法がどの患者のどのような状況で有用なのかを評価し、そこで得られた仮説をもとに当該治療法を導入法とする新規の臨床研究計画を策定し、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を実施する。それらの集積によりエビデンスレベルの高い結論が得られるわけである。さらに、エビデンスに基づいた医療が実践されたのちに、たとえば、二つの異なる治療法が存在し安全性・有効性の等しい場合、どちらがある疾患の治療に対して費用対効果がよいのかを評価するために、臨床状態を系統樹として設定するマルコフ推移モデル作成し、その後に推移確率を代入するモンテカルロシミュレーションといった疫学、生物統計学的手法を用いて、CERが実施される。

抗悪性腫瘍薬治療などにおいては、患者の生存期間にQOLの観点も合わせた質調整生存年(quality adjusted life year: QALY)や、従来療法よりも1QALY多く得るために必要な追加費用(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)と

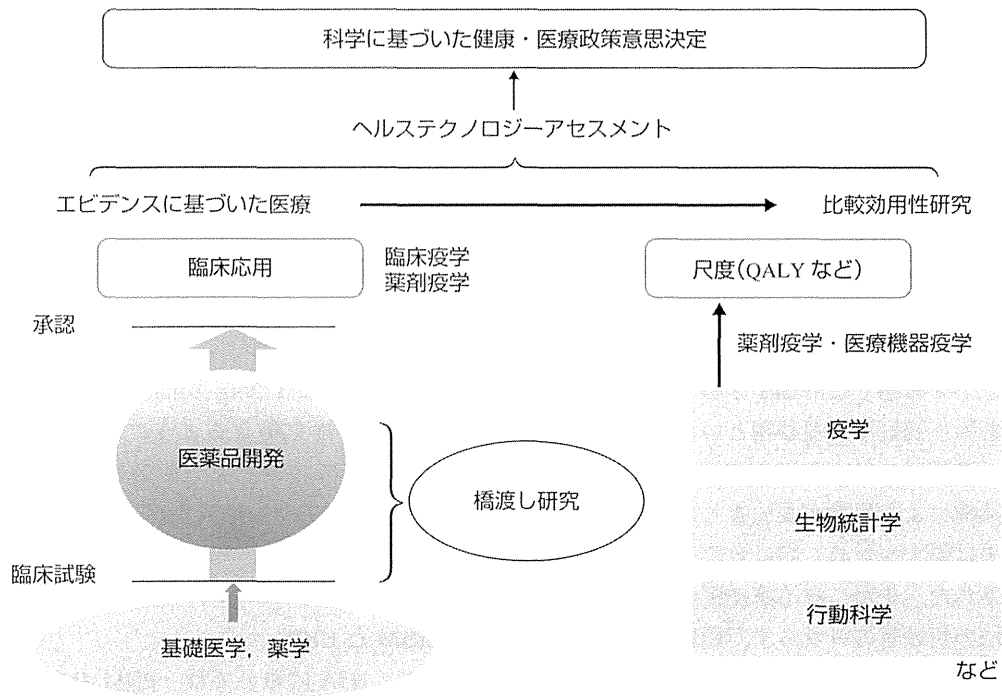


図1 ヘルステクノロジーアセスメントの概念図

ヘルステクノロジーアセスメントには、エビデンスに基づいた医療と比較効用性研究が内包される。

いった指標を用いることもある。いずれもリスクとベネフィットのトレードオフを焦点に当てている。

b. 海外における HTA の実例

アメリカのオバマ政権の医療改革においては、CERをHTAの中心に捉えている。たとえば、大腸癌などに適応のある抗悪性腫瘍薬のアービタックス[®]は、年間7万から9万ドルと多額の薬剤費が掛かる。アービタックス[®]による薬剤治療によって数か月の延命効果が見込めるが、CERにおいてはコストに対するベネフィットが大きくないと理解されている。しかしながら、公的皆保険ではないアメリカにおいては、選択の幅も尊重されている。患者、患者家族としては、CERによる科学的判断と同様の判断をするかという必ずしもそうではないという側面もある。アメリカにおけるHTAは、ヘルスケア関連技術の構造的な分析や政治的意思決定に資するものである。評価対象とし

ては医薬品や医療機器のみならず、診断法、治療法、医療システムをも含んでいる。新しいテクノロジーが出てきた時に、今までの既存技術や他の手法と新規方法との違いを評価するが、その評価方法はその有効性、適切性、影響度の評価となり、その評価時期は製品の上市前と上市直後が典型的である。評価者は政府の規制当局から独立した第三者の政府機関あるいは他の機関となる。HTA(狭義にはCER)の評価者によるリスクとベネフィットの評価結果は、関連する政策決定者に提供され、そのうえで意思決定がなされる。すなわち、アメリカにおけるHTAの結果は、政府機関であるFDAによる規制、制度設計に使用され、また公的な医療保険負担(メディケアやメディケイド)や償還金の適用範囲にどの技術まで含めるべきかを判断するCenters for Medicaid and Medicare Services(CMS)にも利用される。さらには民間の医療保険会社、患者個人個人に最適な医療を提供するための診断法、治療法、手順を選択するために、医

師や学会、病院も利用する。特に癌患者の診療についての HTA 関連の情報提供は、各種の国際的なネットワークがインターネット等を介して実施している。これはアメリカ単独の事情というよりも世界的な潮流といえよう。

HTA は疫学領域の研究としてアカデミアでも実施されるが、上述のように、社会保障政策のなかでも昨今は世界的に重要な位置をしめるようになっている。英国では National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) という行政機関が 1999 年に設置され、臨床有効性研究や CER を実施している。1999 年には抗インフルエンザ薬である RELENZA[®] の評価、2007 年には吸入インスリンである EXubera、2009 年には抗癌分子標的医薬、抗体医薬の Avastin[®] などについて、保険医療に推奨しないなどの勧告を行っている。ドイツでも保健医療サービスの質と効率性を評価する機関として、Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) が 2004 年に設立され、同年、スタチン系抗高脂血症医薬品の評価を発表している。また、公的な皆保険制度をもたないアメリカにおいても、1999 年のクリントン政権時に設置された AHRQ が、オバマ政権下で強化された。民間の医療保険会社(HMO)も独自で行ってきたこのような評価を、政府としても実施していこうというわけである。以下に AHRQ の取り組みについて紹介する。

5 アメリカ AHRQ の取り組み

政府機関としての HTA 実施のために、AHRQ は 4 つのプログラムを提供・実施している。

- (i) Centers for Education and Research on Therapeutics (CERT)：医薬品や医療機器の利用により発生するリスク、ベネフィット、経済性等を比較する。
- (ii) Developing Evidence to Inform Decisions about effectiveness (DECIDE)：コスト評価は実施しないが、医療用品の使用における適正性に特化して評価を実施している。

(iii) Evidence-Based Practice Centers (EPCs)：アメリカ内 14 施設のアカデミア (EPCs) と連携して HTA の実施を依頼している。

(iv) The Research Initiative on Clinical Economics (RICE)：英国における NICE と同様の役割を有し、医療介入による費用対効果、ベネフィットについての研究を実施している。

AHRQ と各関連組織との関係は、上述のプログラムを通じて構築されている。たとえば、製薬企業であれば、AHRQ が EPCs として連携している大学等研究機関に評価を依頼することができる。政府機関、特に CMS は、CMS 向けに特化したサービスを提供している委託する部署に評価を依頼する。AHRQ に対して CMS から技術評価やシステムティックレビュー、データ分析 (coverage of evidence development : CED) が依頼される際、AHRQ は CMS の意思決定を支援するが、AHRQ 自身はあくまでも透明性を保って評価研究を独立して評価を実施している。なお、HMO は独自の評価結果と AHRQ の評価結果の両方を考慮して保険適用範囲を決定している。現時点では HMO による評価は CMS と類似しているが、オバマ政権下における医療改革が実現した場合には、HMO の保険適用範囲も変わってくるだろう。患者、あるいは国民にとっては、当該 HMO が高価な医療技術の保険適用を行うか、あるいは保険適用外のコストがどの位かかるかという点も、医療保険を選ぶ際の意思決定にかかわってくるであろう。

a. AHRQ の活動

1) 学会との連携

AHRQ の研究は、特に上述の (iii) などではアカデミックベースであり、大学と連携して研究を行っている。また、臨床医の学術団体、学会、患者団体とも協力関係がある。また、14 の大学機関には、HTA における疫学研究に研究費を配分し、評価を実施させている。また、大学側から新規研究の提案申請がある場合には、審査を経て AHRQ から申請研究に対し研

究費支援をする場合もある。AHRQは、国際薬剤疫学学会(International Society for Pharmacoeconomics)に参加し、英国NICEとも3年にわたる共同研究(coverage evidence for development)を実施、またアジアにおいては韓国のソウルにおいて行われている国際会議に参加、オーストラリアとの共同研究、Guideline International Networkなどの作成が現在進行している。WHOとは臨床試験データのデータベース作成も行っている。わが国との公式な関係は、政府レベル、学術レベルともにまだ構築されていないようである。

2) システムティックレビューとレジストリ

AHRQの実施するCERにおいては、各種論文を用いたシステムティックレビューの手法や評価法を開発しており、昨今は確立されたものとなりつつある。AHRQはコクラン共同計画にも積極的に参加しており、公表前の文献や英語以外の文献の評価や比較をしたり、患者個人のデータを分析したりすることもある。AHRQのシステムティックレビューの結果はウェブサイトにも公表されている。また、最近ではウェブサイトでの公表にあわせてアメリカ内科学会雑誌(JAMA)などの学術誌にも論文発表をしている。特定の領域に対して、科学的に信頼できるエビデンスがあるかどうかの調査を行い、システムティックレビューによってエビデンスレベルの脆弱な領域の研究課題決定や、またエビデンスレベルを強化するための研究を行っている。

システムティックレビューに際しては、基本的には査読学術論文を検討対象としているが、場合によっては民間保険会社やメディケアプログラム、電子カルテから収集したデータを用いて、エビデンスレベルを向上する試みも行っている。このような場合には、有効性の結果を検証するための臨床試験データによる公表論文以外の臨床結果も使用して評価をすることができる。しかしながら、アメリカにおいてもランダム化されたデータが不十分のため十分な基盤情報が足りないということが明らかになってきた。このため、最近政府がCERのためにイン

フラを設立し、後ろ向きのみならず前向きの疫学研究のための新しいデータベースを構築、レジストリを強化しようという投資が始まったのである。2011年までには前向きの疫学研究のための新しいデータベースインフラが構築され、CERのためのデータ整備が支援される予定である。各疾病領域や手法の確立に向けて、AHRQとNIHが共同してCERのための重要な実例選定などの討議を行っているようである。

6 AHRQにおけるCERの実践と今後

昨今の景気後退の波を受けて、アメリカ政府においては約11億ドルがCER関連のアクティビティに予算配分された。そのうちAHRQには約5億ドルが分配された。そのうち、多くの予算は上述のようなCER研究を継続するためのインフラ設立、すなわちデータベースの整備、レジストリなどに使用された。データベース整備関連では、AHRQは2007年に“Registries for Evaluation Patient Outcomes-A User's Guide”を発行した。ここではデータベースの設置の条件やレジストリの在り方、研究使用について網羅的に解説がなされている。韓国語や中国語には翻訳が出されているようである。AHRQ自身もこのようなデータベースのインフラを利用して10の大規模臨床研究や、6つのネットワーク研究(前向き研究、既存データの分析研究など)を実施している。さらに、トランスレーショナルリサーチの領域においてもエビデンスに基づいた臨床データの最適な運用に関する研究に研究費配分を実施しているようである。若手教育についても、数か所のアカデミアにおける学生やポストドク(Post-Doctoral Fellow)がCERを実施するためにデータベースを運用し、またこのような領域の研究を行う若手研究者向けのアワード(表彰)にも支援している。

a. CERが重要な点

CERが重要な点は、患者や政策立案者が抱える課題を明確にできることである。また、研

究者や政策立案者、医療関係者が集まり、重要な CER 研究の結果やトピックを共有することにも AHRQ は積極的である。このような会議体を経て、今後どのような研究領域を重視して、どれくらいの規模の研究資金を投入すべきかなどを決めていく。AHRQ においては、CER のプロジェクトは現在 200 件ほどが実施されている。CER の各プロジェクトの対象医薬品などの選定に際しては、まず主としてメディケアのデータを分析し、高コストなものや医療上のインパクトが大きいものを選択している。2007 年位に CMS が医療技術評価をすべき優先順位を決めた際には、数回にわたる公開会議を実施し、コストや患者数、治療可能性といった観点から慎重に領域を決定した。

HTA はヘルスケアの効果や提供体制そのものを改良し続けるために設計されているが、まだまだ運用面では問題を孕んでいる。たとえば、アメリカ内外、あるいは公的機関と民間機関との間においても、まだ評価方法の標準化や当事者間の同意、透明性が図られていない。今後のオバマ政権の医療改革は、AHRQ などにおける CER の結果をより有効に活用し、どれだけ国内の医療提供網を改良できるかにかかっていると思われる。将来を見越して、大手製薬企業や HMO は、HTA、CER などの評価と、それによる意思決定分析を実施していくことを早期に表明している。

7 感染症ワクチンの費用対効果研究

古典的に用いられてきた感染症ワクチンについて、New England Journal of Medicine の 2011 年 11 月 10 日号では、アメリカのワクチン政策において、安全性、有効性、疾病の特徴等のように重視されるようになった費用対効果について紹介している。医療の費用対効果は、世界の医療政策のなかで近年ますます重要視されており、特に英国や豪州では医療制度とは切っても切り離せないものとなっている。

アメリカにおいては、免疫治療アドバイザー

リー委員会 (ACIP) がワクチンの実施計画や備蓄、費用対効果、保険プログラムへの組み入れの公式諮問機関であるが、ACIP もアメリカ現政権の低額医療法案 (Parent Protection and Affordable Care Act (PPACA) 111th Congress Public Law 114 March 23, 2010) からの圧力を受けるようになった。現在、アメリカにおいて個人が生涯に受けるワクチンの社会的費用は男性が 1,450 ドル、女性が 1,800 ドルとなっているが、元来、ワクチンは非常に費用対効果の高いものである。しかし、2009 年に承認された子宮頸癌予防のためのヒトパピローマウイルス (*human papillomavirus*: HPV) ワクチン (1 回 82 ドル) について、ACIP は、当初は男性についての HPV ワクチンの投与は費用対効果の観点から推奨せず、女性についても年齢制限を提案した。しかし、最近では肛門癌の予防における同性愛者への投与のみならず、男性へのワクチン投与の費用対効果もあることがわかってきた。感染性髄膜炎ワクチン (1 回 109 ドル) の費用対効果については、疾患頻度の低さやワクチンが比較的高価であることを理由に限定的使用が推奨された。費用対効果の算出方法については、一つ一つのワクチンの費用対効果があるとしても様々なワクチン投与全体としてはどうなのか、また、年代層別の解析、供給量、他の感染症との相互作用など今後解決すべき課題もある。アメリカ政府の求める 10 年以内の 3,000 億ドル以上の医療費削減を実現するためには、医療分野における投資とその効果を見極める必要がある。いま最優先で推進されている CER は医療やワクチン政策決定の鍵となっている。

わが国においては、厚生労働省から発表されたワクチン産業ビジョン以降、ここ 2 年でワクチンの臨床試験および非臨床試験実施のガイドラインが発出されているが、いまだ費用対効果についての議論は少ない。現在、世界の医療に HTA の波が襲っており、EBM から CER に重要性がシフトしている感もある。ワクチンや創薬はひいては社会福祉の実現につながるものであり、費用対効果の理解こそが研究者にも必要

となろう。

おわりに

先制医療の実現のためには、先進国の人口の高齢化や国際的な人口の爆発的増加などによる医療政策の変化、わが国においては現在そして未来の医療制度をどう考えていくかを踏まえて、費用対便益も含めた医療技術評価研究を推進していく必要がある。さらに重要なことは、

国民一人ひとりが医療には高いコストがかかっていることをよく理解し、前述の分母と分子のいずれも担っているという事実を共有することである。そのためには医療、健康における国民のリテラシーを十分に勘案していかねばならないだろう。

❖文献

- 1) Kawamori R, *et al.* : *Lancet* 373 : 1607-1614, 2009

■ 著者プロフィール ■

川上浩司(京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教授)

1997(平成9)年筑波大学医学専門学群卒。横浜市立大学にて耳鼻咽喉科研修後、アメリカ連邦政府食品医薬品庁(FDA)生物製剤評価研究センター(CBER)にて細胞遺伝子治療部 臨床試験(IND)審査官、研究官を歴任し、米国内で大学、研究施設、企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療、癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座 客員助教授を経て、2006(平成18)年より京都大学教授。2010(平成22)年より京都大学理事補(研究担当)、2011(平成23)年より京都大学学際融合教育研究推進センター・政策のための科学ユニット長。

専門は、医薬品や医療機器の開発と評価や適正使用、費用対効果研究。

ワインとハードロックと世界遺産探訪とアンチエイジングが好き。

教 育 セ ミ ナ ー 2

声門, 声門下, 気管狭窄治療の進歩

声門・声門下・気管狭窄の外科治療： 喉頭気管溝形成と気道再建を中心に

大森孝一¹⁾, 多田靖宏¹⁾, 野本幸男¹⁾, 谷 亜希子¹⁾, 金丸眞一²⁾, 中村達雄³⁾

¹⁾福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座, ²⁾北野病院 耳鼻咽喉科,

³⁾京都大学再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 臓器再建応用分野

要旨 声門・声門下・気管狭窄は, 先天性, 炎症性疾患, 感染症, 外傷 (気管挿管や気管切開術後を含む), 腫瘍などで発症する。原因疾患の病態に応じて個々に対応する必要があり, 診断には内視鏡検査とCTなどの画像検査が有用である。長軸方向と水平方向に狭窄の部位と範囲を評価する。

狭窄病変の範囲が狭い例にはTチューブ留置や内腔からの瘢痕切除術が行われる。狭窄が全周性, 瘢痕が長軸方向に広範囲, 支持軟骨が欠損している例には, 喉頭気管溝形成術や気管端々吻合術の適応となり, 著者らは前者の方法を行っている。瘢痕組織の切除と内腔の拡大を目的に喉頭気管溝を形成し, ステントを留置する。2~6カ月後にステントを抜去し, 再狭窄がなければ喉頭気管溝を閉鎖する。軟骨欠損が大きければ耳介軟骨や肋軟骨などを用いて再建するが, 複数回の複数部位の手術が必要となる。著者らは, ポリプロピレンメッシュとコラーゲンスポンジを用い生体内で組織再生を誘導する再建技術を開発した。犬を用いた動物実験で最長5年の観察で安全性を確認した後に, 2002年より, 倫理委員会の承認を得て気管の再生医療を開始した。これまで10例に行い最長6年の観察期間で再狭窄はない。

キーワード：声門, 声門下, 頸部気管, 狭窄症, 喉頭気管溝

I. はじめに

声門・声門下・頸部気管狭窄症は先天性, 炎症性疾患, 感染症, 外傷 (気管挿管や気管切開術後を含む), 腫瘍などで発症する。病態に応じて個々に対応する必要があり, 原因疾患と狭窄部位の評価が重要である¹⁾。狭窄病変の程度に応じてさまざまな治療方法が報告されているが, 再狭窄をきたしやすく

完全な治癒は容易ではない。

本稿では, 声門・声門下・頸部気管狭窄症の病態と診断, 病変へのアプローチについて概説し, 治療法としては喉頭気管溝形成術と気道再建術を中心に述べる。

II. 原因疾患

1. 外傷・炎症性疾患

外傷は受傷機転により内損傷と外損傷とに分けられ, 内損傷の主なものに気管挿管チューブや気管カニューレ, 熱傷や化学的腐食剤による損傷などがある。外損傷の主なものに交通外傷, スポーツなどでの打撲, 刃物による裂傷, 銃創, 気管切開術後など

本稿は第63回日本気管食道科学会の抄録/会議録である。

別刷請求：〒960-1295 福島市光が丘1

福島県立医科大学医学部 耳鼻咽喉科学講座
大森孝一

がある。

炎症性疾患として、結核や再発性多発性軟骨炎などがあり、結核を疑うときは胸部病変の活動性を評価し、再発性多発性軟骨炎を疑うときは耳介や外鼻の変形を確認する。多発血管炎性肉芽腫症(Wegener肉芽腫症)やアミロイドーシスなど特殊な疾患も念頭に入れておく。

2. 悪性腫瘍の喉頭・気管浸潤

声門下や頸部気管に狭窄をきたす悪性腫瘍として甲状腺癌がある。気管壁への浸潤はCT, MRIを用いても判断が難しく、腫瘍切除手術の前に局所麻酔下に気管内腔を内視鏡で観察し、腫瘍が内腔に突出しているか、壁でとどまっているかを確認した方がよい。

III. 病態と診断

声門狭窄には、喉頭横隔膜症、声門後部癒着などがあり、長期挿管や喉頭外傷後の肉芽増生や癒痕によるものが多い。

声門下狭窄には、外傷により輪状軟骨が損傷した例、高位気管切開術後や長期気管挿管後の肉芽増生や癒痕によるものが多い。再発性多発性軟骨炎により粘膜肥厚を伴う例もある。

頸部気管狭窄には、気管挿管チューブ、気管カニューレの長期装着や気管切開後の肉芽増生、癒痕によるものが多い。結核性狭窄では癒痕に気管の変形を伴っている。頸部気管から下方へ向かって胸部気管に狭窄が連続している例では、対応が非常に難しい。

診断には内視鏡検査が有用で、声門上・声門・声門下を観察し、気管切開孔があればそこから声門下や気管内腔面を観察する。視診により狭窄病変が肉芽、癒痕、腫瘍、その他の疾患のいずれかを判断する。さらに、内視鏡で、狭窄部における気道としての管腔のサイズと気管切開など気道確保の必要性、声帯の固着や可動制限の有無を評価する。

CTなどの画像検査は、狭窄の程度や範囲を全体像の中でとらえることができ、治療を考える上で重要である。水平断だけでなく、再構築画像から冠状断や矢状断をみるとわかりやすい。

IV. 治療

肉芽や癒痕による狭窄症に対してはさまざまな保存的治療や外科的治療が試みられている (Table

Table 1 Treatment of Glottic, Subglottic & Cervical Tracheal Stenosis

Conservative treatment

1. Drug : steroid, mitomycin C
2. Stent : T-tube, metallic stent
3. Dilatation : ballooning therapy

Surgical treatment

1. Transoral approach
 - ① Endoscopic laser surgery
 - ② Laryngomicroscopic laser surgery
 2. Cervical approach
 - ① Laryngotracheal trough method + reconstructive surgery
 - ② Tracheal resection with anastomosis
- Cricotracheal resection with anastomosis

1). 狭窄病変が軽度の例には T チューブ留置や内腔からの癒痕切除術が行われる。狭窄が全周性、癒痕が長軸方向に広範囲、支持軟骨が欠損している例には、外切開を用いた手術の適応で、主な術式として喉頭気管溝形成術と端々吻合術があり、著者らは前者の方法を行っている。

1. 内腔からのアプローチ

気道狭窄の外科治療として、内視鏡下あるいは直達喉頭鏡下の癒痕組織の切除術は、軽度の気管狭窄、先天性や炎症性の薄い声門癒痕性狭窄、声帯の一部の癒着などが適応である。炭酸ガスレーザーがよく用いられる。全周性狭窄や上下に厚い癒痕性狭窄には適応外である。

2. 外切開によるアプローチ

1) 喉頭気管溝形成術 (trough method) + 再建術

病変の切除：病変の範囲が広い場合や厚い場合は外切開による手術が適応となる。頸部正中皮膚切開にて喉頭、気管を露出し、悪性腫瘍でない場合は狭窄部にあたる輪状軟骨や気管の前壁を縦切開して内腔に入り、癒痕組織や肉芽を切除する。

喉頭気管溝形成：頸部皮膚縦切開縁の皮下剥離を行い、両側より皮膚を落とし込み残存内腔粘膜の断端と縫合し、喉頭や気管と皮膚からなる溝を形成する。病変切除にともない行う手技であり、これにより安定した気道内腔の後面、側面を得ることができる。癒痕組織切除後の内腔粘膜欠損の大きい例には遊離口腔粘膜移植を行う。術後 3～6 カ月、ステントとしてシリコンパテやシリコン製 T チューブを気管溝に留置する。T チューブを抜去しても再狭窄

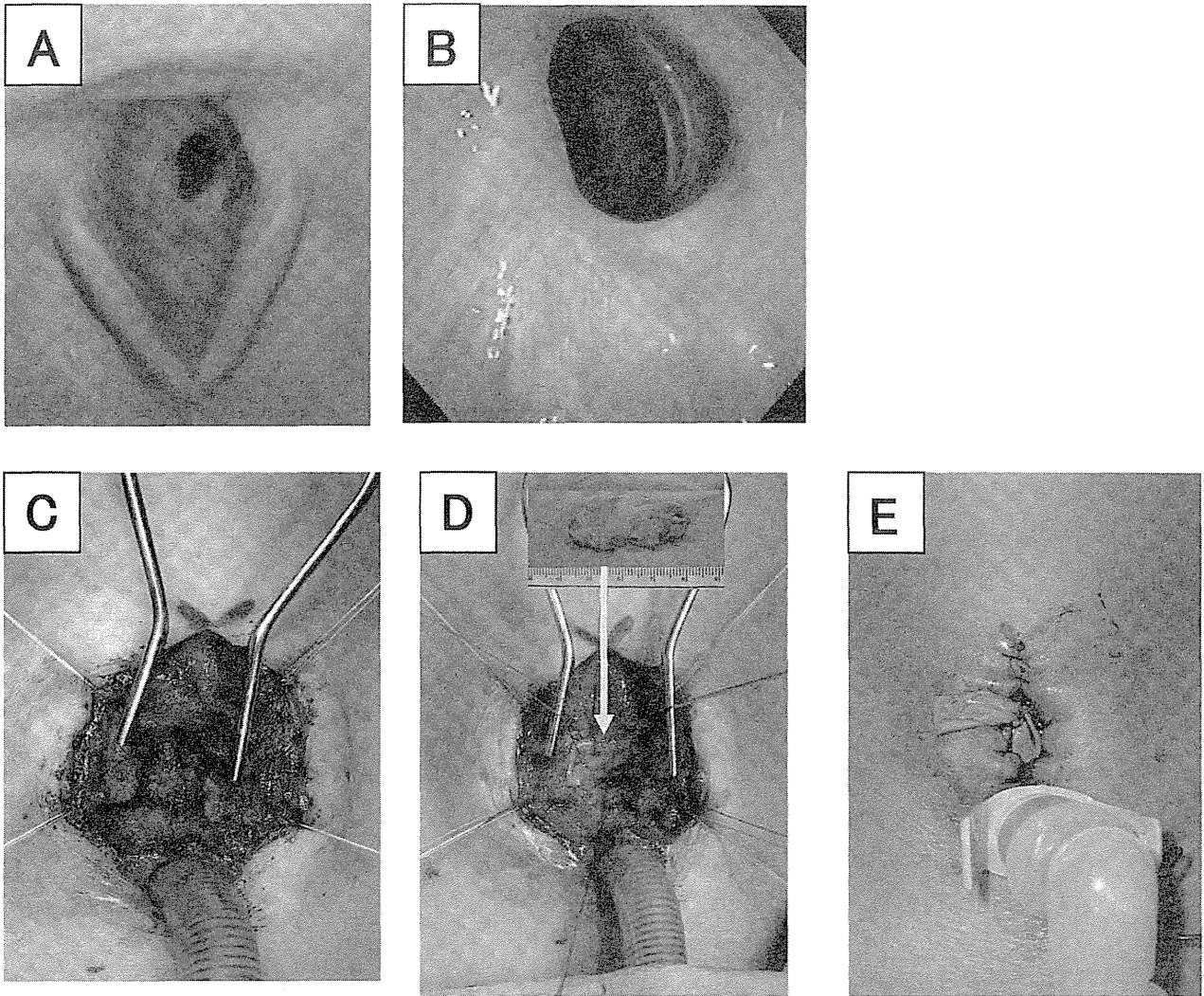


Fig. 1 Subglottic stenosis.

A : Endoscopic finding (preop). B : Endoscopic finding from tracheal stoma (preop). C : Operative finding after resection of scar tissue. D : Oral mucosa implanted onto the intraluminal raw surface after resection. E : Laryngo-tracheal trough with silicon impression material stent.

がなければ、二期的に局所皮弁や組織移植などにより欠損部を再建することで完成する。一連の外科治療に時間がかかるが、経過中に創部を直接観察できるので、肉芽が再増生した際などに適切に対処できる利点があり、安全な方法である。

声門下・頸部気管の狭窄例を示す (Fig. 1)。内視鏡では声門下から頸部気管への狭窄を認める。術中は輪状軟骨から頸部気管の前壁を切開し、瘢痕を切除し、粘膜欠損部に口腔粘膜を移植した。喉頭気管溝にシリコンパテ入りの手袋をステントとして挿入して手術を終了した。

声門に厚い瘢痕性狭窄がある例や声門後部の癒着例などでは喉頭截開術 (laryngofissure) の適応で

ある。甲状軟骨正中で喉頭截開し前交連で両声帯を分離し、両声帯の間にある癒着性病変を切除する。喉頭内腔に入り、声門後部に癒着があればこれを切除する。両側の頸部皮膚縦切開縁と声帯粘膜の前方断端を縫合し、喉頭溝として開放する。

悪性腫瘍で即時再建しない場合は、病変切除後の気管断端を頸部皮膚と縫合して気管溝とする。甲状腺癌の気管浸潤例では、気管欠損部位は正中よりも左右のどちらかの側に偏っている場合が多く、皮膚との縫合に工夫が必要である。

再建：輪状軟骨や甲状軟骨の再建で管腔を拡大する方法として、前方拡大と後方拡大がある。前方拡大は、輪状軟骨を切断して (anterior cricoid

split), 癆痕性病変を切除した後, 輪状軟骨断端の間隙に耳介軟骨や肋軟骨などを移植する。後方拡大は, 喉頭截開して喉頭内腔に入り癆痕性病変を切除した後, 輪状軟骨後板の内腔粘膜を切開し, 後板を正中で切断し (posterior cricoid split), その切断端の間隙に耳介軟骨や肋軟骨などを移植し, 口腔粘膜で被覆し縫合固定する。

喉頭截開術を行った際は, 一定期間あけて両側の声帯粘膜の前方断端が前交連を形成するようにレベルを合わせて縫合し, 喉頭を再建する。

頸部気管の再建では, 気管の軟骨欠損部の位置とサイズに応じて最適の再建材料と手術法を選択する¹⁾。再建材料としては, 気道としての枠組みを保持するための硬性組織には鼻中隔, 耳介, 肋軟骨, 鎖骨の一部などの軟骨や骨が用いられ, 内腔面組織には皮膚や粘膜などが用いられる。

喉頭気管溝形成術後の気管軟骨欠損は 1/2 周から 2/3 周程度あり, 前壁の再建だけで良い場合は, 耳介皮膚軟骨複合弁などが用いられる。高度の癆痕性狭窄例や悪性腫瘍で気管欠損が大きい例では, 前壁のみでなく側壁も硬性再建する必要があり, 耳介軟骨や肋軟骨などを用いた複数回にわたる手術を行っても再建完成は容易ではない。

合併症としては, 皮下気腫, 縫合不全, 感染, 再狭窄などがあり, 早期発見が重要であり, 適切な評価と慎重な対応が要求される。皮下気腫, ごく軽度の縫合不全や感染ではドレナージで対応できることもある。

2) 気管切除後の端々吻合術, 輪状軟骨・気管切除後の端々吻合術

気管の全周性切除を必要とし, 一側反回神経を温存可能な症例が適応となる。切除範囲は 2 ~ 3 cm

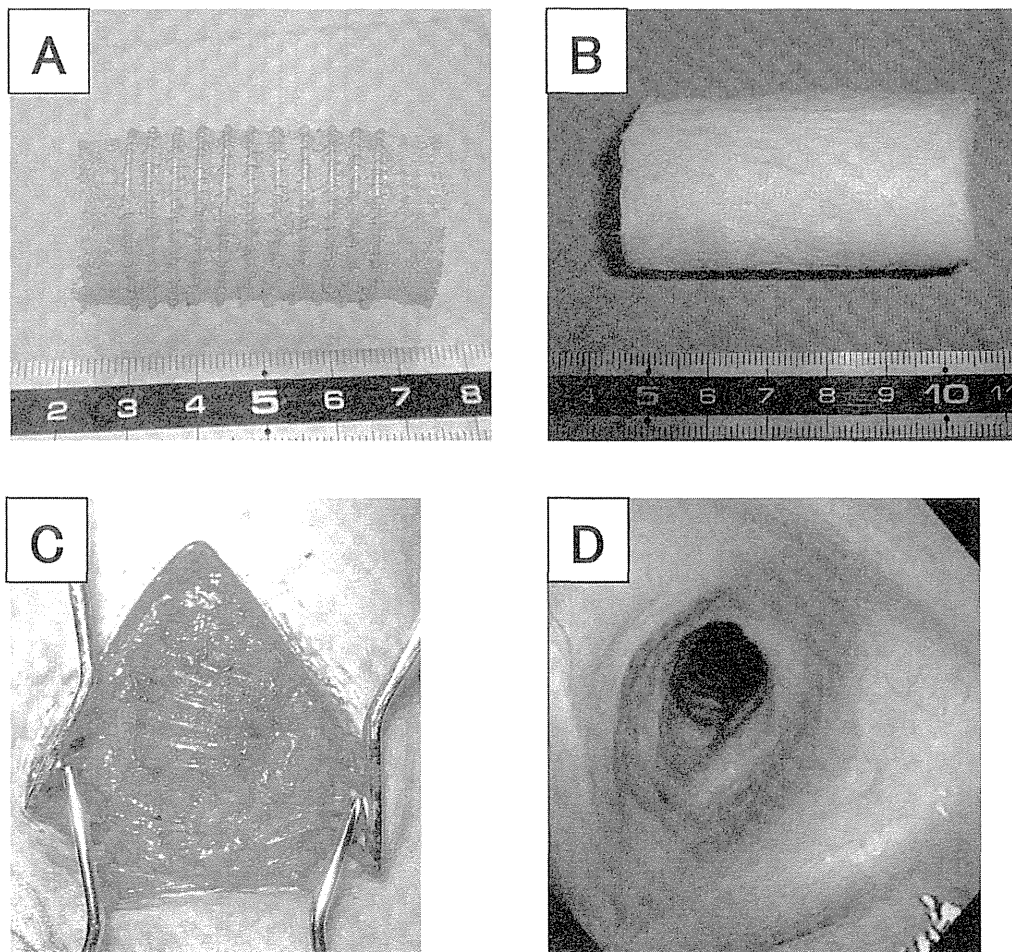


Fig. 2 Artificial trachea for regenerative medicine.

A : Schematic structure. B : Appearance of artificial trachea viewed from outside. C : Reconstructive surgery with a scaffold implantation. D : Endoscopic finding (4 years postop)