

# 医科研病院だより



第63号

発行：東京大学医科学研究所附属病院  
令和6年4月15日  
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
代表電話03-3443-8111  
ホームページ <http://www.h.ims.u-tokyo.ac.jp/>

【CONTENTS】	着任のご挨拶	1
	すこやか・カフェ 組織球症の最新治療	2
	発作性夜間ヘモグロビン尿症について	3
	なんでも・ひろば 看護部長退任のご挨拶として	4

## 着任のご挨拶

### 麻酔科 坊垣 昌彦



みなさま、はじめまして。4月1日付で折井亮先生の後任として麻酔科科長を担当いたします坊垣昌彦と申します。着任にあたり、ご挨拶と麻酔科診療について紹介させていただきます。

“麻酔科医”という皆様どのようなイメージをお持ちでしょうか？手術室でただ患者を眠らせて手術ができるようにする、もう少し立派な言い方を

すれば、麻酔薬を使用して意識を消失させた状態をつくり、その上で呼吸管理・循環管理を行い、また手術侵襲に対して適切な疼痛管理を行うことで手術が適切に実施できるようにするのが麻酔科医の役割ということになるかと思えます。

かつては麻酔・蘇生学と称されることもあったように、全身麻酔自体が生命に直結するほどのリスクを伴う処置と考えられていましたが、様々な生体モニターの開発や短時間作用性の麻酔薬が使用可能になるなど、全身麻酔の安全性は近年非常に向上してきています。私が医師として働き始めた2000年頃は全身麻酔でなくても実施可能な手術の麻酔は全身麻酔にはしないというのが医療者側・患者側双方の標準的な考え方でしたが、今では患者側もあえて意識がある状態で手術を受けたいと思う方は非常に少なくなりました。私も最近では循環器・呼吸器系の合併症で全身麻酔のリスクが明らかに高いと考えられる場合以外は、基本的に全身麻酔を選択するというような考え方にシフトしてきています。もちろん、患者さんの希望を優先して麻酔方法を決定していますが、全身麻酔でも区域麻酔でも実施可能とお話をするとう全身麻酔を希望する患者さんが多いので、結果として以前であれば区域麻酔で実施するのがある意味当たり前だった手術についても全身麻酔で実施することが多くなっています。

また、麻酔科医の役割として手術中だけでなく、周術期全体、さらには長期予後も視野に入れて麻酔管理を行うことも非常に大切です。術前に十分なリスク評価を行い、安全な手術(ス)

(ス)麻酔管理を行うことが麻酔科医の業務の中心にはなりません。手術麻酔が終了しても患者さんの治療が終了になるわけではありません。安全に手術が実施できるというだけではもはや十分な麻酔管理とは言えない時代になっており、輸液管理や疼痛管理も含めて術後にスムーズな回復につながるような術中管理を意識する必要があります。そのためにも、外科系医師や看護師と良好なコミュニケーションのもとでチームとして手術医療に取り組んでいきたいと考えています。

このように麻酔管理は概ね非常に安全に実施できるようにはなりましたが、残念ながら現実の医療現場で100%安全ということはありません。低侵襲手術の開発や内科的治療の発展により、以前は手術の対象とならなかった方、例えば合併症を多く持つ高齢患者さんなどが手術を受ける機会も増えています。また、医科研病院でも多く実施されているロボット支援下手術などの低侵襲手術も手術中は非生理的な体位をとるなど、決して手術中の侵襲度が低いとは言いきれない側面があります。十分なリスク評価のもとで安全対策を行ったとしても、時に予想していなかった術中合併症が生じてしまうことがあり、その際にかに的確に対応できるかどうか麻酔科医の重要な役割と考えています。私自身は、東大病院で肝移植・肺移植を中心に数多くの重症症例や高難度手術を担当する機会に恵まれてきましたので、この経験を活かして、医科研病院の安全な手術医療に貢献していければと思っています。

最後に、地域医療と先端医療の実施という医科研病院の使命を実践していくためにも麻酔科診療体制を充実させていくことは重要と心得ております。病院全体でもそうですが、麻酔科においても東大病院との連携を積極的に進めていく予定です。東大病院の若手麻酔科医の研修も含めて人事交流を活発にすることでサステナブルな診療体制を築いていきたいと思えます。

手術を受ける患者さんが安心して手術を受けられるように、また、手術を行う外科系医師が安心して手術に集中できるように、新たなメンバーで努力していきたいと思えますので、ご指導・ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願いいたします。





## 治療のトピック 組織球症の最新治療

血液腫瘍内科 佐藤 亜紀

血液腫瘍の治療では従来の抗がん剤治療に加えて、がん遺伝子により産生されるタンパク質だけに作用する分子標的薬などの新しい治療法が次々に開発され副作用の軽減や治療成績の改善がみられています。血液腫瘍の診療において、がんの遺伝子解析は、このような分子標的薬の開発はもとより、診断や治療の効果予測に非常に重要な役割を担っています。

医科研病院血液腫瘍内科では白血病や悪性リンパ腫に加え、患者数が極めて少ない成人T細胞白血病/リンパ腫や組織球症などの希少疾患の診療も行っています。組織球症とは血液細胞の一種である組織球や樹状細胞ががん化し、骨、皮膚、肺、中枢神経など全身に病変を認める血液の悪性腫瘍です。

前任の東條有伸教授が組織球症の一種であるランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) の患者さんのご紹介やご相談を多く受けられ、現在も当科ではその活動を引き継いでいます。その結果、医科研病院は日本随一の成人LCH診療実績機関となっています。成人組織球症には上記のLCH以外にも、組織球肉腫、エルドハイム・チェスター病、ロサイドルフマン病など、いずれも年間数例の発症のため、あまり聞きなれない病気が多く含まれます。医科研病院ではLCH以外の組織球症の患者さんのご紹介も最近増えています。

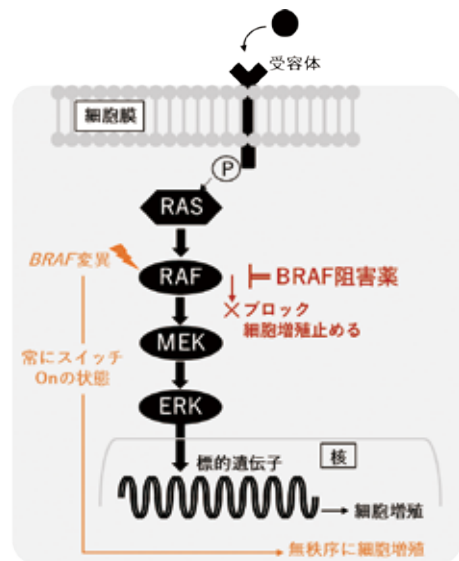
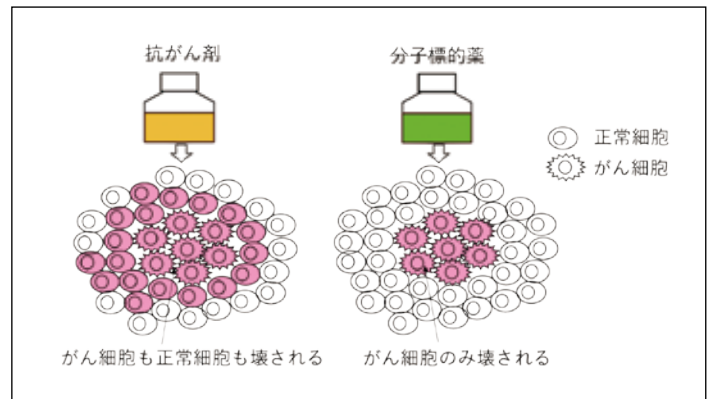
これらの希少疾患は「みなしご(オーファン)病」と呼ばれ、患者さんがとても少なく、製薬企業などが治療法の開発を積極的に行ってくれず、標準治療も定まっていない疾患です。希少疾患は「手厚い支援が得られない病気」というイメージですが、実際に罹患されている患者さんにとっては重大な問題です。詳しい医師も少なく、患者さんの苦痛は計り知れないものです。

近年、組織球症の遺伝子解析が進み、組織球症の約半数に *BRAF* (ビーラブ) 遺伝子変異という、発がんを促進する遺伝子異常があることが分かりました。細胞は外からの刺激を細胞の表面の受容体と呼ばれるアンテナで受け取り、細胞内のタンパク質が次々と刺激を伝えていき、最終的に細胞の増殖の調節が行われうまくバランスがとられています。しかし、*BRAF* 遺伝子に変異があると、常に細胞内の刺激のスイッチがon(オン)になり、無秩序に細胞が増え、がん化につながります。

海外では、組織球症の発がん遺伝子である *BRAF* 遺伝子変異をターゲットとした *BRAF* 阻害薬などの新規薬剤の開発が近年進んでいます。米国では数年前より *BRAF* 阻害薬が組織球症で使

(り)用できるようになりました。日本では長らく *BRAF* 阻害薬などの分子標的薬が組織球症に使用できませんでしたが、我々はLCH患者会や患者さんとともに製薬企業や厚生労働省へ働きかけを行い、2023年11月に *BRAF* 遺伝子変異を有する組織球症に *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法が行えるようになりました。この治療を行うには、事前に遺伝子検査を行い、がん細胞に *BRAF* 遺伝子変異があることを証明することが必要です。

今まで医科研病院血液腫瘍内科では遺伝子解析のノウハウが培われてきています。特に、組織球症は診断や治療において遺伝子検査が重要となるため、医科研病院の強みを生かして組織球症の新規薬剤開発や標準治療の確立など日本の組織球症診療の向上に努めていきたいと考えています。また、組織球症以外にも、分子標的薬が非常に有用な希少疾患が存在します。組織球症や希少疾患でお困りの方がいらっしゃいましたらいつでもご相談下さい。



## 治療のトピック

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症について

#### 造血病態制御学分野 高森 弘之

東京大学医科学研究所血液腫瘍内科では、様々な血液疾患の診療を行っています。血液疾患といえば、白血病や悪性リンパ腫などの悪性疾患をイメージされる方も少なくないと思いますが、良性疾患も存在します。今回は血液良性疾患の中でも発作性夜間ヘモグロビン尿症について紹介したいと思います。

発作性夜間ヘモグロビン尿症は、100万人に数人が発症するとても希少な疾患です。疾患の名前は、早朝（夜間ではない）に褐色尿（ヘモグロビン尿）がみられることに由来します（色状からコーラ尿とも表現されます）。ただし実際には、ヘモグロビン尿は早朝以外にもみられ、患者さんの30%にしかみられないことがわかっています。ヘモグロビン尿以外にも、貧血、黄疸、血栓症、腹痛や嚥下障害などの様々な症状がみられます。発作性夜間ヘモグロビン尿症は、再生不良性貧血や骨髓異形成症候群などの骨髓不全症（血液細胞が正常に産生されない疾患群）をしばしば合併するため、血液細胞の数が少なくなり、易感染性や出血傾向になることもあります。

発作性夜間ヘモグロビン尿症では、血液細胞を産生する造血幹細胞レベルの細胞にPIGA遺伝子変異が生じています。PIGA遺伝子変異が生じた造血幹細胞レベルの細胞から分化した血液細胞は、GPIアンカーを生合成できなくなります。GPIアンカーは、GPIアンカー型タンパク質とよばれるタンパク質群を細胞表面につなぎとめる役割があります。GPIアンカー型タンパク質には、免疫機構の一つである補体が自己の細胞を攻撃しないように制御する、CD55とCD59が含まれます。PIGA遺伝子変異によりGPIアンカーが生合成されないと、血液細胞はCD55とCD59を発現できません。CD55とCD59は特に赤血球において補体制御の中心的な役割を果たしているため、これらを欠損した赤血球は補体の攻撃により破壊されてしまいます。この破壊は主に血管内で行われるため血管内溶血と呼ばれ、発作性夜間ヘモグロビン尿症の種々の症状を引き起こすと考えられています。血管内溶血により赤血球から放出されたヘモグロビンが尿に混じると、ヘモグロビン尿が観察されます。

診断は、フローサイトメトリーという機械を用いて、CD55とCD59を欠損した血液細胞を確認します。以前はHam試験や砂糖水試験など、赤血球の補体感受性を調べる試験も行われていまし

(ス)たが、現在ではほとんど行われていません。骨髓穿刺によってその他の骨髓不全症の合併を確認することも重要です。

発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療で中心となるのが、補体の活性化を抑える抗補体薬です。補体は9種類あり、それぞれが連鎖的に反応することで、活性化します。2010年に補体C5を阻害する、エクリズマブが日本で承認されました。エクリズマブは2週に1回投与する点滴薬剤で、外来治療が可能です。エクリズマブにより、患者さんの生命予後は健常人と同じに改善し、生命に危険をもたらす血栓症の頻度も著明に低下しました。2019年には、エクリズマブを改良した、ラブリズマブが承認されました。ラブリズマブは、エクリズマブより投与間隔を延長できるように設計されており、8週に1回の投与で効果がみられます。

どちらの薬剤も頻度は高くないですが、いくつか副作用があります。インフュージョンリアクションというアレルギー反応、頭痛や上気道炎などが報告されています。さらに重篤な副作用として、髄膜炎菌感染症が知られています。補体は免疫機構の一つのため、抗補体薬の投与により易感染性になり、特に髄膜炎菌感染症のリスクが増加します。髄膜炎菌感染症により死亡した例も報告されています。そこで、抗補体薬の投与前には、髄膜炎菌ワクチンの投与が必要になりました。ただしワクチンにより髄膜炎菌感染症を完全に予防できる保証はないため、注意が必要です。また妊婦の方へは、ラブリズマブの安全性が確認されておらず、エクリズマブの投与が優先されます。

エクリズマブやラブリズマブを投与しても、効果が十分にみられない患者さんもいらっしゃいます。最近では、そのような患者さんを対象に、C5以外の補体を阻害する薬剤が開発されています。また投与の利便性を考慮し、経口薬や皮下注製剤の開発も試みられています。今後、発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療の選択肢がますます広がることが期待されます。

ただし抗補体薬は発作性夜間ヘモグロビン尿症を完治させることはできず、永続的な治療が必要です。造血幹細胞移植は、発作性夜間ヘモグロビン尿症に対する唯一の根治療法ですが、合併症が多く、ほとんど行われることはありません。現在、東京大学医科学研究所血液内科では発作性夜間ヘモグロビン尿症の診療のみならず、発作性夜間ヘモグロビン尿症の病態の理解を深めるために、遺伝子解析などの研究も行っています。また発作性夜間ヘモグロビン尿症のみならず、他の血液良性疾患の診療も行っておりますので、お気軽にご相談下さい。

