



<<<<< 目 次 >>>>>

乳がん検診関連の情報	1
肺癌CT検診における被曝軽減について	1
肝癌予防のための新しいC型肝炎治療	2
第24回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会	6
日本CT検診学会 夏期セミナー 2015のお知らせ	6

各学会からのTOPICS

乳がん検診関連の情報

遠藤登喜子 (国立病院機構東名古屋病院乳腺外科)

乳がん検診関連の情報では、現行のマンモグラフィを主体とした乳がん検診に超音波を併用した検診の有用性に関する研究 (J-START) の検診実施終了と primary end-point であるがん発見率、感度、特異度等のとりまとめがほぼ終了したことにより、超音波併用検診への対応機運が高まっています。2015年2月5日に実施されたがん検診に関する検討会 (座長: 大内憲明東北大学教授) には、NPO 法人日本乳がん検診精度管理中央機構理事長として、筆者・遠藤が参考人として招聘され、「乳がん検診の精度管理における NPO 法人日本乳がん検診精度管理中央機構の役割」と題し、マンモグラフィの精度管理の現状について報告してきました。その内容は、マンモグラフィ読影医師・撮影技師の講習会受講者および資格認定者の現状と施設画像評価の現状、マンモグラフィのデジタル化への対応等とともに、超音波検診の精度管理に備えるために NPO 法人マンモグラフィ検診精度管理中央委員会が改組されたこと (日本超音波医学会・日本乳腺甲状腺超音波医学会・日本超音波検査学会の3学会の加入による NPO 法人日本乳がん検診精度管理中央機構となった)、医師・技師への乳房超音波検査・判定に関する講習の準備が完了し開始されたこと、超音波に関する講習体制が確立したもののその進捗状況はマンモグラフィが検診に導入された当時の普及度であること、施設画像評価委基準はまだ未定であることなどであり、今後解決されるべき課題についても確認されました。従来、任意型検診においては超音波検査も導入されてきましたが、精度管理はまさに「任意」とされてきました。しかしながら、今、対策型検診への超音波導入の議論とともに、任意型検診も含んだすべての乳がん検診の精度管理の体制作りが具体的な課題となってきています。

肺癌CT検診における被曝軽減について

長町茂樹 (宮崎大学医学部放射線科)

X線CTが肺癌検診に用いられるようになり10年以上経過した。従来の胸部X線写真による検診と比較し、より小さな早期の肺がんを発見できることが国内外で報告されている。しかし肺癌検診CTガイドラインによれば、臨床現場での撮影条件を用いた非低線量CTは被曝面から健常者の検診として用いるべきでないと言われ、また低線量CTによる肺癌検診も集団を対象とした対策型検診としては推奨されていない。

実際の検診現場では、この被曝低減を念頭に『Right Dose』すなわち被曝低減と臨床的有用性を両立させる適切

な線量を用いて最大の成果を上げることが目標に撮影技術開発が進められてきた。その一つとして画質を良くするためのアルゴリズム開発、すなわち低電圧撮影による画質劣化改善のための逐次近似再構成法の画像再構成時間高速化である。2つめは様々なフィルタやコリメータの使用により、X線スペクトルを変調し、高エネルギースペクトル優位に最適化することで画質を落とさずに低線量CT撮影が可能になった。これらの技術開発により、企業による相違はあるものの、2013年には0.8-1mSv(ミリシーベルト)であった実効線量が、最新データでは0.07-0.1mSv程度の超低被曝で高精度の胸部CT画像が撮像できることが報告されている。胸部単純X線の0.05mSvと比較すると僅かに高いものの、同程度の放射線被曝量に近づいており、今後もさらなる低線量で精度の高いX線CTによる肺癌検診が行われる環境が整っていくことが期待される。

肝癌予防のための新しいC型肝炎治療

中村仁美、森山光彦(日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野)

C型肝炎ウイルスと肝細胞癌

1989年に米カイロン社がそれまで非A非Bとよばれていた肝炎の原因であるC型肝炎ウイルス(HCV)のクローニングに成功し、以後HCVの遺伝子学的研究が急速に進みました。HCVはフラビウイルス科に属するRNAのウイルスであり、現在ではGenotype1~7に分類され、さらにサブタイプに分かれています。日本・アジア・ヨーロッパではGenotype1bが多く、アメリカでは同じGenotype1でもGenotype1aが多い。血液・体液をとおして感染することから、日本ではヒロポンや売血の流通によって戦後全国に広く拡散し、今も約160万人の患者がいるといわれています。HCVは感染すると約1か月の潜伏期間を経て急性肝炎を発症しますが、無症候で終わるケースもあり70~80%が慢性肝炎に移行し、長期にわたる肝機能異常の持続や高齢化は発癌頻度を上昇させ、30年の経過で肝硬変へ進展し高率(年率8%)に肝細胞癌を合併します。C型慢性肝炎患者の早い段階での囲い込み・受診への誘導・ウイルス駆除を行い、病態の進展阻止、発癌率を抑制することが重要です。

HCV駆除の歴史

従来ウイルス駆除の主役はウイルスを非特異的に排除するインターフェロン(IFN)注射であり、日本では1992年にC型慢性肝炎に対するIFN単独療法が始まりましたが、日本で70%を占めるGenotype1bはIFN抵抗性であり、当初の駆除成功率(SVR)は20%にも届きませんでした。しかしその後リバビリンの登場、Peg-IFNの登場でSVRは50%まで上昇し、2011年Direct Acting Agents(DAA)の併用で80%を超えるまでになりましたが、IFNには血球減少による易感染性・重度の貧血・出血傾向、うつ病、間質性肺炎などの重篤な副作用があり、肝硬変患者や高齢化してきたC型慢性肝炎患者における安全なウイルス駆除は困難でした。2014年9月、日本においてもIFNを使用しない経口投与可能で安全性の高いDAAのみによる治療が始まりました。

DAAの作用部位

HCVゲノムは1本鎖プラスRNAであり、約3000アミノ酸からなる巨大な前駆蛋白が合成され、宿主あるいはウイルスのプロテアーゼが10種類のウイルス蛋白に切断することで機能を発揮していきます。そのなかでNS3/NS4Aはプロテアーゼ活性を持ち、ほかのNSタンパクを切断したり、IFN誘導におけるIPS1を切断してウイルスに対する自然免疫の回避に関わっています。NS5Aはリン酸化蛋白質で宿主との相互作用を介してウイルス粒子形成に関与しています。NS5BはRNAポリメラーゼ活性を有しておりウイルスのゲノム複製に関与します。現在使用できるDAA薬剤は、HCVに特異的なNS3/NS4A、NS5Aに対するプロテアーゼ阻害薬ですが、ウイルス複製に直接関与するNS5Bに対するポリメラーゼ阻害薬も今後使用可能となる見込みです。

経口2剤のDAAによる治験成績

Genotype1bのC型慢性肝炎あるいは代償性肝硬変患者222名を下記に割り付けてNS3/NS4A、NS5A阻害薬で

ある Daclatasvir/Asunaprevir (DCV + ASV) 24 週間投与の成績を比較しています。IFN 不適格未治療症例 + IFN 不耐容患者 (135 名) と IFN 無効症例 (NR) (87 名) を比較した成績では、IFN 不適格未治療症例 + IFN 不耐容患者では SVR 87.5%、NR 症例では 80.5%、全体でも 84.7% が SVR となりました。また代償性肝硬変においても 90.9% SVR を得ており、非肝硬変症例 84% と比較して遜色ありません。65 歳以上でも 89.9%、65 歳未満 81.2%、女性が 85.5%、男性 83.1% であり、IFN 治療で成績が悪い高齢者・女性においても有効であることが示されています。また IFN の治療成績を左右する治療前のウイルス量や、I28B rs8099917 (SNP) は DAA の治療効果に影響しませんでした。

治療完遂率は 87.4%、有害事象による中止が 5% 認められ、そのほとんどは AST, ALT 上昇によるものであり、死亡例など重篤な障害はありません。有害事象が多かったものは、鼻咽頭炎 30.2%、頭痛 15.8%、ALT 増加は 15.8% に認められ、基準値の 5.1 倍以上の上昇が 7.2% に認められました。肝硬変の有無で副作用発現率に差はありませんでした。

現在市販後約半年がたち、今のところ治験と同様のウイルス駆除率が得られる見込みであります。また 80 歳以上の高齢者や非代償性肝硬変への使用例も蓄積されつつありますが、いずれも好成績が得られています。

投与前の薬剤耐性株の存在と成績について

抗ウイルス薬において問題となるのは標的とする部位に変異を持っている株への治療成績であります。治験における成績は以下の通りです。

【NS5A 領域】

投与前 Y93H 耐性株は 14% 認められ、変異のない群の SVR は 91.3%、変異がある群では 43.3% でした。L31M/V は 3.7% の患者に確認され、変異株では 8 例中 2 例 SVR、変異なしでは 86.9% が SVR となっています。

【NS3, NS4A 領域】

D168 変異は 2 名 0.9% であり、うち一人は SVR となりました。

このように経口 2 剤による治療は有効性も高く、重篤な副作用がないことが判明したためこの先大いに普及することが予想されます。

市販後の成績でもほぼ同様の結果ですが、前治療がプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用 (特にシメプレビル (ソブリアード®)) を行って耐性株を獲得した症例では効きにくくなる傾向が認められており DCV + ASV は推奨されず、IFN 少量長期や肝庇護薬を使用しながら次世代治療を待つことが必要となります。

最新の C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン (図 1 ~ 5)

2014 年 9 月から経口 2 剤 (DCV + ASV) が市販されるようになり、また新規プロテアーゼ阻害薬 Vaniprevir (VAN)/Peg-IFN/RBV の治療が始まるのを受けて、C 型肝炎治療のガイドラインが 2014 年 12 月に改訂されました。基本的には genotype 1b 初回治療ではシメプレビル、バニプレビルを含めた 3 剤併用療法となりますが、IFN 不適格 / 不耐容・あるいは IFN 無効症例においては Daclatasvir + Asunaprevir (DCV + ASV) を 24 週が第一選択となりました。また非代償性肝硬変であれば、耐性株がなければ効果が期待できるので経口 2 剤による治療を考慮します。

NS5A、特に Y93H 変異株においては SVR が低いので、可能な限り変異を調査してから投与するか決めます。(日本では 4 社が外注で受け付けていますが保険適応はなし) Genotype 判定も保険適応検査ではありませんが、日本人では少ないものの Genotype 1a に関しては DCV + ASV 24 週投与で SVR 22% と治療効果が低くなります。

また Genotype 1、低ウイルス量症例については Peg-IFN (IFN) 単独療法を、Genotype 1b で IFN 不適格例では DCV + ASV が推奨されます。

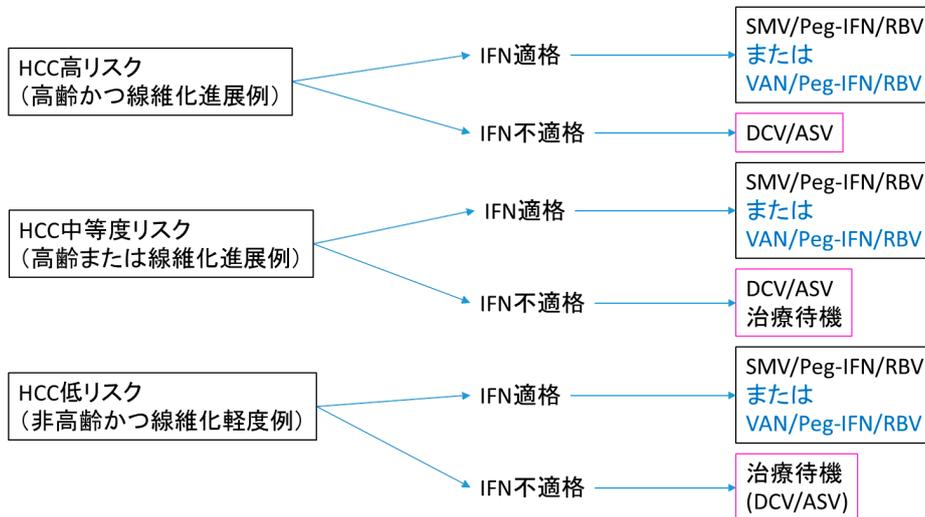
Genotype 2、高ウイルス量では Peg-IFN + RBV が適応となり、低ウイルス量では Peg-IFN (IFN) 単独療法でも高い SVR 率が得られますが、再治療例の場合には Peg-IFN + RBV が適応となります。

DCV + ASV 治療の問題点

これまでのところ非代償性肝硬変・透析患者においては安全性が確認されていないため使用することができません。

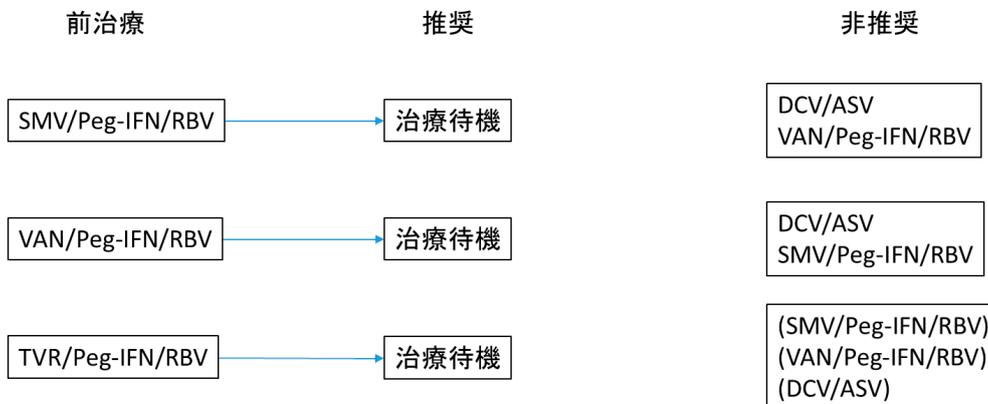
副作用に関する問題では、DCV + ASVで問題となっているトランスアミナーゼの上昇についてはASVの血中濃度上昇が原因とみられますが、何故起こるのか、どのような症例で起こるのかについては解明されていません。

そして抗ウイルス薬使用において最も問題となるのは耐性株ですが、Y93Hの変異をはじめとする薬剤耐性株の検



DCV/ASV治療の場合、極力Y93/L31変異を確認し、変異があれば治療待機も考慮する

図1 Genotype1b、高ウイルス量例の初回治療（日本肝臓学会ガイドラインより抜粋）治療待機



前治療で誘導された変異があるとDCV/ASV著効率低下あり、推奨されない

図2 既治療・プロテアーゼ阻害剤使用で非著効例

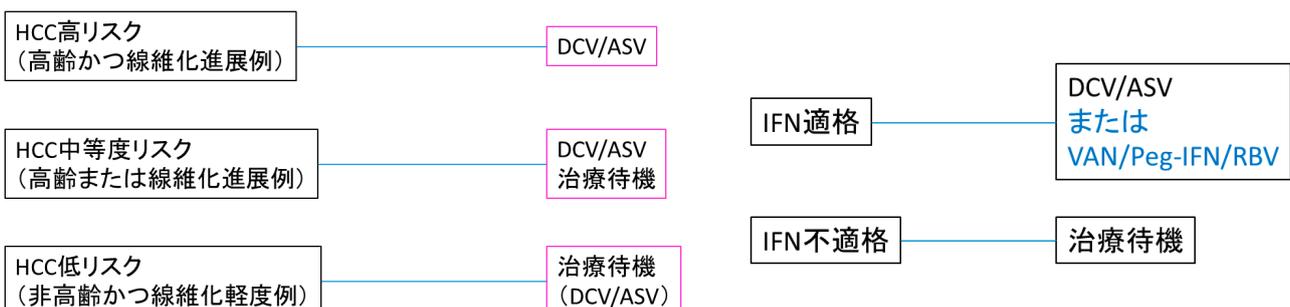


図3 既治療・IFNで副作用のため中止（プロテアーゼ阻害薬未使用）

図4 既治療・再燃例（プロテアーゼ阻害薬未使用）

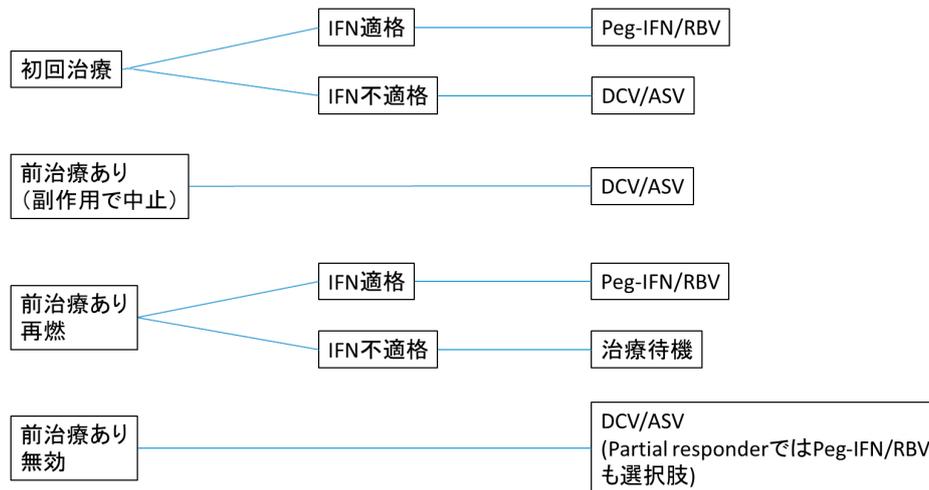


図5 非代償性肝硬変 genotype1b

査は2015年3月現在まで保険収載がされていません。実際には変異があっても4割の方が駆除に成功しますが、DCV + ASVでSVRが得られなかった場合には多重耐性変異が出現する可能性があるため次の治療薬の選択が難しくなります。今後発売予定である次世代のDAAの組み合わせではこのような耐性株であっても高いウイルス駆除率が得られることが海外の治験などで判明していますので肝発癌リスクとの兼ね合いで次世代治療薬が発売されるまで待機するのも選択肢となります。

次世代のDAA

Genotype1b用：①Paritaprevir（プロテアーゼ阻害薬）＋Ritonavir＋Ombitasvir（NS5A阻害薬）②Sofosbuvir（核酸型ポリメラーゼ阻害薬）＋Ledipasvir（NS5A阻害薬）③DCV＋ASV＋Beclabuvir（非核酸型ポリメラーゼ阻害薬）④Elbasvir（プロテアーゼ阻害薬）＋Grazoprevir（NS5A阻害薬）

Genotype2用：①Paritaprevir＋Ritonavir＋Ombitasvir ②Sofosbuvir＋RBV

基本的にはNS5A, NS5B, NS3/4の阻害薬とRBVを組み合わせていきますが、Pangenotype用薬剤や、短期間投与で有効な薬剤がこれから開発途上にあります。

発癌におけるIFNによる駆除とDAAによる駆除の違い

従来IFNによるSVRでは肝臓の線維化吸収や発癌率抑制効果が認められてきましたが、この効果がDAAによるウイルス駆除でも同様に得られるかどうかは未知数であります。ウイルスが駆除されても、長期間にわたるウイルス暴露はウイルス蛋白による宿主細胞の修飾をもたらし、肝細胞の壊死炎症反応の反復は遺伝子損傷につながるため、高齢者では特に発癌については長期にわたって経過観察する必要があります。

助成金制度

従来IFNによるウイルス駆除に対して助成金が設けられていましたが、DAA治療についても助成制度ができました。対象はC型慢性肝炎およびChild A代償性肝硬変（肝癌合併症例は除く）IFN治療不適格/不耐容/無効の症例（再燃例は対象外）。制度利用は1回のみとなっています。

C型肝炎治療は100%ウイルス駆除を目指す新たなステージに入り、検診で早期にウイルス感染者を囲い込むことで、これまで以上に肝発癌抑止が可能になるものと期待されます。

第24回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会

三木恒治（日本腎泌尿器疾患予防医学研究会代表世話人）

腎泌尿器疾患予防医学研究会は、平成4年7月に第1回研究会が開催され、第23号の会誌の発行ならびに、第24回研究会が開催される予定でございます。本研究会の特色は、第2次予防（検診）や悪性疾患に特化したものではない、腎・泌尿器疾患の包括的な予防医学研究の啓発を目的としたものでございます。本年度の第24回研究会も、より多彩な疾患に対する、予防医学研究の成果の発表が予定されております。この場をお借りして、本年度研究会の概要・トピックスをご紹介させていただきます。

第24回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会

会 長：仲谷達也 教授（大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学）

会 期：2015年7月9日（木）・10日（金）

会 場：ホテルニューオータニ大阪（〒540-0001 大阪市 中央区 城見1-4-1）

事務局：大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

TEL：06-6645-3857 FAX：06-6647-4426

特別講演： 「膀胱癌の発生とその予防（仮題）」

演者：鰐淵英機教授（大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学）

シンポジウム： 「CKDとその予防（仮題）」

イブニングセミナー：「大坂城をつくった大工棟梁～豊臣の城と徳川の城～」

演者：谷直樹先生（大阪くらしの今昔館館長）

その他、前立腺癌、腎癌、排尿障害に関する講演・セミナーを予定されています。

本年度の研究会テーマは「予防医学2015：大阪夏の陣」でございます。慢性腎不全の予防といった、内科領域を踏まえた、横断的なセッションや文化的な講演も企画され、さらなるユニークな研究会になると期待しております。日本がん検診・診断学会会員の皆様におかれましては、是非ご参加いただければ幸いです。

日本CT検診学会 夏期セミナー 2015のお知らせ

本セミナーは、日本CT検診学会学術集会と並び学会最大のイベントのひとつであり、肺気腫セミナー、技術セミナー、読影セミナーの3つセミナーで構成されます。本年度はランチョンセミナーの開催も予定されております。当日は200名以上の参加を見込んでいるところですが、CT検診認定医師および放射線技師の更新の単位となるため、読影をご担当される呼吸器内科・外科、放射線科医だけでなく、診療放射線技師の方にも多くご参加頂いております。

◎本セミナーで取得できる単位について

肺がんCT検診認定医師：読影、肺気腫セミナーへの参加 … 5単位

肺がんCT検診認定技師：セミナーへの参加 ……………… 7単位

日本呼吸器学会専門医資格更新に係る研修単位の2単位を取得できます。

日本医師会生涯教育制度参加証をお渡しいたします。5単位を取得できます。

会 期： 平成27年7月25日（土）

会 場： 主婦会館 プラザエフ（〒102-0085 東京都千代田区六番町15 TEL：03-3265-8111）

アクセス： JR四ッ谷駅麴町口 徒歩1分 東京メトロ 南北線／丸ノ内線 四ッ谷駅 徒歩3分

参加費

	医師、メーカー、工学関係者	放射線技師他
会員	10,000円	5,000円
一般	15,000円	10,000円

■プログラム

- 9：05～11：05 第14回 肺気腫セミナー テーマ「肺気腫に合併する喘息、間質性肺炎」
11：15～13：55 第9回 技術セミナー テーマ「研究から実践へPart2」
14：05～16：40 第19回 読影セミナー テーマ「CT肺がん検診：観察検診の概要」
※時間等、変更になる場合がございます。

プログラム等の詳細は、日本CT検診学会ホームページに掲載いたします。

http://www.jscts.org/index.php?page=seminar_index

■問い合わせ先

日本CT検診学会 事務業務代行 株式会社クバプロ 担当：棚瀬

TEL：03-3238-1689 FAX：03-3238-1837 E-mail：jscts-office@kuba.jp

編集後記

陽春の候 皆様いかがお過ごしでしょうか。さてメールマガジンVol.4, No.1を発行いたします。2015年に入り早くも4月になりました。この編集後記を書いている時は桜が満開でありました。ようやく暖かさが戻ってきて、南の地方では夏日と報じられており、沖縄県では海開きが行われたそうです。

さて本号では、各学会からのトピックスとして、Vol.3, No.3号に引き続きまして、各学会のトピックスを掲載させていただきました。乳がん検診について遠藤登喜子先生、肺癌検診について長町茂樹先生にご執筆をいただきました。また昨年度よりC型肝炎に新しい治療法が導入されており、肝がん予防の見地より中村仁美先生に詳しく説明していただきました。ご執筆頂きました先生方に御礼を申し上げます。また「第24回腎泌尿器疾患予防医学研究会のお知らせ」を三木恒治先生に執筆いただきました。本年度のメールマガジンは、各学会などの報告や各分野におけるトピックスを主に掲載して予定であります。また各分野の革新的な治療法やレジメンなどについても、可能な限り掲載していきたいと考え、今回はC型肝炎治療について解説していただいております。会員の皆様方のご指導・ご鞭撻を宜しくお願いいたします。季節の変わり目でもあり、会員の皆様におかれましても体調の管理にお気をつけ下さい。

広報渉外担当理事 森山光彦（日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野）

特定非営利活動法人日本がん検診・診断学会メールマガジン

2015年4月7日発行 Vol.4 No.1

〒102-0072 千代田区飯田橋3-11-15 UEDAビル6F (株)クバプロ内

特定非営利活動法人日本がん検診・診断学会

編集発行：株式会社クバプロ

TEL：03-3238-1689 FAX：03-3238-1837

E-mail：npojimu@jacdd.org URL：http://npo.jacdd.org/