

日本医科大学医学会雑誌

第22巻 2026年2月 第1号

目次

INDEX

- 特集〔コンパニオン診断と分子標的治療の最前線：進行がん患者に希望を灯す個別化医療の未来〕
 - 巻頭言 豊島 将文 2
 - 進行消化器がん患者のprecision medicineへの期待と問題点 山田 岳史 他 3
 - 婦人科悪性腫瘍における最新の個別化医療 豊島 将文 8
 - 肺癌診療におけるコンパニオン診断の進化—マルチCDx検査とゲノム医療が支える個別化治療の現在— 宮永 晃彦 13
 - 転移・再発乳がんにおける分子標的治療時代の治療戦略 栗田 智子 19
 - CGP検査に適した検体の処理法 坂谷 貴司 24
- グラビア
 - 新規子宮内胎児発育不全モデルマウスの構築～さまざまな要因からの検討～ 根岸 靖幸 他 28
- 症例報告
 - 術前化学療法中にG-CSF関連大動脈炎を発症した乳癌の1例 片山結美香 他 30
- 話題
 - みえない疾患の早期発見：新しい新生児マススクリーニングの発展と課題 田嶋 華子 35
 - 子どもの理科教育と医学教育への橋渡し：子どもアカデミアを通しての教育実践報告 早川 清雄 他 37
- JNMSのページ
 - Journal of Nippon Medical School Vol. 91, No. 3 Summary 39
- 会報 43

令和8年度日本医科大学医学会奨学賞候補者公募

令和8年2月15日

会 員 各 位

日本医科大学医学会
会 長 弦 間 昭 彦

下記のとおり、日本医科大学医学会奨学賞候補者を公募します。

1. 応募規定

- (1) 医学の進歩に寄与する独創的研究を最近数年間に発表し、将来の発展を期待しうる研究を対象とします。したがって、選考の対象となる研究は、応募者自身が計画し、遂行した研究に限ります。
- (2) 応募者（グループで応募する場合には研究代表者）は、応募締切日現在、本会会員歴3年以上、満45歳以下とし、個人またはグループとします。

2. 申込方法

応募者は、大学院教授、または本学の基礎科学・基礎医学・臨床医学及び付置施設の専任の教授（臨床教授を含む）からの推薦書を添え、所定の申請書類（電子データ^{*1}を含む）に必要事項を記入のうえ、お申し込みください。

3. 締切期日 令和8年5月15日（金）

4. 申込先 〒113-8602 東京都文京区千駄木1丁目1番5号 日本医科大学医学会事務局^{*2}

5. その他

- (1) 選考については、選考委員会を設けて選考をいたします。
（授賞内定期日は令和8年7月下旬の予定です。）
- (2) 受賞者には、賞状・副賞及び記念品の贈呈がありますので、授与式に出席のうえ受賞研究内容を講演いただきます。
（授与式は、9月5日（土）に開催予定の「第94回日本医科大学医学会総会・学術集会」にて行う予定です。）
- (3) 医学会奨学賞受賞者には、本会機関誌「Journal of Nippon Medical School」（JNMS）に奨学賞の研究テーマに関わる「Review」の執筆依頼をします。ご寄稿くださいますようお願いいたします。

^{*1} 書類は、本会ホームページから出力してください。
（<https://www.nms.ac.jp/ma/>）

^{*2} 原本は、日本医科大学医学会事務局（済生学舎2号館 地下1階）までご提出ください。

上記お問い合わせ先 医学会事務局 斎藤
電話 03-3822-2131（内線5111）
FAX 03-5814-6765
E-mail manms@nms.ac.jp

巻頭言



豊島 将文

日本医科大学付属病院女性診療科・産科

進行がん治療は、従来の画一的な化学療法から、個々の腫瘍が有する分子生物学的特性に基づく個別化医療 (Precision Medicine) へと劇的なパラダイムシフトを遂げました。この変革の中核を担うのが、治療薬の適応判定に不可欠なコンパニオン診断 (CDx) と、それに基づく分子標的治療です。本特集では、急速に複雑化するこの分野において、各領域の第一線で活躍される専門家の先生方に、最新の知見と実臨床における戦略をご執筆いただきました。

まず、ゲノム医療が先行する呼吸器領域について、宮永晃彦先生 (呼吸器内科) より、単一遺伝子検査からマルチ CDx, さらに包括的がんゲノムプロファイリング (CGP) へと進化する検査体制の中で、いかに戦略的に治療方針を決定すべきか概説いただきました。乳癌領域では、栗田智子先生 (乳腺科) に、従来のサブタイプ分類に加え、抗体薬物複合体 (ADC) の登場により高度化する治療シークエンスの最適化と、次世代診断の展望についてご解説いただきました。消化器癌領域については、山田岳史先生 (消化器外科) より、

大腸・食道・胃癌における個別化医療の現状に加え、治療抵抗性の要因となる腫瘍の「空間的・時間的不均一性」を克服する鍵として、リキッドバイオプシーや AI を用いた動的な診断戦略の可能性をご提示いただきました。また、私 (豊島) が担当する婦人科悪性腫瘍領域においては、卵巣癌における PARP 阻害薬や、子宮体癌・頸癌における免疫チェックポイント阻害薬導入による治療変革を、その根拠となった臨床試験を踏まえて解説いたしました。あわせて、CGP 検査の課題や遺伝カウンセリングの重要性、将来の臨床応用が期待される新規モダリティにも触れ、本領域における個別化医療の現状を報告させていただきました。

そして、これらの高度なゲノム解析を成功させるための基盤として、坂谷貴司先生 (東京慈恵会医科大学病理学講座) には、検体採取から固定に至るまでの適切な検体処理 (Pre-analytical phase) の重要性について、病理専門医の立場から極めて実践的な解説をいただきました。

本特集が、急速に進化するコンパニオン診断と分子標的治療の理解を深め、進行がん患者さんに最適な医療を届けるための一助となれば望外の喜びです。

進行消化器がん患者の precision medicine への期待と問題点



山田 岳史, 吉田 寛

日本医科大学消化器外科

I. なぜ今、コンパニオン診断なのか

がん薬物治療は、最も多くの患者に有効な標準治療から、個々の患者に最適な個別化治療 (precision medicine) へのパラダイムシフトが進行中である。その主役は分子標的薬とコンパニオン診断 (Companion Diagnostics: CDx) であり、両者の精度が治療成績改善の鍵となる。

分子標的治療は特定の分子異常を標的とするため、従来の化学療法と異なり治療効果に大きな個人差が生じる。そのため、バイオマーカーによる「効く患者」と「効かない患者」の層別化が不可欠であり、治療効果の最大化と医療経済性の両面から重要である。

CDx とは、特定の分子標的治療薬の適応判定に用いる診断技術である。治療薬の開発段階から一体的に構築され、薬剤の有効性・安全性を予測するバイオマーカーを検出する。診断結果が直接的に治療選択を決定するため、承認申請も治療薬と同時に進む。

本総説では、消化器癌領域における CDx の臨床実装を概観し、腫瘍不均一性という本質的課題を踏まえた次世代 CDx の方向性について論じる。まず CDx が直面する課題を整理した上で、消化器癌における代表的な CDx と分子標的治療の現状を概説し、最後に Liquid biopsy を基盤とした次世代 CDx の展望を提示する。

II. CDx が直面する課題

CDx には、技術的課題 (感度・特異度, 偽陰性), 臨床的課題 (結果解釈の標準化, 治療選択への実装), 制度的・社会的課題 (保険収載, 検査コスト, 検体流通体制), さらに医師・患者双方におけるリテラシーギャップなど、多層的な課題が存在する。

しかし、その中でも本質的かつ克服が最も困難な課題の一つが、腫瘍が本来的に有する不均一性である。

腫瘍の不均一性は、大きく空間的不均一性 (spatial heterogeneity) と時間的不均一性 (temporal heterogeneity) に分類される。さらに空間的不均一性は、腫瘍巣により (原発巣と転移巣, または異なる転

移巣) 分子特性が異なる腫瘍間不均一性 (intertumor heterogeneity) と、単一腫瘍内で異なるクローンが共存する腫瘍内不均一性 (intratumor heterogeneity) に分けられる。

腫瘍は単一クローン由来であっても、増殖過程において新規変異を獲得し、複数のサブクローンが分岐・共存する。腫瘍内では、低酸素環境, 血流の不均一性, 間質反応, 免疫細胞浸潤の程度などが部位ごとに異なり、それぞれの環境に適応しやすい腫瘍クローンが相対的に増殖・優占する。この結果、腫瘍内の局在によって優占クローンや薬剤感受性が異なる、空間的不均一性が形成される。

一方、時間的不均一性は、治療介入や宿主環境の変化に伴うクローン構造の動的変化によって形成される。抗腫瘍薬は感受性クローンを減少させる一方で、耐性クローンを相対的に選択・拡大させるため、治療前後あるいは再発時には異なる分子特性を有する腫瘍像が出現しうる。このようなクローン進化は、治療抵抗性獲得の主要な基盤と考えられている。

腫瘍の空間的・時間的不均一性は、単一時点・単一部位の組織検体に基づく従来型 CDx では本質的に捉えきれない生物学的限界を形成しており、この制約を補完するためには、腫瘍全体およびその動的変化を反映し得る包括的な分子評価手法を組み込んだ次世代 CDx の開発が不可欠である。その有力なアプローチの一つとして、血液や尿などの体液中に含まれる腫瘍由来成分を解析する Liquid biopsy が注目されている。

III. 分子標的治療の進歩と CDx の共進化

がんの分子生物学的研究の進展により、腫瘍の発生・増殖を本質的に駆動する特定の遺伝子異常が同定され、これらは driver mutation と定義されるようになった。driver mutation は腫瘍細胞の生存や増殖に不可欠であり、腫瘍の生物学的特性を規定する。一方、腫瘍進展に直接関与しない passenger mutation との概念的区別が確立されたことで、治療介入の標的とな

る分子異常を合理的に選別することが可能となった。この概念は、分子異常を標的とする分子標的薬開発の理論的基盤となり、個別化医療の発展を大きく促進した。

こうした分子標的治療の実装において中核的役割を果たしたのが、CDxである。CDxは、治療効果を規定するバイオマーカーを治療前に同定することで、適切な患者集団を選別し、治療選択の最適化を可能とした。その結果、治療効果の最大化と同時に、効果が期待できない症例に対する無効治療の回避が実現し、不必要な有害事象や時間的・経済的負担の軽減につながった。

この流れは、がん治療開発の構造そのものにも変化をもたらした。従来は治療薬の有効性を起点とする「治療薬主導型」の開発が主流であったが、分子標的治療の進展により、遺伝子異常や分子特性を事前に診断し、その結果に基づいて治療薬を選択する「診断主導型」へと構造的転換が生じた。これにより、治療開発と診断開発は不可分となり、個別化医療を前提とした臨床試験設計および薬事承認の枠組みが確立された。

現在の分子標的治療の多くは、特定の遺伝子異常や分子異常を有する患者集団においてのみ臨床的有效性を示す治療戦略であり、CDxなしには成立しない。CDxによって治療標的の有無を事前に確認することではじめて、分子標的薬はその本来の臨床的価値を発揮し得る。

IV. 消化器癌における CDx

1. 大腸癌

RAS 遺伝子に変異を有する症例では抗 EGFR 抗体療法が奏効しない。これは、RAS 蛋白が EGFR 下流のシグナル伝達経路に位置するため、上流の EGFR 阻害によっても RAS 変異により恒常的に活性化されたシグナルを遮断できないことに起因する。したがって、KRAS・NRAS 遺伝子変異陽性例では、cetuximab や panitumumab などの抗 EGFR 抗体の効果は期待できない。

NeoRAS wild-type とは、転移性大腸癌において当初 RAS 変異陽性であった腫瘍が化学療法後に RAS 野生型へ転換する現象である。化学療法施行前には、Liquid biopsy で RAS 変異が同定されていたが、化学療法中に Liquid biopsy で RAS 変異が同定されなくなった症例を NeoRAS wild-type と定義することが多い。このような症例では抗 EGFR 抗体の有効性が示唆されているが¹、現時点では前向き臨床試験による十分な検証はなされておらず、NeoRAS wild-type に対する抗 EGFR 抗体の使用は探索的治療に位置づけられる。

大腸癌における BRAF 変異のほとんどが BRAF V600E 変異である。BRAF 変異例では、MAPK 経路が活性化されており、予後不良である。BRAF 阻害薬単剤では、大腸癌では EGFR の代償的活性化により効果が乏しいことが知られており、現在の標準治療は BRAF 阻害薬 (Encorafenib) + EGFR 阻害薬 (cetuximab) である²。本邦では、これに Binimetinib (MEK 阻害薬) を加えた 3 剤併用療法が保険適用となっているが³、どのような症例に対して Binimetinib を追加すべきかを示す明確なエビデンスはない。MEK 阻害薬の追加は MAPK 経路の多段階抑制を生物学的根拠とするものの、臨床試験では有効性の上乗せは限定的であり、毒性増強とのバランスが臨床実装上の課題となっている。

DNA ミスマッチ修復 (MMR) 機構は、DNA 複製過程で生じる塩基対の不一致や挿入・欠失などのエラーを認識・修復することにより、ゲノムの安定性を維持する重要な分子機構である。MMR 機構の破綻 (deficient MMR: dMMR) は、マイクロサテライト領域における反復配列の不安定性を引き起こし、これにより生じる表現型がマイクロサテライト不安定性高 (Microsatellite Instability-High: MSI-H) である。MSI-H 腫瘍では挿入・欠失型の変異が高頻度で蓄積されるため、腫瘍変異量 (Tumor Mutational Burden: TMB) が著しく増加することが特徴である³。TMB が高い腫瘍は、変異由来の新規抗原 (ネオアンチゲン) を多く提示するため、免疫原性が高く、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性が高い⁴。

米国における報告では、大腸癌全体の約 14.2% が MSI-H を呈する⁵とされているのに対し、本邦では約 6% 前後にとどまるとの報告が多い。MSI-H は右側結腸癌に多く認められ、腫瘍内にはリンパ球浸潤が豊富であることが特徴である。特に Stage II では比較的予後良好とされる一方で、フルオロウラシル (5-FU) 単剤による術後補助化学療法の有効性が乏しいと報告されている。そのため、治療戦略の選択においては、MSI をはじめとする分子異常の評価が重要な指標となる。

MSI-H を評価する CDx には、MSI 検査と MMR 蛋白免疫染色 (IHC) の 2 手法がある。MSI 検査は、PCR 法あるいは NGS 法を用いてマイクロサテライト反復配列の長さ変化を直接解析し、腫瘍を MSI-H, MSI-L, MSS に分類する。一方、IHC は MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 の 4 種の MMR 蛋白の発現を評価し、いずれかの欠失を認めた場合に dMMR と判定する。IHC は病理診断と同時に実施可能であり、Lynch 症候群のスクリーニングとしても有用である。いずれの方法も免疫

チェックポイント阻害剤の適応判定に用いられ、単独で判定可能であるが、少数例では両者の結果が乖離することがある。

MSI-H 腫瘍に対しては、抗PD-1抗体である pembrolizumab や nivolumab が有効であり、進行・再発大腸癌において高い奏効率と長期生存が報告されている。特に KEYNOTE-177 試験では、一次治療としての pembrolizumab が従来の化学療法に比べ無増悪生存期間を有意に延長し (16.5 カ月 VS 8.2 カ月, Hazard ratio 0.60), Grade 3 以上の有害事象は pembrolizumab 群で有意に少なかった (22% VS 66%)⁶。その後の解析で、pembrolizumab 群で全生存期間が有意に良好であったことが示されている (77.5 カ月 VS 36.7 カ月)⁷。

2. 食道癌

免疫染色による Combined Positive Score (CPS) は、腫瘍細胞および腫瘍関連免疫細胞における PD-L1 発現を反映する半定量指標であり、消化管癌において免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測因子の一つとされている。CPS 高値症例では治療効果が高い傾向が報告されているが、CPS は治療選択の必須条件ではなく、CPS 低値症例においても一定の治療効果が認められる。

HER2 検査は IHC 法と ISH 法を用いて判定される。IHC 3+ または IHC 2+ / ISH 陽性で治療適応となる。陽性率は食道腺癌で 15~30%、扁平上皮癌では 5~10% と低率である。腫瘍内異質性により生検と切除標本で約 10~15% の不一致が生じる。

ToGA 試験⁸に基づき、HER2 陽性進行・再発食道腺癌および食道胃接合部癌に対して trastuzumab + 化学療法 (フルオロピリミジン系 + プラチナ製剤) が一次治療の標準であり全生存期間の改善 (13.8 カ月 vs 11.1 カ月) が示されている。

食道胃接合部癌に対しては、二次治療以降で trastuzumab deruxtecan (T-DXd) の有効性が示されている⁹。

3. 胃癌

食道癌と同様に、HER2 検査、MSI-H/dMMR 検査、Combined Positive Score 等が行われる。

CLDN18.2 (クローニン 18.2) は、タイトジャンクション構成蛋白であり、正常組織では胃粘膜に特異的に発現している。胃癌においては約 40~60% の症例で CLDN18.2 が発現しており、特に低分化型腺癌や印環細胞癌、びまん性胃癌で高発現を示す傾向がある。CLDN18.2 陽性の判定には免疫組織化学染色が用いら

れ、腫瘍細胞の 75% 以上が中等度以上の染色強度を示す場合を陽性とする。

抗 CLDN18.2 モノクローナル抗体である zolbetuximab が開発され、SPOTLIGHT 試験¹⁰ および GLOW 試験¹¹ において、HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の進行胃癌・胃食道接合部癌に対する一次治療として、化学療法との併用で有意な生存期間延長が示された。

V. 検体・解析技術の進化：組織から Liquid biopsy へ

CDx における検体の選択は、診断精度と臨床応用の実現可能性を左右する重要な要素である。従来、腫瘍組織検体が遺伝子変異解析の標準検体として用いられてきたが、いくつかの本質的な限界が存在する。第一に、組織採取には生検や外科的切除という侵襲的手技が必要であり、患者負担が大きく、部位によっては実施困難な場合がある。第二に、一時点での採取となるため、治療経過中の遺伝子変異プロファイルの動的変化を追跡することが困難である。第三に、腫瘍内不均一性 (intratumor heterogeneity) の問題が挙げられる。固形腫瘍は空間的・時間的に異なるクローンで構成されており、限られた生検検体では腫瘍全体の遺伝子プロファイルを正確に反映できない可能性がある。

これらの課題を克服する手段として、Liquid biopsy が注目されている¹²。Liquid biopsy は、血液、尿¹³ などの体液中に含まれる腫瘍由来成分を解析する非侵襲的診断技術であり、血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA)、循環腫瘍細胞 (Circulating tumor cell : CTC)¹⁴ や細胞外小胞 (extracellular vesicle : EV)¹⁵ などが主な解析対象である。侵襲性が低く反復採取が可能であることから、治療効果のモニタリングや耐性変異の早期検出に有用である。

VI. 次世代 CDx と個別化医療の未来像

CDx は静的な治療選択ツールから、動的な治療最適化システムへと進化しつつある。この転換を支える三つの技術革新が、Precision medicine に新たな可能性をもたらす。

第一にマルチオミクス CDx の台頭である。従来の単一バイオマーカー解析から、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを統合的に解析するアプローチへの移行が進んでいる。例えば固形腫瘍において、遺伝子変異情報に加え、遺伝子発現パターン、タンパク質リン酸化状態、代謝プロファイルを組み合わせることで、薬剤感受性や耐性機序をより正確に予測できる。この多層的解析は、単一マーカーでは

捉えきれない腫瘍の異質性や微小環境の影響を可視化し、治療抵抗性の機序解明にも寄与する。

第二にAI・機械学習の実装である。膨大なオミクスデータから治療応答性を予測するアルゴリズムが開発され、従来の統計的手法では困難であった複雑な相互作用の解析が可能となった。深層学習モデルは病理画像とゲノムデータを統合し、予後予測精度を向上させている。さらに強化学習は、個々の患者における最適な治療シーケンスの決定を支援する。ただし、AIによる予測の解釈可能性と臨床的妥当性の検証が今後の課題である。

第三に動的CDxの実現である。治療開始前の一時点評価ではなく、Liquid biopsyなどの低侵襲技術を用いた継続的モニタリングにより、治療中のクローン進化、耐性獲得、微小残存病変を早期に検出できる。循環腫瘍DNA解析による分子遺伝学的奏効評価は、画像診断に先行して治療効果を判定し、迅速な治療変更を可能にする。

これらの技術統合により、CDxは「治療選択のための診断」から「治療を最適化し続ける診断」へと進化する。Precision medicineは、患者ごとに最適な初回治療を選ぶ段階から、治療経過全体を通じて動的に最適化し続ける医療へと深化していくことが予想されている。これらの技術はすでに研究段階から臨床実装への移行期にあり、今後は前向き試験による臨床的有用性の検証が鍵となる。

VII. おわりに

CDxの発展により、進行がん治療は標準治療のみの時代から、分子プロファイルに基づくPrecision medicineへと転換した。一部の患者では劇的な奏効が得られ、次世代CDxは治療抵抗性克服と長期生存の可能性を広げつつある。

一方、希少変異患者への治療アクセス、高額な検査・治療費、検査精度の標準化、分子診断で捉えきれない生物学的複雑性など、課題は残る。その解決には臨床医、研究者、産業界、行政の連携が不可欠である。

CDxは科学的エビデンスに基づく診断基盤として、患者に新たな治療選択肢をもたらす。臨床現場での適切な活用とエビデンス蓄積を通じて、Precision medicineの更なる発展が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Osumi H, Takashima A, Ooki A, et al.: A

- multi-institutional observational study evaluating the incidence and the clinicopathological characteristics of NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Translational oncology* 2023; 35: 101718.
2. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 381: 1632-1643.
3. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, et al.: Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1096-1103.
4. Yang RK, Alvarez H, Lucas AS, et al.: Microsatellite instability and high tumor mutational burden detected by next generation sequencing are concordant with loss of mismatch repair proteins by immunohistochemistry. *Cancer genetics* 2025; 290-291: 44-50.
5. Gutierrez C, Ogino S, Meyerhardt JA, Iorgulescu JB: The Prevalence and Prognosis of Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Colorectal Adenocarcinomas in the United States. *JCO Precis Oncol* 2023; 7: e2200179.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, et al.: Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 2207-2218.
7. André T, Shiu KK, Kim TW, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2025; 36: 277-284.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.
9. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al.: Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *The lancet oncology* 2023; 24: 744-756.
10. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al.: Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1655-1668.
11. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al.: Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature medicine* 2023; 29: 2133-2141.
12. Yamada T, Matsuda A, Koizumi M, et al.: Liquid Biopsy for the Management of Patients with Colorectal Cancer. *Digestion* 2019; 99: 39-45.

13. Ohta R, Yamada T, Sonoda H, et al.: Detection of KRAS mutations in circulating tumour DNA from plasma and urine of patients with colorectal cancer. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2021; 47: 3151-3156.
14. Takeda K, Yamada T, Takahashi G, et al.: Analysis of colorectal cancer-related mutations by liquid biopsy: Utility of circulating cell-free DNA and circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2019; 110: 3497-3509.
15. Kuriyama S, Yamada T, Miyasaka T, et al.: Detection of KRAS Mutations Using Extracellular

Vesicle DNA in Colorectal Cancer Patients. *Cancer Sci* 2025; 116: 1661-1670.

(受付：2026年1月19日)

(受理：2026年1月20日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

婦人科悪性腫瘍における最新の個別化医療



豊島 将文

日本医科大学付属病院女性診療科・産科

I. 婦人科悪性腫瘍治療のパラダイムシフト：

個別化医療の進展

婦人科悪性腫瘍（卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がん）の治療戦略において、コンパニオン診断に基づいた分子標的治療の導入は、患者の予後と生活の質（QOL）向上に革命的な貢献をもたらしている。このアプローチは、腫瘍の生物学的特性に基づき治療効果を最大化する「個別化医療」の核心をなす。

特に、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）、そして抗体薬物複合体（ADC）といった薬剤群の登場は、各疾患における治療成績を確実に引き上げている。これらの薬剤は、特定の遺伝子異常やバイオマーカーを有する患者群において、臨床試験で無増悪生存期間（PFS）や全生存期間（OS）の有意な延長を示しており、個別化医療の有効性を実証している。遺伝学的検査を含む精密な診断が最適な治療薬の選択を可能にし、それが治療効果の最大化と副作用の最小化につながるという一連のプロセスは、現代のがん治療における最重要テーマの一つである。

がんゲノムプロファイリング（CGP）検査やリキッドバイオプシーといった診断技術の進歩は、非侵襲的な治療効果のモニタリングや早期再発診断の可能性を大きく広げている。これらの進歩は、治療目的を単なる延命から、「QOLを維持し、がんと共存する」という長期的な視点へと変容させ、患者中心のケア実現に大きく貢献している。

次世代治療戦略としては、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）療法や腫瘍浸潤リンパ球（TIL）療法などの細胞医療などが、婦人科悪性腫瘍の分野においても有望視されている。個別化医療の最前線における進歩は、単なる科学的発展に留まらず、がん患者とその家族にとっての確かな希望と心理的な支えとなるだろう。

II. 婦人科悪性腫瘍におけるコンパニオン診断と分子標的治療の最前線

①卵巣がん

卵巣がん治療における分子標的治療は近年目覚ましい進展を遂げており、特にPARP阻害薬がその中心的な役割を担っている。

①-1. PARP阻害薬の作用機序と承認薬

PARP阻害薬は、がん細胞のDNA修復機構不全と合成致死作用を誘導する薬剤として開発され、卵巣がん治療のパラダイムを転換させた。オラパリブ（リムパーザ[®]）が代表的である。PARP阻害薬は、BRCA1/2遺伝子バリエーションを有するがん細胞に選択的に効果を発揮するため、治療選択においては相同組換え修復欠損（HRD）検査（MyChoice[®]）やBRACAnalysis[®]などのコンパニオン診断が不可欠である。日本においてオラパリブは2018年に再発卵巣がん治療、ついで初回化学療法後の維持療法としても承認され、個別化医療を推進する上で重要な役割を果たしている。

一方、ニラパリブ（ゼジューラ[®]）も卵巣がん治療薬として承認されているPARP阻害薬だが、HRDステータスやBRCA1/2遺伝子バリエーションの有無を問わず使用可能である。しかし、ニラパリブもHRDステータスが治療効果の予測に重要であり、より精密な層別化治療が進められている。さらに、血管新生阻害薬であるベバシズマブ（アバスタチン[®]）も、血管内皮細胞増殖因子の働きを抑える分子標的薬として位置づけられている¹。

①-2. 主要臨床試験データと治療効果（PFS/OS）

PARP阻害薬の有効性は、複数の大規模第III相ランダム化試験により、コンパニオン診断で層別化された集団において実証されている。SOLO-1試験では、BRCA1/2遺伝子バリエーション陽性患者を対象としたオラパリブ群が、プラセボ群（PFS中央値13.8カ月）に対し中央値に未到達で有意なPFS延長（ハザード比（HR）0.30）を示した²。これは、バイオマーカーに基づく個別化治療の成功を象徴するデータである。PAOLA-1試験ではオラパリブとベバシズマブの併用療法が評価され、HRD陽性患者群において、PFSの

有意な改善が認められた³。

PRIMA 試験はニラパリブの維持療法としての有用性を示し、HRD 陽性患者でニラパリブ投与群の PFS 中央値が 21.9 カ月（プラセボ群 10.4 カ月、HR 0.43）と有意な改善を示した⁴。複数の PARP 阻害薬の臨床試験で PFS の有意な改善が報告されているものの、OS については統計的有意性に未到達である場合もあり、治療効果の評価指標の複雑性を示している。

①-3. 副作用と耐性メカニズムの克服

PARP 阻害薬は従来の抗がん剤とは異なる作用機序を持つため、薬剤特有の副作用に注意が必要である。PARP 阻害薬では、疲労感、貧血、好中球減少症、悪心などが頻繁に認められ、これらは投与開始後の比較的早期に現れる⁵。投与初期段階からの適切なモニタリングと迅速な対応が重要である⁶。また、血管新生阻害薬では、高血圧、タンパク尿、血栓塞栓症、消化管穿孔などの副作用がみられる⁷。

PARP 阻害薬は PFS を大幅に改善するものの、多くの患者において薬剤耐性が生じる⁸。耐性メカニズムとしては、相同組換え修復機構が回復する遺伝子変異、細胞膜における薬剤排出能の亢進、エピゲノム修飾などが報告されている⁸。耐性メカニズムの究明は喫緊の課題であり、耐性を獲得した卵巣がん細胞に対する新たな治療法の開発が活発に進められている。

②子宮体がん

子宮体がんに対しては、従来の化学療法に ICI を併用するレジメンが新たな標準治療として確立されつつあり、有意な治療成績の改善が報告されている。ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）や高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）といったバイオマーカーを持つ患者群を特定することが、治療戦略の鍵を握る。

②-1. コンパニオン診断と主要な承認レジメン

ICI の効果を予測するミスマッチ修復能（MMR）検査やマイクロサテライト不安定性（MSI）検査がコンパニオン診断として重要である。dMMR または MSI-High を有する腫瘍は、高い免疫原性を持つため、ICI に対する感受性が高い。化学療法歴のない進行・再発症例に対しては、ICI と化学療法併用の 2 レジメンが保険承認されている（2025 年 11 月現在）。DUO-E レジメン（デュルバルマブ（イミフィンジ®）+パクリタキセル/カルボプラチン（TC）療法+維持療法）と KEYNOTE-868 レジメン（ペムプロリズマブ（キートルーダ®）+TC 療法+維持療法）である。

再発がんにおいては、チロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブ（レンビマ®）とペムプロリズマブの併

用療法（KEYNOTE-775 レジメン）が承認されており、特定のバイオマーカーを持たない集団においても有効性が示され、個別化医療の幅を広げている。

②-2. 主要臨床試験データと治療効果（PFS/OS）

DUO-E 試験では、TC 療法に対する全体集団での PFS の HR は、デュルバルマブ併用群で 0.71、デュルバルマブにオラパリブを上乗せした群で 0.55 と改善を認めた⁹。KEYNOTE-868 試験では、ペムプロリズマブ併用 TC 療法群の PFS の HR は、dMMR コホートでは 0.34、pMMR コホートで 0.57 と、いずれのコホートでも延長が確認された¹⁰。

KEYNOTE-775 試験では、レンバチニブ+ペムプロリズマブ併用群で化学療法群より有意に予後が改善し、PFS 中央値は 7.2 カ月 vs.3.8 カ月（HR 0.56）、OS 中央値は 18.3 カ月 vs.11.4 カ月（HR 0.62）という結果であった¹¹。ICI を含めて作用機序の異なる薬剤を組み合わせる併用療法が、進行子宮体がん治療の新たな主流となっていることを示している。

②-3. 作用機序と副作用管理

ペムプロリズマブやデュルバルマブといった ICI は、PD-1/PD-L1 経路の抑制を解除することで、T 細胞によるがん細胞の殺傷能力を促進する。レンバチニブは、腫瘍血管新生や細胞増殖シグナルに関わる複数の受容体型チロシンキナーゼを阻害する。これらの異なる作用機序の組み合わせが、相乗的な抗腫瘍効果を生み出す¹²。

分子標的薬剤と ICI の併用療法では、特有の副作用と ICI 特有の免疫関連有害事象（irAE）の発現に十分な注意が必要である。KEYNOTE-775 レジメンでは、主な副作用として高血圧、甲状腺機能低下、下痢、吐気などの頻度が高かった。irAE として内分泌機能障害、間質性肺炎、大腸炎、皮膚炎などが報告され、グレード 2 以上にはステロイドの投与が行われる¹³。irAE がみられた場合は、治療継続の可否と副作用管理の両立を考慮した高度な管理戦略が求められる。

③子宮頸がん

子宮頸がんの治療戦略は、従来の化学療法に分子標的薬と ICI を加えるアプローチと、化学放射線療法（CCRT）に ICI を組み合わせるアプローチに大別される。さらに、再発・難治性がんに対する ICI 単剤や ADC の使用が導入され、治療選択肢が拡大している。

③-1. 主要な承認薬と治療戦略

手術治療の適応がない IVA 期までの子宮頸がん患者に対する標準治療は CCRT である。未治療の局所進行子宮頸がん患者に対しては、CCRT にペムプロリズ

マブを併用する KEYNOTE-A18 レジメンが承認されている。IVB 期患者には化学療法が推奨され、従来のパクリタキセル/シスプラチン (TP) または TC 療法に加えて、ベバシズマブとペムプロリズマブを併用投与する KEYNOTE-826 レジメンも承認されている。

再発・進行子宮頸がん治療においては、PD-1 を標的とする ICI であるセミプリマブ (リブタヨ[®]) も承認されている。また、化学療法後に増悪した進行・再発の子宮頸がんに対する単剤療法として、ADC であるチソツマブ ベドチン (テブダック[®]) が承認されている。

③-2. 主要臨床試験データと治療効果 (PFS/OS)

KEYNOTE-A18 試験では、局所進行子宮頸がん (高リスク) 患者を対象に、CCRT とペムプロリズマブ併用療法が、プラセボ群と比較して PFS (HR 0.70) と OS (HR 0.67) とともに有意な改善を認め¹⁴。KEYNOTE-826 試験では、TP/TC ± ベバシズマブに対するペムプロリズマブ併用投与の効果が評価され、OS (HR 0.67) と PFS (HR 0.65) とともに有意な改善を認め¹⁵。

EMPOWER-Cervical 1 試験では、セミプリマブ群の OS 中央値は化学療法群よりも有意に長かった (12.0 カ月 vs 8.5 カ月, HR 0.69)¹⁶。innovaTV 301 試験では、チソツマブ ベドチン群は化学療法群と比較して有意に OS が延長した (11.5 カ月 vs 9.5 カ月, HR 0.70)¹⁷。

③-3. 副作用プロファイルと眼障害管理の重要性

CCRT と ICI の併用では、irAE に加えて CCRT との併用による有害事象の管理が重要である。併用群では甲状腺機能異常や重度の皮膚反応が多く報告されている。ADC であるチソツマブ ベドチンでは、特に重大な副作用として眼障害 (結膜炎、角膜炎など) の頻度が高いことが特徴である。その他にも末梢神経障害、重度の皮膚障害、鼻出血などが報告されている。治療効果と副作用のバランスを考慮し、特に ADC においては眼障害の予防・管理のための専門的な介入を含む副作用管理が必要とされる。

III. 婦人科悪性腫瘍に対する個別化医療の将来

①がんゲノムプロファイリング (CGP) 検査

CGP 検査は、数十から数百個のがん関連遺伝子の変異を網羅的に解析し、患者ごとの最適な治療薬を検討するための重要なツールである。CGP 検査により、複数のコンパニオン診断を個別に行う手間が省け、希少な遺伝子変異を持つ患者にも治療機会を提供可能となる。また、遺伝性腫瘍に関わる生殖細胞系列病的バリエーションの検出にも利用され、遺伝性疾患の診断と予防的介入にも寄与する。

①-1. 検体処理と品質管理の厳格化

CGP 検査は検体の品質に大きく依存するため、不適切な処理は不正確な結果を招く。特にホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体の使用においては、採取から固定、保管に至るまでの適切な時間・温度管理が必須である。FFPE 検体における核酸の劣化防止と解析精度の担保のため、摘出組織は採取後冷所に保存し、遅くとも 3 時間以内に固定を開始し、10% 中性緩衝ホルマリンで 6~48 時間固定することが推奨される¹⁸。また、非腫瘍細胞が多いブロックの使用を避け、コンタミネーションを防ぐための薄切時の手順にも十分な留意が必要である。

①-2. 社会実装上の臨床応用課題

CGP 検査の保険適用は「標準治療がない固形がんの患者」または「標準治療が終了した固形がんの患者」に限定されている¹⁹。これらの患者は治療期間が長期化しやすく、体力低下のため追加治療が困難な状況にあることも少なくない。さらに、検査結果を解釈し治療薬を推奨するエキスパートパネルが、限られた医療機関に集中しており大きな負担となっている。地域間の医療連携の格差も実施を妨げる要因である。また、高額な検査費用 (約 56 万円) や、検体提出から報告書到着まで約 4~6 週間を要する検査期間の長さも大きな課題である²⁰。これらの課題克服には、保険適用条件の緩和、ゲノム医療体制の地域格差是正、検査期間の短縮が急務である。

①-3. 遺伝カウンセリングの重要性

CGP 検査では、二次的所見として遺伝性疾患の可能性が判明する可能性があるため、検査前後の遺伝カウンセリングの実施は不可欠である。この説明は、患者本人だけでなく、がん未発症の血縁者にとっても大きなメリットがあるため、遺伝診療部門との連携と遺伝カウンセリングの受診率向上が極めて重要となる。

②リキッドバイオプシー

リキッドバイオプシーは、血液、尿、唾液などの体液から、循環腫瘍 DNA (ctDNA) や、循環腫瘍細胞 (CTC)、エクソソームなどの成分を解析する技術である。この技術の最大の利点は、腫瘍組織の生検に比べて侵襲性が低く、繰り返し検査が可能な点にあり、治療中の腫瘍の動態をリアルタイムで把握することが可能となる。

②-1. 多岐にわたる臨床応用

リキッドバイオプシーはがん医療の様々な段階での応用が期待されている。早期発見・診断目的では、Multi-cancer early detection の登場によりスクリーニ

ングの精度向上が期待される。治療効果予測・モニタリング目的としては、術後の微小残存病変の検出による再発リスク予測や、治療中の ctDNA 量の変化をリアルタイムでモニタリングすることで、治療方針を迅速に調整することが可能となる。また、CTC やエクソソームの解析を通じて薬剤耐性メカニズムを非侵襲的に把握できるため、最適な治療法の選択、すなわち個別化医療の精度向上に貢献することが期待される。

②-2. 循環バイオマーカーの進化と将来性

リキッドバイオプシー研究の進展に伴い、エクソソーム、CTC、マイクロ RNA (miRNA) といった多様な循環バイオマーカーの解析技術が開発されている。特にエクソソームは、卵巣がん診断や治療経過予測に有用な特異的タンパク質が発見されている²¹。CTC の検出・解析は、がんの進行過程や転移メカニズムに関する新しい知見を提供し²²、miRNA は、がんの進行や転移に関与する非侵襲的診断の有望なバイオマーカーとして注目されている²³。これらの複数のバイオマーカーを複合的に解析する液体生検技術は、治療の個別化だけでなく、がんの予防やリスク層別化といった、より広範な医療分野への応用が期待される中核技術である。

③細胞療法

CAR-T/TIL 療法に代表される細胞療法は、進行がん治療において大きな期待を集める次世代の治療戦略である。これは、患者自身の免疫細胞を体外で増幅・機能強化し、がん細胞を特異的に攻撃する能力を持たせて体内に戻す、極めて個別化されたアプローチである。

③-1. 婦人科悪性腫瘍における開発状況

CAR-T 細胞療法は現在、血液腫瘍を対象とする製品が承認されているが、固形腫瘍においては世界中で臨床試験が進められている段階にある。婦人科悪性腫瘍に関しては、HER2 を標的とする CAR-T 細胞の医師主導試験が開始されており、将来的な治療選択肢となることが期待される²⁴。TIL 療法は、進行子宮頸がんに対して、奏効率 33%、完全奏効 22% という有望な臨床成績が報告されており²⁵、完全奏効例では治療後長期にわたり再発が認められない症例も示されている。

③-2. 課題と今後の展望

CAR-T/TIL 療法には、対象患者の限定性、前処置に伴う合併症リスク、細胞の製造の煩雑さ、高額な費用といった共通の課題が存在する。しかし、個別化された免疫応答を利用するこれらの治療法は、将来の進行がん治療の基盤となる可能性を秘めている²⁶。今後

は、固形がん対応型の細胞療法 (CAR-T/TIL/CAR-NK) の臨床拡大、製造プロセスや安全性管理の最適化、そして対象疾患の拡大が期待される。

IV. 結論

婦人科悪性腫瘍の治療は、遺伝子変異とバイオマーカーに基づく精密な治療選択の時代へと確実に移行した。診断技術のブレイクスルーと、PARP 阻害薬、ICI、ADC といった革新的な薬剤群の進化は、進行がん患者に希望を灯す個別化医療の未来を実現しつつある。

略語集

ADC：抗体薬物複合体
 CAR-T 療法：キメラ抗原受容体 T 細胞療法
 CCRT：化学放射線療法
 CGP：がんゲノムプロファイリング
 CTC：循環腫瘍細胞
 ctDNA：循環腫瘍 DNA
 FFPE：ホルマリン固定パラフィン包埋
 HR：ハザード比
 HRD 検査：相同組換え修復欠損検査
 ICI：免疫チェックポイント阻害薬
 irAE：免疫関連有害事象
 miRNA：マイクロ RNA
 MMR 検査：ミスマッチ修復能検査
 MSI 検査：マイクロサテライト不安定性検査
 OS：全生存期間
 PARP：ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
 PFS：無増悪生存期間
 QOL：生活の質
 TC 療法：パクリタキセル/カルボプラチン療法
 TIL 療法：腫瘍浸潤リンパ球療法
 TP 療法：パクリタキセル/シスプラチン療法

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
2. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-2505.
3. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416-2428.

4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-2402.
5. Uekusa R, Yokoi A, Watanabe E, et al: Safety assessments and clinical features of PARP inhibitors from real-world data of Japanese patients with ovarian cancer. *Sci Rep* 2024; 14: 12595.
6. Friedlander M, Lee YC, Tew WP: Managing Adverse Effects Associated With Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Synthesis of Clinical Trial and Real-World Data. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2023; 43: 1-15. doi: 10.1200/edbk_390876
7. García J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al: Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102017.
8. Fu X, Li P, Zhou Q, et al: Mechanism of PARP inhibitor resistance and potential overcoming strategies. *Genes Dis* 2024; 11: 306-320.
9. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al: Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 283-299.
10. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2159-2170.
11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al: Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-448.
12. Chen Y, Dai S, Cheng CS, Chen L. Lenvatinib and immune-checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights, clinical efficacy, and future perspectives. *J Hematol Oncol* 2024; 17: 130.
13. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al: Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39: 4073-4126.
14. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al: Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404: 1321-1332.
15. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al: Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867.
16. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 544-555.
17. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al: Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391: 44-55.
18. 一般社団法人日本病理学会. ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程. (Tokyo, JAPAN).
19. Kohno T, Kato M, Kohsaka S, et al: C-CAT: The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discov* 2022; 12: 2509-2515.
20. Kage H, Akiyama N, Chang H, et al: Patient survey on cancer genomic medicine in Japan under the national health insurance system. *Cancer Sci* 2024; 115: 954-962.
21. Bhavsar D, Raguraman R, Kim D, et al: Exosomes in diagnostic and therapeutic applications of ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2024; 17: 113.
22. Løppke C, Ugleholdt R, Secher CF, et al: Multi-cancer detection of circulating tumor cells by targeting oncofetal chondroitin sulfate. *npj Precis Oncol* 2025; 9: 144.
23. Srivastava SK, Ahmad A, Zubair H, et al: MicroRNAs in gynecological cancers: Small molecules with big implications. *Cancer Lett* 2017; 407: 123-138.
24. Lee EK, Kolin DL, Matulonis UA, Erickson BK: Diagnostic and therapeutic advances for HER2-expressing or amplified gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2025; 195: 152-164.
25. Stevanovic S, Helman SR, Wunderlich JR, et al: A Phase II Study of Tumor-infiltrating Lymphocyte Therapy for Human Papillomavirus-associated Epithelial Cancers. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1486-1493.
26. Zhang W, Liu YM, Li D, et al: Research progress on tumor-infiltrating lymphocyte therapy for cervical cancer. *Front Immunol* 2025; 16: 1-17.

(受付：2025年11月4日)

(受理：2025年11月4日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—特集[コンパニオン診断と分子標的治療の最前線: 進行がん患者に希望を灯す個別化医療の未来(4)]—

肺癌診療におけるコンパニオン診断の進化 —マルチ CDx 検査とゲノム医療が支える 個別化治療の現在—



宮永 晃彦

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器・腫瘍内科学分野

はじめに

肺癌診療は、がんゲノム医療が基礎研究から実地臨床の応用へ早くから移行した領域である。進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) における薬物療法は、腫瘍が有するドライバー遺伝子異常の存在により治療方針を決定する診療体系へと変化してきた¹。2004年にEGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子変異が分子標的薬であるEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の効果予測因子として発見²、2007年にはALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子が発見され³、さらにROS1, RET, MET, KRAS 遺伝子など、治療標的となる遺伝子が次々と同定され、それぞれに対応する分子標的治療薬が開発され臨床導入されてきた。

このような診療体系の基盤となったのがコンパニオン診断 (CDx) である。分子標的治療薬は特定の遺伝子異常を有する腫瘍に対して承認されており、遺伝子検査を実施せずに治療方針を決定することはできない。すなわち、遺伝子検査は治療選択の補助ではなく、治療戦略そのものを構成する重要な要素となっている。

一方で、遺伝子検査の種類や運用は年々複雑化しており、単一遺伝子検査からマルチプレックスコンパニオン診断 (マルチ CDx)、がんゲノムプロファイリング検査 (comprehensive genomic profiling: CGP) といった複数の検査手法に進化してきた。これらを適切に使い分けるためには、検査の特性や限界を理解し、診療の流れの中で戦略的に位置づける視点が不可欠である。本稿では、肺癌における CDx と分子標的治療の関係を整理し、単一遺伝子検査からマルチ CDx 検査、さらに CGP 検査へと進化してきた過程を概説する。そのうえで、肺癌診療における検査戦略の考え方と当院における実践を示し、ゲノム医療の現在地と今後の課題について論じる。

1. 肺癌におけるコンパニオン診断 (CDx) と分子標的治療

分子標的治療は、がん細胞の増殖や生存に必須な分子経路を選択的に阻害する治療であり、肺癌診療において治療成績を大きく向上させてきた。しかし、その効果はすべての症例に一様に認められるものではなく、特定の遺伝子異常を有する場合に限って高い有効性が示される。このため、分子標的治療薬は診断薬と不可分な関係にあり、治療薬の臨床的価値は対応する CDx によって初めて担保される。

NSCLC では、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、RET 融合遺伝子、MET exon14 skipping、KRAS G12C 変異、HER2 遺伝子変異など、複数の治療標的遺伝子が存在する。これらの遺伝子異常と対応する CDx と分子標的治療薬を表1に示す。肺癌診療では、これらの遺伝子異常を網羅的に評価し、遺伝子を対象とした分子標的につなげることで著しい治療成績の改善が認められる。

重要なのは、CDx が単なる検査ではなく、薬物療法の治療方針を決定する遺伝子検査である点である。遺伝子異常の有無によって治療選択が大きく変化する以上、検査の精度、網羅性、実施タイミングはいずれも患者予後に直結する。がん診療に携わる立場においては、CDx を受動的に利用するのではなく、治療戦略の一部として主体的に位置づける姿勢が必要とされる。

2. 肺癌診療における コンパニオン診断 (CDx) の位置づけ

(1) 進行肺癌における単一遺伝子検査とマルチ CDx 検査

肺癌における遺伝子診断は、当初は単一遺伝子検査を中心に発展してきた。EGFR 遺伝子変異検査を起点とし、ALK や ROS1 融合遺伝子検査などを追加で検査する方法は、分子標的薬が限られていた時代には合理

表1 非小細胞肺癌におけるコンパニオン診断薬と分子標的薬

バイオマーカー	単一遺伝子検査	マルチ CDx				分子標的薬
		オンコマイン DxTT	AmoyDx	コンパクトパネル	MINtS	
EGFR	PCR Cobas, theascreen	○	○	○	○	ゲフィチニブ
		○	○	○	○	エルロチニブ
		○	○	○	○	アファチニブ
		○	○	○	○	オシメルチニブ
	PCR Cobas	○	○	N/A	N/A	アミバンタマブ+ラゼルチニブ
ALK	FISH/IHC	○	○	○	○	クリゾチニブ
		○	○	○	○	アレクチニブ
	IHC	○	N/A	N/A	○	ロールラチニブ
		N/A	N/A	N/A	○	セリチニブ
	FISH/IHC	○	○	○	○	ブリグチニブ
ROS1	RT-PCR	○	○	○	N/A	クリゾチニブ
		○	○	N/A	N/A	エヌトレクチニブ
	N/A	N/A	○	N/A	N/A	タレトレクチニブ
		N/A	○	N/A	N/A	レボトレクチニブ
RET	N/A	○	○	○	N/A	セルベルカチニブ
BRAF	N/A	○	○	○	N/A	ダグラフェニブ+トラメチニブ
MET ex14 skipping	N/A	○	○	○	N/A	テボチニブ
		○	○	N/A	N/A	カブマチニブ
		N/A	○	N/A	N/A	グマロンチニブ
KRAS G12C	theascreen KRAS	○	○	○	N/A	ソトラシブ
HER2	N/A	○	N/A	N/A	N/A	トラスツズマブデルクステカン
		○	N/A	N/A	N/A	ゾンゲルチニブ
NTRK	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	エヌトレクチニブ
		N/A	N/A	N/A	N/A	ラロトレクチニブ
		N/A	N/A	N/A	N/A	レボトレクチニブ

的であった。しかし、治療標的となる遺伝子の数が増加するにつれ、この方法には様々な問題点が生じた。

第一に、検体量の制約である。肺癌では、気管支鏡検査による経気管支生検やCTガイド下肺生検などによって得られる組織検体量が限られている症例が多く、複数回の単一遺伝子検査を行うことで検体が不足する可能性がある。第二に、検査に要する時間の問題である。単一遺伝子検査を順次実施することで治療開始までに時間を要し、病勢進行のリスクが生じる。第三に、検査の複雑化であり、検査項目の選択によっては重要な遺伝子異常を見逃す可能性がある。

こうした課題を背景に導入されたのが、複数の遺伝

子異常を同時に解析できるマルチCDx検査である。現在、保険適用となっている4つのマルチCDx検査の特徴を比較した(表2)。マルチCDx検査は、限られた検体から効率的かつ網羅的に治療標的を探索できる点で、現在の進行・再発したNSCLC診療において中心的役割を担っている。

(2) 進行肺癌におけるマルチCDx検査の特徴

進行・再発のNSCLCでは、初回治療開始前に治療標的となり得る複数のドライバー遺伝子異常を網羅的に評価することが求められる。日本肺癌学会バイオマーカー委員会の手引きでは、特定の遺伝子に優先順

表2 非小細胞肺癌におけるマルチ CDx の比較

遺伝子パネル検査	オンコマイン DxTT	AmoyDx	肺がんコンパクトパネル	MINtS
パネル種類	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)	リアルタイムPCR法	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)	NGS法 (アンプリコンシーケンス法)
解析遺伝子数	46 遺伝子 ・ DNA : 37 遺伝子 ・ RNA : 24 遺伝子	11 遺伝子 ・ DNA : 4 遺伝子 ・ RNA : 7 遺伝子	8 遺伝子 ・ DNA : 5 遺伝子 ・ RNA : 4 遺伝子	11 遺伝子
CDx 遺伝子	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS	EGFR, ALK, BRAF
TAT	6 ~ 11 日	4 ~ 7 日	6 ~ 12 日	11 ~ 20 日
検査に必要な核酸量	DNA/RNA 各 10 ng	DNA (3 カ月以内) 67.5ng RNA 120 ~ 1,200 ng	DNA/RNA 各 10 ng	DNA/RNA 各 10 ng
腫瘍細胞含有割合	30% 以上	20% 以上	5% 以上	10% 以上

位をつけるのではなく、主要なドライバー遺伝子を同時に検索する検査戦略が推奨されている⁴。この背景には、分子標的治療薬の選択が治療効果や予後に直結するという臨床的事実がある。

本邦では、2010年代後半以降、複数のマルチ CDx 検査が相次いで保険適用となり、進行肺癌診療における遺伝子検査の位置づけは大きく変化した。現在では、単一遺伝子検査を段階的に実施する方法から、初回治療前にマルチ CDx 検査を用いるアルゴリズムへと診療の軸が移行している。マルチ CDx 検査には、次世代シーケンサー (NGS) を用いるものと PCR 法を基盤とするものが存在する。検査の選択にあたっては、解析対象遺伝子数、検出感度、検査結果返却までの時間などを総合的に考慮する必要がある。

(a) オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム

オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム (以下、オンコマイン DxTT) は、アンプリコンシーケンス法という NGS を用いたマルチ CDx 検査であり、本邦では 2019 年に保険適用されて以降、進行 NSCLC 診療において最も使用頻度の高い検査の一つとなっている。腫瘍検体由来 DNA を用いて 46 遺伝子の変異の有無を解析し、腫瘍検体由来 RNA を用いて 21 遺伝子の融合遺伝子を解析する。EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, KRAS, HER2 遺伝子など、治療選択に直結する主要なドライバー遺伝子を一括して解析できる点が特徴である⁵。解析対象遺伝子の網羅性と、コンパニオン診断としての実績のバランスに優れており、十分な検体量が確保できる症例においては、第一選択として位置づけている施設が多い。一

方で、30%以上の腫瘍細胞含有割合や検体量が必要とされるため、検体条件が不十分な場合には検査不成立となる可能性がある。このため、検体提出前に病理部門と連携し、検体適格性を確認することが重要である。

(b) AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル

AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルは、リアルタイム PCR 法を用いたマルチ CDx 検査であり、2021 年に保険適用された。PCR 法を基盤としているため、検体提出から結果返却までの期間が 5 日前後と迅速に検査可能であることが特徴であり、迅速な治療開始が求められる症例において有用性が高い。また、NGS と比べて検査成功割合が高いと考えられている。腫瘍検体由来 DNA および RNA を用いて、11 遺伝子における計 167 バリエントを解析することが可能であり、そのうちコンパニオン診断は 7 遺伝子である。腫瘍細胞含有割合は 20%以上あることが推奨される⁶。

(c) 肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システム

肺がんコンパクトパネル Dx マルチコンパニオン診断システムは、2023 年 2 月に保険適用されたアンプリコンシーケンス法の NGS を用いるマルチ CDx 検査である。解析する遺伝子を小単位に分けて分割処理し、十分な深度で解析することで検出感度を向上させている⁷。検体量が限られる症例への適用を想定して設計されており、腫瘍細胞含有割合は 5%以上が推奨されている⁸。生検検体だけでなく、細胞診検体においても比較的容易に実施しやすい点の特徴である。細胞診検体の提出には、GM 管と呼ばれる核酸庇護剤入りの検体採取容器を用いる。EGFR, ALK, ROS1, MET に加えて、2024 年 2 月に BRAF, KRAS, RET の 3 遺伝子が

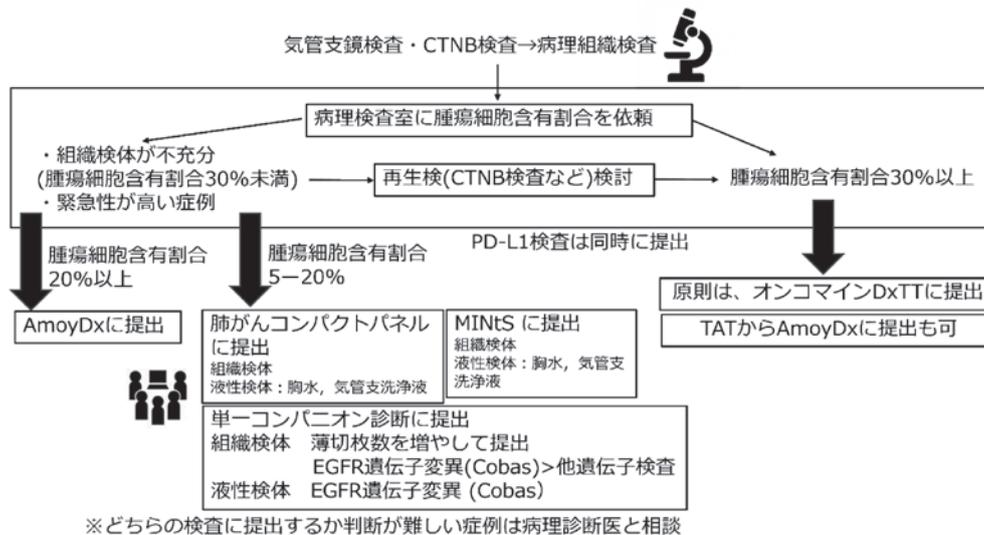


図1 当院における非小細胞肺癌の遺伝子検査フロー

追加され、7遺伝子が保険適用となっている。

(d) NGSを用いた多遺伝子変異検索システム(MINTs)

MINTsは、本邦で開発されたアンプリコンシークエンス法によるNGSを用いたマルチ遺伝子検査システムである。解析対象遺伝子を限定することで高いシーケンス深度と検出感度を実現し、FFPE検体に加えて気管支洗浄液や胸水などの細胞診検体にも対応する。腫瘍細胞含有割合は10%以上が推奨されている。2020年から先進医療A(NEJ021C試験)として約6,000例の解析実績を重ね、検体品質の重要性を踏まえて検体採取・処理段階から設計された検査として評価された⁹。2024年12月に保険収載され、2025年12月時点ではEGFR、ALK、BRAFの3遺伝子がコンパニオン診断(CDx)の対象となっている¹⁰。

(3) マルチCDx検査アルゴリズムの考え方と当院におけるマルチCDx検査の選択

本邦におけるマルチCDx検査は、2019年のオンコマインDxTTの保険適用を起点として段階的に整備されてきた。現在の進行肺癌診療では、初回治療前に一度の検査で主要ドライバー遺伝子を可能な限り網羅的に評価することが基本となっている。当院における進行・再発したNSCLCにおけるマルチCDx検査の流れを図1に示す。

当院では、検体条件で腫瘍細胞含有割合が30%以上であると判断される場合には、オンコマインDxTTを第一選択としている。一方、検体量や迅速性が問題となる場合には、AmoyDxや肺癌コンパクトパネル

Dxを補完的に用いるという戦略をとっている。腫瘍細胞含有割合が30%未満の場合には、検査が技術的に成功しても偽陰性となる可能性があるため、検体量、腫瘍細胞含有割合、治療開始までの時間的猶予などを総合的に評価し、病理部と協議のうえで検査法を決定する体制を構築している。遺伝子検査の結果を待つ時間的猶予がない場合には、腫瘍細胞含有割合が20%以上であればTATが短いAmoyDxを用いることが多く、腫瘍細胞含有割合が5%以上20%未満の場合には、肺癌コンパクトパネルDxに提出するケースが増えてきている。マルチCDx検査の選択において重要なのは、どの検査が最も優れているかではなく、各症例にとって最も合理的な検査は何かという視点である。

3. 進行肺癌における

がんゲノムプロファイリング検査(CGP)の活用

これまで述べてきたように、進行・再発のNSCLCにおいては、初回治療開始前にマルチCDx検査を用いて主要なドライバー遺伝子異常を評価することが標準的な診療戦略となっている。一方で、分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬を含む標準治療が終了した後の治療選択においては、より広範な遺伝子情報を取得する必要がある。このような場面で活用される検査がCGPである。すなわち、CGP検査はマルチCDx検査とは目的が異なる点に注意が必要である。マルチCDx検査が治療開始前に標準治療を選択するための検査であるのに対し、CGP検査は標準治療終了後に次の治療選択肢を探索するための検査という位置づけが基本となる。

現在、本邦で肺癌診療において使用されている代表的な CGP 検査として、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル (F1CDx) および FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル (F1LiquidCDx) が挙げられる。これらの検査は、100 以上の遺伝子を網羅的に解析するキャプチャーシーケンス法である NGS を用いて多数のがん関連遺伝子を一括解析し、既承認薬の適応判定補助に加え、治験や適応外使用の候補となり得る遺伝子異常を探索することを目的としている。

F1CDx は主に腫瘍組織検体による DNA を用いて解析を行い、309 遺伝子の変異、遺伝子増幅、36 遺伝子の遺伝子融合、マイクロサテライト不安定性 (MSI) および腫瘍変異負荷 (tumor mutation burden : TMB) を網羅的に評価できる点が特徴である。一方、F1LiquidCDx は血液中の circulating tumor DNA (ctDNA) を解析対象とする検査であり、組織検体の採取が困難な症例や再生検が難しい状況において代替手段となり得る。特に、治療耐性獲得後の遺伝子変化を非侵襲的に評価できる点は臨床的に重要な位置を占めている。

また、血液検体を用いた F1LiquidCDx については、腫瘍量が少ない症例では偽陰性となる可能性がある点にも留意する必要がある。特に、治療開始前や病勢が安定している状況では、ctDNA 量が検出限界以下となる場合があり、陰性結果であっても遺伝子異常の存在なしを断定できない。このため、可能な限り組織検体を用いた解析を基本とし、血液検体は補完的に位置づけることが現実的である。

肺癌診療ガイドライン 2025 の CQ28 では、進行非小細胞肺癌における CGP 検査の位置づけとして、標準治療が終了後もしくは終了が見込まれる者に新たな治療選択肢を探索する目的での活用が推奨されている¹¹。肺癌では、主要な治療標的遺伝子の多くがマルチ CDx 検査で評価可能であるため、初回治療前に CGP 検査を行う意義は限定的とされている。一方で、標準治療終了後や治療選択に難渋する場面では、CGP 検査により新たな治療標的や臨床試験への接続が可能となる場合がある。

がん診療にあたって重要なのは、CGP 検査を最後の手段として捉えるのではなく、治療戦略の中でどの段階で用いるかを主体的に判断することである。適切なタイミングで CGP 検査を活用することにより、患者にとって最適な治療選択肢を提示できる可能性が広がる。

4. コンパニオン診断 (CDx) の今後の課題

CDx は、進行・再発の NSCLC における分子標的治療を支える基盤として確立してきたが、今後の肺癌診療全体を見据えると、いくつかの重要な課題が浮かび上がっている。

第一に、周術期肺癌診療における遺伝子検査の位置づけである。従来、遺伝子検査は進行・再発例を対象とするものと考えられてきたが、近年は術前・術後補助療法においても分子標的治療や免疫療法が導入され、治療方針決定にバイオマーカー情報が不可欠となっている。周術期治療においては、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子、PD-L1 発現の評価が治療選択に直結しており、手術を前提とした症例であっても、術前の段階から遺伝子検査を見据えた検体採取が求められるようになった。

第二に、検体確保と検査成功率の問題である。周術期症例では、術後に十分な組織量が得られるという安心感から、生検時の検体量を確保できない場合もあった。しかし、術前治療や術後補助療法の選択に遺伝子情報が必要となった現在、初回生検の段階で十分な量と質の検体を確保することが極めて重要となっている。高品質な検体が確保できなければ、どれほど高性能な診断薬を用いても、正確な結果は得られない。

第三に、診療フェーズごとに異なる検査目的の整理が挙げられる。進行期では治療薬選択を目的としたマルチ CDx 検査が中心となる一方、周術期では治療強度の最適化や再発リスク低減を目的とした検査が必要とされる。さらに、治療抵抗性出現後には CGP 検査による治療選択肢探索が重要となる。このように、肺癌診療では病期や治療段階に応じて検査の目的が変化するため、検査を一律に扱うのではなく、診療戦略の中で明確に使い分ける視点が不可欠である。

第四に、制度面および運用面の制約も依然として課題である。CDx と CGP 検査の保険適用条件には違いがあり、併用が制限される場面も少なくない。また、検査回数の制限や実施可能なタイミングの制約は、臨床的に最適な判断と必ずしも一致しない場合がある。今後は、実臨床のニーズを反映した制度設計が必要とされる。

これらの課題を踏まえると、今後の CDx は、単に新しい検査技術を導入するだけではなく、肺癌診療全体の流れの中でどの検査を、いつ、どの目的で用いるのかを明確に設計することが重要となる。周術期から進行期、さらには治療抵抗性の段階までを一貫して見据えた検査戦略こそが、次世代の肺癌ゲノム医療を支える基盤となるだろう。

おわりに

肺癌診療は、CDx と分子標的治療を基盤として進化してきた。単一遺伝子検査の時代からマルチ CDx 検査、さらに CGP へと発展してきた診療体系は、がん診療全体の将来像を示している。今後も、検査技術と治療戦略を適切に統合することで、肺癌診療はゲノム医療の先導的役割を果たし続けるだろう。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Wang M, Herbst RS, Boshoff C: Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2021; 27: 1345-1356.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al.: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
4. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き. v2.1.4. 2025年9月.
5. オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム 添付文書. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/840863_23000BZX00089000_B_01_24
6. AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル 添付文書. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/850278_30300EZX00076000_A_01_13
7. Kato K, Okami J, Nakamura H, et al.: Analytical Performance of a Highly Sensitive System to Detect Gene Variants Using Next-Generation Sequencing for Lung Cancer Companion Diagnostics. *Diagnostics* 2023; 13: 1476.
8. 肺がんコンパクトパネル® Dx マルチコンパニオン診断システム 添付文書. https://www.dnachip.co.jp/gene/pdf/Compactpanel_30400BZX00263000.pdf?ver=202512
9. Fujita K, Arai R, Shoji S, et al.: Detection of multiple druggable mutations of lung cancer from cytology specimens by MINtS: An advanced medicine A trial. *Cancer Sci* 2023; 114: 3342-3351.
10. MINtS® 肺癌マルチ CDx ライブラリー調製試薬キット 添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/download/ivd/PDF/170005_30600EZX00033000_A_01_01.pdf
11. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2025年版. 2025年.

(受付：2026年1月9日)

(受理：2026年1月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

転移・再発乳がんにおける分子標的治療時代の治療戦略



栗田 智子

日本医科大学附属病院乳腺科

1. はじめに

乳がんは日本女性において最も罹患頻度の高い悪性腫瘍であり、2022年には年間約9万人が新たに罹患したと推計されている¹。一方で、診断技術および全身治療の進歩により生存率は着実に改善しているものの、遠隔転移を伴う転移性乳がんは依然として根治が困難であり、長期にわたる病勢制御とQOL維持を目的とした薬物療法が治療の中心となる。転移性乳がんは、初診時から転移を伴う de novo 転移が乳がん診断の約5~10%を占め、早期乳がんにおいても長期経過で約20~30%が遠隔転移再発を経験すると報告されている²。これらは臨床経過や治療反応性が一様ではなく、長期に病勢制御が得られる症例から、治療抵抗性を呈し予後不良となる症例まで幅広い臨床像を呈する。

近年、乳がんは腫瘍の生物学的特性に基づき、ホルモン受容体 (hormone receptor: HR) 陽性/陰性、HER2 陽性/陰性、トリプルネガティブ乳がん (triple-negative breast cancer: TNBC) に分類され、サブタイプが治療選択の基本的枠組みを形成している。転移性乳がんの生存中央値はサブタイプにより大きく異なり、概ね HR 陽性/HER2 陰性で約64~68カ月、HER2 陽性で約57~60カ月、TNBCで約13カ月と報告される²。この差は生物学的異質性に加え、分子標的治療、抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC)、免疫療法の進歩が臨床転帰に直結していることを示唆する。

こうした背景のもと、乳がん治療は従来の画一的治療から分子特性に基づく個別化治療へと大きく転換してきた。その中核を担う基盤がコンパニオン診断 (companion diagnostics: CDx) であり、さらに次世代シーケンサー (next-generation sequencing: NGS) を用いた包括的がんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling: CGP) の普及により、治療選択は多様化・複雑化している。本稿では、転移・再発乳がんにおける CDx と CGP を基盤とした治療選択の最新動向を概説し、本邦の実臨床に即した治療シーケンスの考え方と今後の展望を論じる。

2. コンパニオン診断の意義と進歩: CDx から CGP へ

CDx は、特定薬剤の有効性が期待される患者集団を同定し、治療適応の判定に資する体外診断である³。乳がん領域における主要バイオマーカーには、病理学的指標 (ER/PgR, HER2)、免疫療法選択に関わる指標 (PD-L1)、および分子標的治療に直結する遺伝子異常 (PIK3CA, AKT1, PTEN, BRCA1/2) などがあり、乳がん診療の根幹を形成している。

HR (ER/PgR) は免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) による評価が基本であり、内分泌療法の適応決定に直結する。HER2 は IHC および in situ hybridization (ISH) により評価され、HER2 2+ 症例など判定困難例に対しては ISH による遺伝子増幅確認が標準化されている⁴。PD-L1 については、免疫療法の適応判定において測定系の違いが臨床判断に影響し得るため、検査体系を理解した上での運用が重要である (注1)。

一方、NGS を用いた CGP は、多数のがん関連遺伝子異常を同時に解析可能とし、治療標的探索の裾野を拡張した⁵。転移・再発乳がんでは治療選択圧の下で腫瘍分子プロファイルが変化し得るため、病勢進行時の分子再評価が臨床的意義を持つ場合がある。さらに、血中腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) を含むリキッドバイオプシーは、腫瘍内不均一性を背景としたクローン進化を捉える手段として注目され、治療経過中の分子学的モニタリングや再発予測への応用が検討されている⁶。

ただし、CGP で同定される分子異常の“臨床的な扱い”は一様ではない。すなわち、①現行の標準治療に直結する所見、②治験や適応外使用の検討対象となる所見、③現時点では治療方針変更に結びつかない解釈情報に留まる所見が混在する。このため、患者の病勢、既治療歴、治療目標を踏まえ、分子所見を次治療薬選択へつなげていくことが重要となる。

本邦のがんゲノム医療では、CGP 結果を多職種で検討し、治療候補 (適応薬、適応外使用の可能性、治験など) を提示する体制として、エキスパートパネルが

制度上位置づけられている⁷。分子情報を実臨床に統合するうえで、同パネルが担う役割は大きい。

3. サブタイプ別にみた分子標的治療の最前線

3.1 HER2 陽性乳がん：ADC 時代の治療高度化と次の課題

HER2 陽性乳がんは全体の約 15~20%を占め、かつては予後不良群とされていたが、トラスツズマブ導入以後、治療成績は著明に改善した⁸。転移・再発例においては、トラスツズマブ+ペルツズマブ+タキサン併用療法が一次治療の標準として確立している⁹。

近年の治療体系を大きく変えたのは ADC の普及である。トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1) に続き、トラスツズマブ デルクステカン (T-DXd) は高い奏効率と生存延長効果を示し、二次治療以降の治療体系を再編した¹⁰。一方、T-DXd は間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) を含む安全性管理が重要であり、適切なモニタリングと早期介入が不可欠である。

3.2 HER2-low/ultralow : HER2 を連続スペクトラムとして捉える意義

近年、HER2 は単純な陽性/陰性の二分法ではなく、治療選択と連動する発現量の連続体 (スペクトラム) として捉える視点が臨床的に重要となっている。T-DXd は従来 HER2 陰性に分類されてきた IHC 1+ あるいは IHC 2+ /ISH 陰性に相当する HER2-low 集団においても治療効果を示し、HER2 評価が治療戦略に直結し得ることを明確にした¹¹。さらに、IHC 0 相当の一部にも微弱な HER2 発現を認め得る可能性が指摘され、HER2-ultralow の概念も提唱されているが、判定の再現性や臨床運用の整理は今後の課題である。

3.3 HR 陽性/HER2 陰性乳がん：内分泌抵抗性と治療シークエンスの再編

HR 陽性乳がんは全体の約 70%を占め、内分泌療法が治療の基盤である。転移・再発例では CDK4/6 阻害薬併用療法が一次治療の中心となり、臨床転帰を大きく改善した^{12,13}。CDK4/6 阻害薬にはパルボシクリブ、アベマシクリブなどが用いられ、投与スケジュールや有害事象プロファイルに差異を有するものの、いずれも内分泌療法単独と比較して病勢制御を有意に改善することが示されている。

一方で、多くの症例で内分泌抵抗性が治療上の課題となる。PIK3CA/AKT/mTOR 経路は HR 陽性/HER2 陰性進行乳がんにおいて高頻度に異常を呈し、内分泌

抵抗性の重要な分子基盤である²。mTOR 阻害薬エベロリムスは、変異の有無に必ずしも依存しない経路阻害薬として実臨床で活用されており、内分泌療法抵抗性に対する治療選択肢の一つとして位置づけられる。AKT 阻害薬カピバセルチブも、PIK3CA/AKT1/PTEN 異常を有する症例に対する治療選択肢として位置づけられている¹⁴。

また、BRCA1/2 病的バリエーション (gBRCA) を有する HER2 陰性乳がんでは、PARP 阻害薬 (オラパリブ、タラゾパリブ) が治療選択肢となり、分子異常に基づく治療の代表例である¹⁵⁻¹⁷。

ESR1 変異は内分泌抵抗性の代表的機序であり、特にアロマトーゼ阻害薬治療下で獲得されることが多い¹⁸。近年、経口選択的エストロゲン受容体分解薬 (oral SERD) の臨床導入が進み、ESR1 変異陽性例を中心に治療選択肢の拡張が期待される。従来から用いられるフルベストラントは、内分泌抵抗性局面における重要な治療基盤であり、分子標的治療との併用戦略においても位置づけが明確である。

さらに近年、内分泌抵抗性を呈する HR 陽性/HER2 陰性転移・再発乳がんにおいても ADC が重要性を増している。HER2-low/ultralow では T-DXd が臨床的選択肢として前景化し、HER2 陰性 (IHC 0) を含む症例や T-DXd 後の選択肢としては、TROP2 を標的とするダトボタマブ デルクステカン (Dato-DXd) やサシツズマブ・ゴビテカン (SG) が治療シークエンスに組み込まれつつある¹⁹。この領域では、内分泌治療、分子標的治療、ADC、化学療法の再配置が進行しており、患者背景と病勢に応じた治療順序の最適化が今後さらに重要となる。

3.4 TNBC : 免疫療法・抗 VEGF 療法・ADC による治療層別化

TNBC は再発率が高く予後不良であるが、近年は免疫チェックポイント阻害薬および ADC の導入により治療選択肢が拡充し、治療体系は大きく変化している。ペムプロリズマブは KEYNOTE-355 試験において、PD-L1 陽性集団で化学療法への上乗せ効果が示され、転移・再発例における重要な治療選択肢となった²⁰。また、アテゾリズマブも TNBC に対する免疫療法の選択肢として位置づけられている²¹ (注 1)。

加えて、免疫療法の適応とならない症例や速やかな腫瘍縮小を要する状況では、ベバシズマブ+パクリタキセル (Bev+PTX) を含む化学療法レジメンも重要な選択肢となる²²。さらに、既治療 TNBC では TROP2 標的 ADC であるサシツズマブ・ゴビテカンが重要な

治療選択肢として確立している¹⁹。免疫療法、抗VEGF療法、ADC、化学療法をどの順序で適用するかは、病勢、症状、既往治療歴を踏まえた臨床判断が求められる。

また、gBRCA1/2病的バリエーションを有するHER2陰性乳がんでは、TNBCにおいてもPARP阻害薬が重要な治療選択肢となる¹⁵⁻¹⁷。

4. 本邦における治療シーケンスの考え方

転移・再発乳がんの治療は原則として薬物療法が主体であり、治療目標は生存期間延長、症状緩和、QOL維持に置かれる。治療選択はサブタイプに加え、病勢（腫瘍量、症状、臓器機能障害の有無）、既往治療歴、併存疾患、患者の価値観を踏まえてシーケンスを構築することが本質となる。近年は奏効率の高い治療選択肢が拡充した結果、少数転移や制御可能な症例において局所療法を含む集学的治療が検討される場面も増加しており、適応は多職種で慎重に判断すべきである。

4.1 HER2陽性乳がんにおける治療アルゴリズム

HER2陽性転移・再発乳がんでは、一次治療としてトラスツマブ+ペルツマブ+タキサン併用療法を基本とし、二次治療ではT-DXdを中核に据える治療戦略が一般的である^{9,10}。一方で、HER2陽性転移・再発乳がんにおける現在の大きな課題は、T-DXd後に有効性が期待できる治療選択肢が限られやすい点にある。現実的には、T-DM1や、エリブリン、カペシタビン、ビノレルビンなどの化学療法を抗HER2薬と組み合わせた治療が中心となる。

HER2陽性乳がんでは脳転移が比較的高く、治療介入が臨床的課題となることが多い。脳転移合併例では、全身療法の選択に加え、ガンマナイフなどの定位放射線治療や全脳照射を含む局所療法を組み合わせた治療戦略が臨床経過に影響するため、個別の治療設計が重要となる。

また、脳転移を有するHER2陽性転移・再発乳がんにおいては、HER2チロシンキナーゼ阻害薬であるツカチニブを含む併用療法が生存期間延長を含む有効性を示すことが報告されている²⁶。

なお、T-DXdを含む併用療法（抗HER2抗体との併用を含む）に関する臨床開発も進展しており、治療成績のさらなる改善とともに、一次治療以降の治療体系が再編される可能性がある。

4.2 HR陽性/HER2陰性乳がんにおける治療アルゴリズム

HR陽性/HER2陰性転移・再発乳がんでは、一次治

療として内分泌療法にCDK4/6阻害薬（パルボシクリブ、アベマシクリブ等）を併用する治療が中心となる^{12,13}。内分泌療法はアロマターゼ阻害薬またはフルベストラントを基盤とし、病勢および既往治療歴を踏まえて選択される。病勢進行後は腫瘍量や臨床症状を総合的に評価し、分子異常に基づく治療戦略の再設計が重要となる。

PIK3CA/AKT/mTOR経路異常が示唆される場合には、mTOR阻害薬（エベロリムス）やAKT阻害薬（カピバセルチブ）を治療選択肢として位置づける¹⁴。また、BRCA1/2病的バリエーションを有する症例ではPARP阻害薬（オラパリブ、タラゾパリブ）を組み込み、治療シーケンスの最適化を図る¹⁵⁻¹⁷。

内分泌抵抗性が明確で腫瘍縮小を要する場合には、化学療法への移行を検討する。加えて、HER2-low/ultralowに該当する症例では、化学療法相当の治療ラインにおいてT-DXdが有力な選択肢となり、DESTINY-Breast04試験によりその臨床的位置づけが明確化された。さらに、HER2陰性（IHC 0）症例やT-DXd不適例、あるいは治療後の選択肢として、TROP2標的ADCであるDato-DXdも治療選択肢に位置づけ、TROPION-Breast01試験などの成績を踏まえた治療選択が行われる。また、SGはHR陽性/HER2陰性転移・再発乳がんにおいても有効性が示されており（TROPiCS-02試験）、治療選択肢の拡大に寄与している²⁵。

一方で、内分泌治療の選択肢としては、経口SERDの導入が進みつつあり、ESR1変異を含む内分泌抵抗性の理解と連動して今後重要性を増すと考えられる。ただし、ESR1変異検査を含むバイオマーカー結果を治療選択へ接続する運用面の確立は引き続き課題である。

4.3 TNBCにおける治療アルゴリズム

TNBCではPD-L1評価に基づき免疫療法+化学療法を検討し^{20,21}、免疫療法の適応とならない症例や速やかな腫瘍縮小を要する状況ではBev+PTXを含む化学療法レジメンも選択肢となる²²。病勢進行後は化学療法に加えてSGを治療選択肢として組み込み¹⁹、毒性プロファイルや患者背景を踏まえて治療ラインごとに最適化する。

5. 臨床実装上の課題：

分子所見を治療機会へ接続するために

CGPの普及は治療選択肢を拡張した一方で、実臨床での運用には課題が残されている。第一に、検体品質

や検査体制に依存して結果の解釈が影響を受け得る点である。第二に、分子異常が検出されても、対応薬剤が国内未承認である、保険償還外である、あるいは治験アクセスに制約があるなど、治療継続にギャップが生じる場合がある。第三に、CGP 結果には VUS など臨床的解釈が確立していない所見が一定割合含まれ、患者説明および意思決定支援の観点からも多職種連携が求められる。

これらを踏まえると、エキスパートパネルは分子所見の臨床的意義を整理し、到達可能な治療選択肢を提示する枠組みとして重要である⁷。

6. 未来展望：

動的モニタリング，集学的治療，AI の統合

転移・再発乳がんの治療は薬物療法が中心であるが、治療手段の進歩により病勢制御が得られる症例が増加したことから、臨床状況によっては局所療法を組み合わせた集学的治療戦略も検討される。特に少数転移 (oligometastatic disease) や制御可能な生物学的特性を有する症例では、局所介入を含む治療が議論される場面がある。

ctDNA 解析を用いた動的モニタリングは、画像評価に先行した治療効果の把握や耐性関連変異の検出を通じて、治療再設計に資する可能性がある。一方で、反復測定を前提とする運用コスト、体制整備、解析・報告のタイムライン、ならびに分子変化を治療介入へ結びつける前向きエビデンスの確立が課題であり、現時点では研究的側面が大きい。

AI を用いた病理画像解析や臨床データ統合は、形態学的情報の定量化と施設間再現性の向上を通じて、治療反応性予測や予後層別化の精緻化に資する可能性がある^{23,24}。

7. 結 語

転移・再発乳がん治療はサブタイプ分類を基盤としつつ、分子標的治療、ADC、免疫療法の進歩により急速に個別化が進展している。コンパニオン診断は治療適応判定に不可欠であり、CGP の普及によって標的探索と治療選択は多層化した。一方で、分子異常の検出が次治療選択へ直結しない現実も存在し、承認薬・保険償還・治験アクセスを含む臨床導入上の課題が顕在化している。

今後は、リキッドバイオプシーによる動的モニタリング、AI を含むデータ統合解析、ならびにエキスパートパネルを核とした意思決定支援体制の高度化により、分子情報を臨床アウトカムへ結びつける precision

oncology の実装がさらに加速すると考えられる。診断と治療を一体として最適化する医療基盤の構築こそが、転移・再発乳がん患者に希望を灯す個別化医療の未来を支える鍵となる。

注1 (PD-L1 測定系)：免疫療法の臨床運用においては、薬剤ごとにコンパニオン診断として用いられる PD-L1 測定系が異なる点に留意を要する。すなわち、ペムプロリズムマブでは 22C3 pharmDx を用いた combined positive score (CPS)、アテゾリズムマブでは SP142 を用いた immune cell (IC) スコアが用いられ、同一検体であっても判定体系が必ずしも一致しない。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 国立がん研究センター：がん統計 2023 (乳がん)。
2. Abdullah HMA, Chennapragada SS, Singh R, Zeidalkilani JM, Kesireddy M: Precision therapy in metastatic breast cancer: the current landscape of molecular alteration-based therapies. *Transl Breast Cancer Res* 2025; 6: 24.
3. U.S. Food and Drug Administration: *In Vitro Companion Diagnostic Devices: Guidance for Industry*. 2014.
4. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2105–2122.
5. Foundation Medicine Japan：がん遺伝子パネル検査概要。
6. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al: Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 223–238.
7. 厚生労働省：がんゲノム医療推進体制整備事業 報告書。
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–792.
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 724–734.
10. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of DESTINY-Breast03. *Nat Med* 2024; 30: 2208–2215.
11. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Prat A: HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102257.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1925–1936.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Ribociclib for HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 942–950.
14. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al.:

- Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023; 388: 2058–2070.
15. Robson M, Im SA, Senkus E, et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523–533.
 16. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763.
 17. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al.: Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394–2405.
 18. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al.: Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* 2015; 7: 313ra182.
 19. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al.: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541.
 20. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355). *Lancet* 2020; 396: 1817–1828.
 21. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.: Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–2121.
 22. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
 23. Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, et al.: Assessment of molecular relapse detection in early-stage breast cancer using ctDNA. *J Clin Oncol* 2019; 37: 418–427.
 24. Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, et al.: AI-based pathology and outcome prediction. *Nat Cancer* 2021; 2: 511–525.
 25. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al.: Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3365–3376.
 26. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al.: Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 597–609.

(受付：2026年1月26日)

(受理：2026年1月26日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

CGP 検査に適した検体の処理法



坂谷 貴司

東京慈恵会医科大学病理学講座・病院病理部

はじめに

進行がん診療において、がんゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling: CGP) 検査は、治療戦略を立案するうえで不可欠なコンパニオン診断として定着しつつある。標準治療の選択肢が限られる段階において、分子標的治療や治験への道を拓くためには、腫瘍の分子異常を的確に把握することが求められ、その前提として信頼性の高いゲノム情報が不可欠である。しかし、CGP 検査の成否は解析技術やプラットフォームの性能のみで規定されるものではない。実臨床においては、検体が「どこから採取されたか」だけでなく、「採取直後にどのように取り扱われ、どのタイミングで、どの条件下で固定されたか」という一連の工程が、最終的に得られるゲノム情報の質と解釈可能性を大きく左右している。すなわち、CGP 検査の品質は、検体採取の瞬間に始まり、固定が完了するまでの臨床現場での対応によって本質的に規定されている。CGP 検査に供される検体は、手術室、内視鏡室、外来処置室など、病理部門の管理外にある臨床の最前線で取り扱われる。採取後の短時間の放置、固定開始までの遅延、不適切な固定液の使用、固定時間のばらつきといった要因は、日常診療では看過されがちであるが、CGP 検査においては核酸品質の低下として顕在化し、解析不能や感度低下、さらには偽陰性という不可逆的な結果を招くことがある。これらの工程は、病理医のみならず、検体を扱う臨床医が主体的に関与しなければ制御できない領域である。臨床医にとって「適切に検体を採取した」という認識と、「CGP 検査に適した検体として成立している」という評価との間には、しばしば認識のずれが生じることがある。その多くは、採取そのものではなく、採取直後の検体取り扱いや固定に関する情報共有や運用の違いに起因している。したがって、CGP 検査を有効な診療手段として活用するためには、検体採取技術に加え、採取後から固定完了までの検体管理を診療プロセスの一部として捉え、臨床医自身が意識的に関与することが重要である。

本稿では、がんゲノム医療に携わる病理専門医の立

場から、CGP 検査に適した検体を成立させるために、臨床医が採取直後から固定に至るまでの各段階で留意すべき検体取扱いの原則を体系的に解説する。限られた一検体から最大限の分子情報を引き出すためには、解析技術以前に、臨床医と病理医が検体品質に対する共通理解と責任を共有することが不可欠である。本稿が、その認識を共有する契機となることを期待したい。

1. がんゲノム医療における病理検体の基本的考え方

CGP 検査の多くは、ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) 検体を解析対象としている。FFPE 検体は長期保存性に優れる一方で、ホルマリンによる核酸架橋や断片化を避けることはできず、検体処理が不適切であった場合には、解析失敗や偽陰性の直接的な原因となり得る。そのため、CGP 検査を念頭に置いた病理検体処理においては、「診断に十分な形態保存」と「分子解析に耐えうる核酸品質」の両立が本質的に求められる。この点について、日本においては日本病理学会が策定した「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程」において、がんゲノム医療に供する検体の基本的要件が明示されている¹⁾。同規程では、CGP 検査を含む遺伝子パネル検査の前提条件として、適切な固定条件、虚血時間の管理、腫瘍含有率の確保などが体系的に整理されており、病理医のみならず臨床医も含めて遵守すべき共通基盤として位置付けられている。CGP 検査の多くは、FFPE 検体を解析対象としている。特に進行がん症例では、再発・転移巣からの検体提出であることが多く、検体量自体に限られることも少なくない。そのため、検体採取の時点から将来的な CGP 検査の可能性を見据え、限られた検体をいかに適切に管理するかという視点を持つことが重要である。

2. 検体採取から固定まで: 時間管理の重要性

CGP 検査において得られるゲノム情報の質は、検体採取後から固定完了までの時間管理に大きく依存する。この工程は、病理部門に検体が提出される以前、

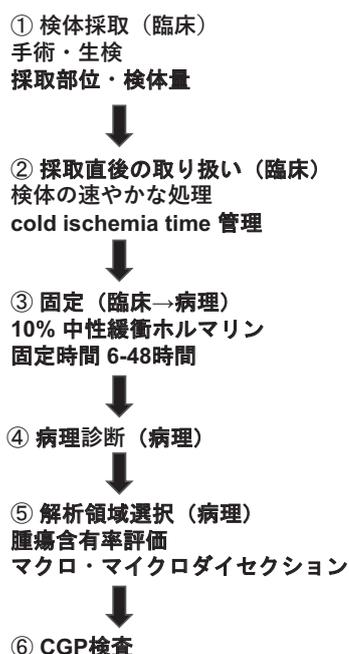


図1 CGP検査に供される病理検体のフロー

すなわち臨床現場で完結している場合が多く、その成否は臨床医の理解と運用に委ねられている。形態診断においては問題とならなかったわずかな時間差や取り扱いの違いが、CGP検査においては解析成功率や検出感度を左右する要因となり得る。本稿では、CGP検査に供される病理検体を採取から解析に至る一連の工程として捉え、それぞれの段階を順に概説する。図1に、その全体像を示す。

2.1 検体採取直後の取り扱い

検体採取直後の扱いは、核酸品質を左右する最初の重要な分岐点である。採取された検体は、血流遮断とともに急速に虚血状態に陥り、体温下で放置されることで核酸分解が進行する。とくに実質臓器由来の検体や壊死を伴いやすい腫瘍では、その影響が顕著となる。実臨床では、検体を「一時的に台の上に置く」「後でまとめて固定する」といった対応が慣習的に行われることがあるが、こうした短時間の放置であっても、CGP検査を前提とした場合には無視できない影響を及ぼす可能性がある。手術室では閉創操作や次症例への移行、内視鏡室やIVR室では手技後の処理や記録業務などが優先される中で、検体処理が後回しにされやすい点は、病理検体全般に共通するピットフォールといえる。とくにCGP検査を想定する症例では、こうした運用が核酸品質に影響し得るため、検体採取直後から固定までを診療行為の一部として明確に位置付け、

採取後は速やかに次工程へ移行する意識をチーム全体で共有することが重要である。

2.2 cold ischemia time 短縮の具体策

検体採取から固定開始までの時間、いわゆる cold ischemia time は、CGP検査における核酸品質を規定する重要な指標である。内視鏡的に切除された消化管組織、比較的小型の組織については、速やかに固定液に浸漬固定することが望ましく、手術による切除検体においても採取後30分以上室温で保持することは極力回避し、摘出後は速やかに冷蔵庫等4℃下で保管し、1時間以内、遅くとも3時間以内に固定を開始することが望ましいとされている。この保管温度および時間管理が守られているか否かが、後の解析成功率に直結する。cold ischemia timeの短縮は、個々の医師の注意喚起だけで達成できるものではない。採取前にホルマリン容器を準備しておく、採取後ただちに看護師や臨床検査技師と連携して固定工程へ移行するなど、チーム医療としての動線設計が不可欠である。とくに外来生検やIVR下生検では、検体搬送や固定開始の責任所在が曖昧になりやすく、施設ごとの標準手順の整備が求められる。cold ischemia timeの管理は核酸品質確保のための重要項目として位置付けられており、固定開始までの時間を施設として標準化することが推奨される。これは、特定の診療科や担当者の努力に依存するのではなく、医療機関全体として遵守すべき品質管理項目である。

2.3 固定液の種類と固定条件

固定液は10%中性緩衝ホルマリン(10% neutral buffered formalin : NBF)が標準であり、臨床現場で使用される固定液もこれに統一されていることが望ましい。未緩衝ホルマリンや、長期保存によりpHが低下した固定液は、核酸架橋や脱塩基反応を助長し、核酸品質の低下を通じてCGP検査不成功の原因となり得る。「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程」では、固定液として10%中性緩衝ホルマリンを使用すること、ならびに固定時間を原則6~48時間の範囲内に収めることが明記されている。これは、形態診断と分子解析の双方に配慮した現実的な基準であり、臨床側が独自の判断で固定条件を変更することは避けるべきである。また、「小さい検体だから短時間でよい」「大きい検体だから長時間必要」といった経験則のみに基づいて固定時間を調整することも推奨されない。とくに針生検や小生検検体では固定時間が短すぎると免疫組織化学での反応不良の原因となり、また過

固定では核酸劣化が生じやすいため、原則として規程に示された固定時間範囲を遵守し、必要に応じて病理部門と事前に固定条件を共有しておくことが望ましい。

3. 解析領域の選択と腫瘍含有率の評価

CGP 検査において、解析領域の選択および腫瘍含有率の評価は、病理医の専門性が最も直接的に反映される工程の一つである。解析感度や変異検出能に直結するため、形態診断とは異なる視点で標本を評価し、どの領域を解析対象とするかを判断することが求められる。この判断は病理医の専門的裁量に基づいて行われるが、完全に独立した作業ではない。採取部位、治療歴、画像上での腫瘍の性状、壊死や線維化の程度といった臨床情報は、腫瘍成分の分布や背景変化を理解するうえで重要な補助情報となる。とくに進行がん症例や再生検、治療後検体では、「どの病変を狙って採取された検体であるか」という情報が、解析領域の選択に影響を及ぼす場合がある。すなわち、腫瘍含有率は単なる数値基準ではなく、検査系の限界と臨床的意義を踏まえた専門的判断事項であり、その判断は病理医の専門的裁量に委ねられている。CGP 検査を想定した検体提出に際しては、必要最低限の臨床情報が病理部門と共有されていることが望ましい。

3.1 腫瘍含有率

CGP 検査の解析感度は腫瘍含有率に依存する。多くの遺伝子パネル検査では、腫瘍含有率 20~30% 以上が一つの目安とされており、病理医による正確な評価が不可欠である。HE 標本上で腫瘍領域を確認し、非腫瘍成分（壊死、炎症細胞、線維性間質など）を可能な限り除外した解析領域を選択することが重要である。

3.2 マクロダイセクションおよびマイクロダイセクション

腫瘍含有率が低い症例では、マクロダイセクションによる腫瘍成分の濃縮が有効な手段となる。HE 標本を参照しながら腫瘍領域を選択することで、解析可能性を高めることができる。一方、極めて小さな腫瘍巣や背景成分が多い症例では、レーザーマイクロダイセクションの適応が検討される場合もあるが、実臨床においてはコストや作業時間の制約から、適用は限定的である。

4. Liquid biopsy 検体を用いた

CGP 検査の位置付けと留意点

血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA :

ctDNA) を解析対象とする liquid biopsy 検体を用いたがん CGP 検査は、進行がん診療において重要な手段として位置付けられつつある。Liquid biopsy 検体の最大の利点は、低侵襲かつ反復的な検体取得が可能である点にある。再生検が困難な症例や、病勢進行が速く迅速な分子情報が求められる状況においては、検体採取から結果返却までの時間 (turnaround time : TAT) が短い血漿 CGP 検査が有用となる場合がある²。また、治療経過中に出現する耐性変異や分子プロファイルの変化を時系列で捉えられる点も、重要な特性である。一方で、血漿 CGP 検査は腫瘍由来 ctDNA 量に強く依存する検査であり、組織検体と比較して偽陰性率が高いことが指摘されている。とくに、腫瘍量が少ない症例、増殖速度の遅い腫瘍、脳腫瘍や一部の消化器がん、肺転移や腹膜播種のみを有する大腸がんなどでは、ctDNA 量が十分に検出されない可能性がある。このため、血漿検体で変異が検出されなかった場合であっても、分子異常の不存在を直ちに結論づけることは適切ではない。また、血漿検体では、コピー数変化や融合遺伝子の検出感度が低下する場合があること、さらに加齢に伴い頻度が増加するクローン造血由来変異 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential : CHIP) との鑑別が問題となる点にも留意が必要である。これらは検査技術上の限界というよりも、血漿検体という解析対象の生物学的特性に起因するものであり、結果解釈において専門的な判断が求められる領域である。原則として腫瘍検体を用いた CGP 検査が優先されるべきであると思われるが、①組織検体の採取が困難、②十分な腫瘍含有率や核酸品質が見込めない、③迅速な結果返却が必要、といった条件下では、血漿 CGP 検査を選択されることもある。すなわち、liquid biopsy 検体は組織検体を代替するものではなく、臨床状況に応じて補完的に用いられるべき検体である。組織検体と血漿検体の双方の特性を踏まえ、最適な CGP 検査を選択することが、がんゲノム医療の質を担保する上で不可欠である。

5. CGP 時代における検体マネジメントの課題と病理医の役割

CGP 検査が保険診療として定着する一方で、検体不適合による解析失敗や、得られた結果が治療選択に直結しない症例が依然として一定数存在する。これらの課題は、検査技術そのものの限界に加え、検体の選択や処理過程における判断が適切でなかったことに起因する場合も少なくない。このような状況において、病理医は、提出された検体の適格性を評価する役割に加

え、診療の流れの中で検体の取り扱いや提出に関する情報を臨床側と共有することが求められる場面がある。とくに初回診断時に CGP 検査が想定されていなかった症例では、後治療の段階で解析に耐えうる検体が残存していないという問題が現実には生じ得る。こうした課題は病理部門のみで解決できるものではなく、臨床各科との連携を前提とした検体マネジメント体制の構築が不可欠である。今後、解析技術の進歩により検体要件は変化していく可能性があるが、現時点では検体品質の確保ががんゲノム医療の実効性を左右する重要な基盤であることに変わりはない。

おわりに

CGP 検査に適した検体処理は、病理部門や検査室内で完結する技術的課題ではなく、日常診療の中で臨床医が担っている検体の取り扱い一つひとつに支えられている。どの部位から検体を採取し、採取後にどのように取り扱い、どの条件で固定・提出されたかという一連の過程は、後日のゲノム解析結果の質と解釈可能性に直結する重要な工程である。CGP 検査を真に患者の治療につなげるためには、高度な解析技術のみならず、その入口となる検体が適切に取り扱われているこ

とが不可欠である。本稿が、検体採取から提出に至る各工程を改めて見直す契機となり、臨床医と病理医が共通の理解のもとでがんゲノム医療に取り組む一助となれば幸いである。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 一般社団法人 日本病理学会編：ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定. 2019.
2. 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会 3 学会合同ゲノム医療推進タスクフォース：血中循環腫瘍 DNA を用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言. 2021.

(受付：2026 年 1 月 26 日)

(受理：2026 年 1 月 26 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。

—グラビアー—

新規子宮内胎児発育不全モデルマウスの構築～さまざまな要因からの検討～

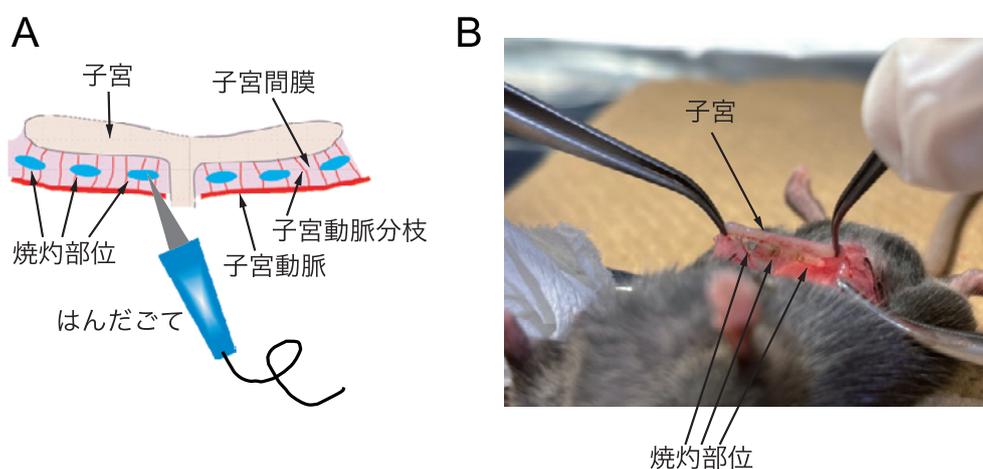
根岸 靖幸^{1,2} 伊東 杏奈³ 小山奈那佳³¹日本医科大学微生物学・免疫学教室²日本医科大学女性診療科・産科³日本医科大学医学部Development of novel mouse models for fetal growth restriction:
insights from multiple etiological factorsYasuyuki Negishi^{1,2}, Anna Ito³ and Nanaka Oyama³¹Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School²Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School³School of Medicine, Nippon Medical School

図1

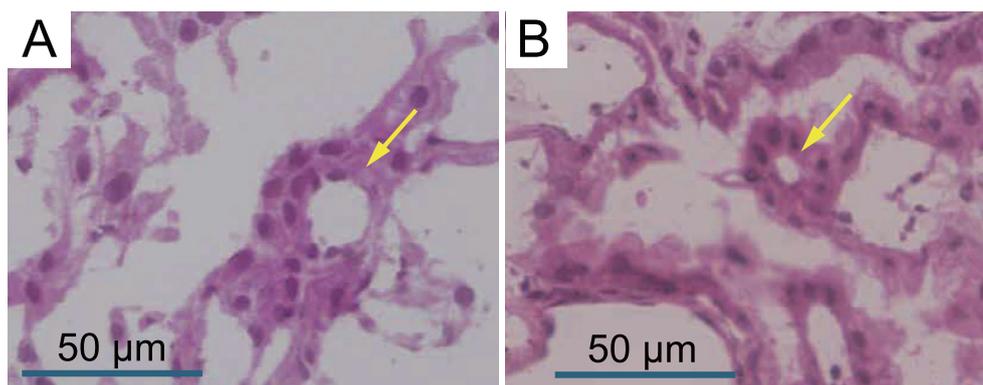


図2

子宮内胎児発育不全 (fetal growth restriction : FGR) は、胎児が本来有すべき発育能を十分に発揮できない病態であり、周産期死亡や長期予後不良の主要因である¹。近

年、胎内環境が出生後の生活習慣病リスクを規定するという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説²の観点からも、その重要性は大きい。

連絡先：根岸靖幸 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学微生物学・免疫学教室

E-mail: negi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

胎盤形成不全はFGRの重要な要因であり、流産・早産のほか妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP) の発症にも密接に関連する³。一方で、FGRには炎症、感染、母体基礎疾患など多因子が関与することが知られており、発症機序の解明は十分とは言えず、有効な治療法も確立されていない。こうした背景から、疾患メカニズムの理解と新規治療戦略の開発には、動物モデルを用いた基礎研究が不可欠である。そこで我々は、妊娠マウスを用いた複数のFGRおよびHDPモデルの構築を進めている。

現在我々は、生後6週齢のメスマウスの子宮動脈分枝をはんだごとを用いて焼灼し、その後妊娠させることで、FGRおよびHDPを発症するモデルを確立している(図1)。この時、脱着膜内の螺旋動脈の狭小化を認めており(図2)、本モデルは、子宮筋腫や腺筋症などによる慢性的胎盤血流障害に起因するFGRおよびHDPを模倣すると考えている。

第二に、妊娠初期に軽微感染を模倣した少量リポポリサッカライドを投与することで、流産を伴わずにFGRを誘導できることを見出している。これは妊娠初期環境が妊娠転帰に影響する可能性を示し、プレコンセプションal・ケアの重要性を支持する(未発表データ)。

さらに、炎症性サイトカインIL-18欠損マウスでは、FGRおよびHDP様表現型が誘導され、適切なIL-18シグナルが胎盤形成と胎児発育に必須であることを報告した⁴。

以上より、我々は多角的アプローチによりFGRおよびHDPの病態解明と治療標的探索を進めている。

図1 子宮動脈分枝焼灼による子宮内発育不全モデルマウスの作成。(A) モデルマウス作製のシェーマ。概ね1/2~1/3の領域(横の長さ)を目安に焼灼する。(B) 実際のマウス処置。生後6週齢のメスマウス(C57/BL6)を用いる。

図2 妊娠10.5日目の胎盤脱着膜中の螺旋動脈(黄色矢印、HE染色)。(A) Shamマウスおよび(B) 子宮動脈分枝焼灼マウス。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W: Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Matern Fetal Med* 2022; 4: 186-196.
2. Lu HQ, Hu R: Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. *AJP reports* 2019; 9: e275-e291.
3. Roberts JM, Hubel CA: The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 Suppl A: S32-37.
4. Ino H, Negishi Y, Horii Y, et al: IL-18 produced by pregnant uterus promotes essential inflammatory responses and fetoplacental growth. *Cell Rep* 2025 (in press).

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—症例報告—

術前化学療法中に G-CSF 関連大動脈炎を発症した乳癌の 1 例

片山結美香¹ 中村 卓² 栗田 智子¹ 眞鍋恵理子¹
佐野 恵美¹ 桑名 正隆³ 三浦 友也³ 武井 寛幸¹

¹日本医科大学大学院医学研究科乳腺外科学分野

²札幌医科大学外科学講座乳腺・内分泌外科分野

³日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

A Case of G-CSF-Associated Aortitis during Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Yumika Katayama¹, Takashi Nakamura², Tomoko Kurita¹, Eriko Manabe¹,
Megumi Sano¹, Masataka Kuwana³, Tomoya Miura³ and Hiroyuki Takei¹

¹Department of Breast Surgery and Oncology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

²Department of Surgery, Division of Breast Surgery, Sapporo Medical University

³Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

We report a case of aortic arteritis associated with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) administration during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. The patient, a 62-year-old woman, underwent treatment for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive left invasive ductal carcinoma. Eleven days after receiving pegfilgrastim (3.6 mg) for febrile neutropenia prophylaxis, she developed fever and chest pain. Despite a five-day course of oral levofloxacin, the symptoms persisted, prompting emergency transportation to our hospital.

Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed aortic wall thickening and perivascular fat stranding. After excluding infectious arteritis and primary vasculitis, we diagnosed pegfilgrastim-induced aortitis. Corticosteroid therapy with prednisolone (40 mg/day) was initiated on Day 11 after symptom onset, resulting in rapid defervescence and decreased inflammatory marker levels. The corticosteroid dose was gradually tapered and discontinued on Day 57, with no recurrence of vasculitis. Due to the risk of relapse associated with further G-CSF exposure, neoadjuvant chemotherapy was discontinued, and surgical treatment for breast cancer was performed.

G-CSF-associated aortitis is a rare adverse event, with an estimated incidence of approximately 0.47%. It typically presents within 10 days of G-CSF administration and manifests as fever, and chest or neck pain. This condition has been more frequently reported in Asia, particularly in Japan, and mostly affects women. Laboratory findings are generally non-specific, often showing leukocytosis and an elevated C-reactive protein level. Diagnosis is established primarily using contrast-enhanced CT.

Correspondence to Yumika Katayama, Department of Breast Surgery and Oncology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: s14-026ky@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

While corticosteroid therapy is often effective, some patients have spontaneous remission. As a result, optimal indications, dosage, and tapering strategies for corticosteroid use remain unclear. The prognosis is generally favorable, although serious complications such as aortic dissection have been reported. The case reported here represents a typical clinical course for a patient with G-CSF-associated aortitis. In patients developing fever during chemotherapy, it is essential to consider a broad differential diagnosis, including G-CSF-associated aortitis.

(日本医科大学医学会雑誌 2026; 22: 30-34)

Key words: breast cancer, granulocyte colony stimulating factor, aortitis, pegfilgrastim, neoadjuvant chemotherapy

緒言

Pegfilgrastimは血中半減期の長い持続型Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)製剤であり、がん化学療法による発熱性好中球減少症(Febrile neutropenia, FN)の発症抑制の適応で2014年に国内承認され、現在多くの症例で使用されている。大型血管炎は、稀だがG-CSF製剤の重大な副作用であり、FNに似た症状を呈することから診断に苦慮することも多い。今回、乳癌術前化学療法中にG-CSF関連大動脈炎を発症した1例を経験したため報告する。

症例

症例：62歳，女性。

主訴：発熱，胸痛。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，脂肪肝，喘息。

現病歴：左浸潤性乳管癌 cT1c N0 M0, cStage I, Estrogen receptor (ER) 陰性, Progesterone receptor (PgR) 陰性, Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) score 2+ (FISH 3.2), Ki-67 40% の診断で、術前化学療法として tri-weekly Trastuzumab + Pertuzumab (Tmab + Pmab) + weekly Paclitaxel (wPTX) の併用療法を開始し、特記すべき有害事象なく計4サイクル(12週)完遂した。その後 Epirubicin + Cyclophosphamide (EC) 療法を開始し、FN 予防目的に EC 投与 27 時間後にジェーラスタボディーポッド[®]にて Pegfilgrastim 3.6 mg が自動投与された。EC1 サイクル目 day12 より 38°C 台の発熱あり、FN を想定して Levofloxacin (LVFX) 5 日間内服指示するも改善乏しく、day17 に近医を受診し、発熱、吸気時胸痛、炎症反応高値認め、当院救急搬送、同日入院となった。

来院時現症：身長 162.5 cm, 体重 72.8 kg, 意識清明, 体温 37.7°C, 血圧 116/69 mmHg, 脈拍 87/min, 呼吸数 16/min, SpO2 97% (room air)

血液検査 (Table 1)：白血球・炎症反応高値, 各種感染症検査陰性, 血液培養陰性, ANCA 陰性。

ウイルス抗原検査：COVID-19 抗原陰性, インフルエンザ抗原陰性。

尿検査：尿路感染所見なし, 尿培養陰性。

入院当日, 血液・尿検査, 単純 CT (Fig. 1a) を施行したが, 高度な炎症所見に対し熱源を示唆する所見は認めなかった。明らかな感染源は特定できなかったが, FN を第一に考えて Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC) 4.5 g q8h で加療開始した。

入院 2 日目に放射線科 CT 読影にて胸部大動脈の壁肥厚を指摘され, また頸部痛出現もあり, 血管炎が疑われリウマチ膠原病内科に診察を依頼した。前処置後に造影 CT (Fig. 1b) を施行し, 大動脈弓に局限する double ring-like pattern を認めた。眼底造影検査, 心エコーにて, 血管炎症候群 (大型血管炎) でみられる重大な合併症である眼虚血や心筋虚血などが無いことを確認した。側頭動脈の怒張・硬結などの特徴的な身体所見はなく, 自己免疫抗体・各種感染症検査も陰性であった (Table 1)。

TAZ/PIPC での改善が乏しく発熱が持続することから, Pegfilgrastim による薬剤性血管炎と暫定診断し, EC 療法 Day22 (発症 11 日目) からプレドニゾン (PSL) 40 mg/日で治療を開始した。治療開始後速やかに解熱・炎症反応改善がみられ, PSL を漸減し day42 (治療開始 21 日目) に PSL20 mg/日で退院となった (Fig. 2)。外来で PSL を漸減し, 治療開始 57 日目に投与終了となった。以降血管炎の再燃はなかったが, Pegfilgrastim 再投与による再燃リスクを考慮して術前化学療法は終了とし, 治療開始 70 日目 (PSL 投与終了 14 日目) に乳癌手術 (乳房部分切除術, センチネルリンパ節生検) を行った。術後は病理

Table 1 Blood Test Results at Admission

WBC	21,900 / μ L	AST	22 U/L	TropT	0.012 ng/mL
Neut	87.2 %	ALT	37 U/L	NT-proBNP	424.0 pg/mL
Lympho	4.5 %	LDH	166 U/L	プロカルシトニン	0.24 ng/mL
Mono	8.0 %	ALP	183 U/L	血沈 (1時間値)	>140 mm/h
Eosino	0.1 %	γ GTP	45 U/L		
Baso	0.2 %	CK	27 U/L	MPO-ANCA	<0.2 IU/mL
RBC	245×10^4 / μ L	T-Bil	0.70 mg/dL	PR3-ANCA	<0.6 IU/mL
Hb	7.5 g/dL	BUN	22.5 mg/dL		
PLT	366×10^3 / μ L	Cre	0.92 mg/dL	HBs 抗原	陰性
		TP	5.6 g/dL	HBs 抗体	2.0 未満 mIU/mL
PT	57.3 %	Alb	2.4 g/dL	HBc 抗体	陰性
APTT	52.1 秒	CRP	34.66 mg/dL	HCV 抗体	陰性
D-dimer	2.7 ug/mL	Na	141 mmol/L	CMV 抗原	陰性
FDP	8.8 ug/mL	Cl	109 mmol/L	T-SPOT	陰性
		K	3.9 mmol/L	梅毒検査	陰性
		Ca	8.6 mg/dL		
		Glu	96 mg/dL		
		HbA1c	5.4 %		

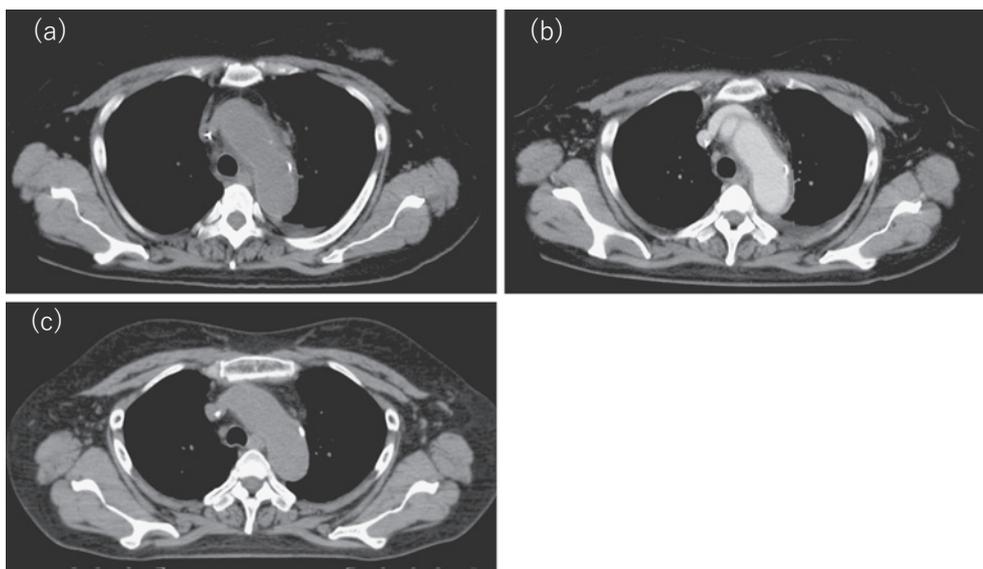


Fig. 1 CT Images Before and After Treatment with Prednisolone (PSL)

Non-contrast-enhanced CT (a) and contrast-enhanced CT (b) at admission show circumferential wall thickening of the aorta and areas of increased attenuation in the perivascular fat. Non-contrast-enhanced CT after PSL (c) demonstrates improvement in the aortic wall thickening.

学的完全奏効（原発浸潤癌巣の消失，リンパ節転移陰性）が得られ，術後薬物療法として Tmab+Pmab 14 サイクルを実施した。

考 察

FN は感染症による致命的な経過や治療中断・減量による腫瘍治療効果の減弱につながるため，FN 発症率の低下は化学療法において非常に重要である。乳癌

に対する Docetaxel+Cyclophosphamide (TC) 療法において pegfilgrastim の使用により FN 発症率は 68.8% から 1.2% に低下したと報告され¹，G-CSF 適正使用ガイドラインでは，高リスクレジメンに対して一次予防投与が強く推奨されている。

G-CSF 関連大動脈炎は 2004 年に Darie らにより初めて報告され²，2018 年には G-CSF 製剤の重大な副作用として添付文書に追記された。その発症頻度は 0.47% と稀であり，pegfilgrastim, filgrastim,

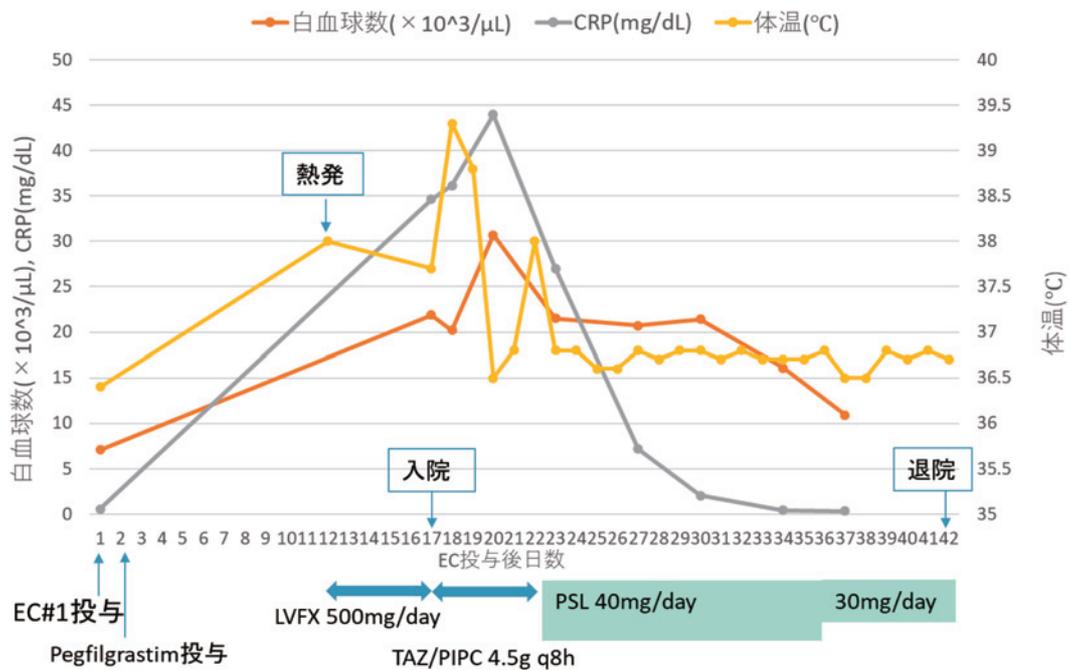


Fig. 2 Progress after EC administration
Following treatment with PSL, the patient's fever resolved and CRP levels improved rapidly.

lenograstim の順に頻度が高い³。主な症状は発熱、頸部・胸部痛で、G-CSF 投与後 10 日以内に発症することが多い点で FN との鑑別を要する⁴。報告はアジア、特に日本からが多く、女性が 8 割を占める⁵。原疾患は乳癌、悪性リンパ腫、子宮癌、卵巣癌などが多く、進行再発癌での報告が多い⁴。発症機序は明らかになっていないが、G-CSF 投与による IL-6 などの炎症性サイトカイン産生刺激が関与すると考えられている⁶。Hoshina らは化学療法による腫瘍崩壊によっても炎症性サイトカインが産生されると推測し、腫瘍量との関連も指摘している⁴。術前化学療法中の発症例で術後病理結果を報告されている症例は少なく、化学療法の治療効果と本症の発症との関連性について現時点での検討は困難である。

G-CSF 関連大動脈炎は、血液検査では白血球（好中球）増多、CRP 高値など非特異的な炎症所見のみで、IL-6 が CRP の推移に相関するという報告がある^{5,6}。血管炎症候群は罹患血管径に基づいて、大型血管炎（巨細胞性動脈炎/高安動脈炎）、中型血管炎（結節性多発動脈炎/川崎病）、小型血管炎（ANCA 関連血管炎など）に分類され、罹患血管の重複する血管炎症候群（大型血管炎）は G-CSF 関連大動脈炎と鑑別を要する。いずれも診断には造影 CT などの画像検査が用いられ、炎症血管の壁肥厚、周囲脂肪織濃度混濁、造影 CT 後期相にて大動脈壁の double ring-like pattern を認める⁷。G-CSF 関連大動脈炎は、胸腹部大

動脈などの弾性型動脈での発症が多く^{4,5}、巨細胞性動脈炎/高安動脈炎では胸腹部大動脈に加えて大動脈の分枝にも分布することが多い。臨床的に鑑別は困難であるが、再燃を繰り返すことの多い巨細胞性動脈炎/高安動脈炎に対し、self-limiting な臨床経過を呈するため G-CSF 関連大動脈炎と診断することがほとんどである。本症例では、巨細胞性動脈炎にみられる側頭動脈の怒張・硬結、眼虚血、顎跛行などを伴わないこと、高安動脈炎は 60 歳以下での発症が必須事項であることも根拠となり、これらの疾患が除外された。

治療に関しては、グルココルチコイド治療が著効する例が多いが、非投与で自然寛解を得られた例も複数報告があり^{4,5}、その適応や投与量・減量方法などについて明確なエビデンスはない。発症から寛解までの期間がグルココルチコイド投与例と非投与例でいずれも 16 日前後と有意差が出なかったという報告もある⁴。予後良好とされているが、大動脈解離などの重篤な合併症の報告もあり⁷、自然経過で改善が乏しい場合はグルココルチコイドによる治療は妥当と考える。本症例では、巨細胞性動脈炎/高安動脈炎の治療初期量である PSL 0.5~1.0 mg/kg/day を参考として、PSL 40 mg (0.67 mg/kg/day) で治療を開始した。巨細胞性動脈炎/高安動脈炎は再燃リスクが高いため、1~2 年かけての PSL 減量や維持量の継続が推奨されているが⁷、G-CSF 関連大動脈炎は比較的短期間で減量・治療終了が可能である。寛解後の同一の G-CSF 製剤

再投与は、血管炎再燃例が複数報告されており推奨されない。しかし、短時間作用型 G-CSF に変更して再燃なく経過した報告があり¹⁰、リスクベネフィットを勘案の上で許容される⁴。

結 語

今回報告した症例は、60代女性の pegfilgrastim 投与 10 日後に発症した発熱・胸痛であり G-CSF 関連大動脈炎としては典型的な症例であった。当疾患は FN との鑑別が治療開始において重要だが、再燃をくり返し生命・機能予後が不良な血管炎症候群との鑑別も重要である。化学療法中の発熱については、G-CSF 関連大動脈炎を含めた様々な鑑別疾患を念頭におく必要がある。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, et al: Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel /cyclophosphamide chemotherapy. 2015; 23: 1137-1143.
2. Darie C, Boutalba S, Fichter P, et al: Aortitis after G-CSF injections. Rev Med Interne 2004; 25: 225-229.
3. Oshima Y, Takahashi S, Tani K, Tojo A: Granulocyte colony-stimulating factor-associated aortitis in the Japanese Adverse Drug Event Report database.

Cytokine 2019; 119: 47-51.

4. Hoshina H, Takei H: Granulocyte-colony stimulating factor-associated aortitis in cancer: A systematic literature review. Cancer Treatment and Research Communications 2021; 29: 10045.
5. 小林達則, 上山 聡: ステロイドの短期投与で寛解した乳癌術後ペグフィルグラスチム誘発大型血管炎の 1 例-67 報告例の検討. 臨床外科 2024; 79: 697-702.
6. Sato Y, Kaji S, Ueda H, Tomii K: Thoracic aortitis and aortic dissection following pegfilgrastim administration. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2017; 52: 993-994.
7. 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会ほか: 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018.
8. 池田裕里恵, 奥泉 譲, 木原好則, 上原敦志, 新潟県立中央病院放射線診断科: G-CSF 製剤投与後に発症した大型血管炎 6 例の画像的検討. 新潟県立中央病院医誌 2019; 27: 10-13.
9. 千野辰徳, 大場崇旦, 山本佳那ほか: 乳癌化学療法中 Pegfilgrastim 投与後に動脈炎所見を認めた 1 例. 痛と化学療法 2018; 45: 1771-1774.
10. 山口 央: 免疫関連有害事象 (irAE) と自己免疫疾患 T 細胞の活性化が引き起こす多彩な全身症状とそのマネジメント. Hospitalist 2021; 9: 230-243.

(受付: 2025 年 10 月 8 日)

(受理: 2025 年 11 月 17 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 話 題 —

みえない疾患の早期発見：
新しい新生児マススクリーニングの発展と課題日本医科大学武蔵小杉病院小児科
田嶋 華子

はじめに

新生児マススクリーニング (newborn screening ; NBS) は、新生児期に先天性疾患を発見し、早期に介入することで健康被害を軽減することを目的としている。日本では1977年に全国で導入され、初期の対象疾患はアミノ酸代謝異常症 (フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メープルシロップ尿症, ヒスチジン血症), ガラクトース血症, 先天性甲状腺機能低下症, 先天性副腎過形成症であった。「みえない」疾患を無症状のうちに診断し、早期に治療を開始することで、後遺症を含めた予後・QOLの改善や将来的な医療・福祉負担の軽減にもつながる。しかし、診断・治療の進歩に伴い新たな課題も出てきている。たとえば、日本国内における地域格差, どの疾患を対象とすべきか, 結果の伝え方や親への情報提供のあり方などである。そこで本稿では、近年新たに対象疾患として加わった疾患の、NBS導入の効果やNBSにおける課題につき述べる。

対象疾患の拡大とその背景

2010年代から全国でタンデムマス法を用いたNBSが開始された。対象疾患数は自治体により異なるが、有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症を含めた約20疾患となった。さらに近年、多くの自治体で脊髄性筋萎縮症, 重症複合免疫不全症, ライソゾーム病などが公費でマススクリーニング可能となり、「拡大マススクリーニング」と呼ばれている。従来「治療法が未確立」「頻度が低い」などNBS基準では除外されていた疾患でも、医学の進歩とともに診断・治療の技術が確立し、早期診断・治療介入の意義が明らかとなり、新たにNBSの対象となった。

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy ; SMA) は、SMN1遺伝子の欠失によりSMNタンパクが著しく減少し、脊髄前角の運動神経細胞が変性・脱落して筋萎縮を生じ、全身の筋力低下と運動機能の喪失を経て呼吸不全に至る常染色体潜性遺伝疾患である。代表的な疾患はWerdnig-Hoffmann病である。NBSでは、ろ紙血からSMN1遺伝子欠失の有無をPCR法で検出する。SMAは発症前に治療を開始することで、運動神経の不可逆的な障害や症状の進行を抑えることが可能となっており、現在SMN2スプライシング修飾薬 (ヌシネルセン, リズジプラム) やアデ

ノ随伴ウィルスベクターを用いた遺伝子治療 (オナセムノゲンアベパルボベク) が実用化されている。発症前投与により、歩行獲得や人工呼吸管理の回避が期待できる。スクリーニング導入前は乳児期早期に呼吸不全へ進行する例が多かったが、導入後は早期治療により正常に近い発達を示す例もみられ、予後の改善が報告されている¹。

重症複合免疫不全症は、T細胞の欠損によりB細胞やNK細胞が機能不全となる先天性免疫不全症である。X連鎖重症複合免疫不全症などが含まれ、乳児期早期から重篤な感染を繰り返し、無治療では多くが1歳未満で死亡する。NBSでは、ろ紙血のT細胞受容体再構成断片 (TREC) を定量し、T細胞の分化・成熟の有無を検出する。発症前診断により感染防御下で造血幹細胞移植を行うことが可能となり、生着率と生存率は大幅に向上する。海外の報告では、スクリーニング導入後90%前後の患児が長期生存可能となっており、予後改善のためには地域医療体制の構築も重要であるとされている²³。

ライソゾーム病は、細胞内で糖脂質や糖鎖などを分解するライソゾーム酵素の欠損により、基質が細胞内に蓄積し臓器障害をおこす先天代謝異常症である。ゴーシェ病, ファブリー病, ボンベ病, ムコ多糖症などが含まれる。遺伝子変異の種類により残存酵素活性が異なり、重症型 (乳児期発症) から比較的軽症型 (成人期発症) までいくつかの病型が存在する。NBSでは、ろ紙血中の酵素活性を測定し、酵素欠損を検出する。治療は酵素補充療法や造血幹細胞移植が主であり、早期発見により発症前から治療を開始することで予後の改善が認められている⁴⁵。酵素補充療法は血液脳関門を通過しないため、ムコ多糖症やボンベ病などの中枢神経症状を伴う型では効果が限定的であり、髄注療法や遺伝子治療などの開発が進められている。

拡大マススクリーニングの課題

拡大マススクリーニングの対象疾患, 検査体制, フォロアアップの仕組みなどは自治体により差が生じている。例えば2025年10月27日現在、神奈川県ではSMAと重症複合免疫不全症のみが対象であるのに対し、東京都ではこれらに加えて一部のライソゾーム病 (ボンベ病, ムコ多糖症I型およびII型) も実施している。長野県や大阪府ではライソゾーム病を含む計10疾患が対象である⁶。また、一部の地域では検体輸送に時間を要し、再検査や確定診断の遅れから治療開始の時期を逸するおそれがある。さらに、NBS対象疾患の多くは確定診断に遺伝子検査が有用であるが、遺伝カウンセリング体制を含めた精密検査, 専門医療機関が十分に整っていない地域では、検査前後の説明や家族の心理的支援が適切に行えない可能性がある。これらに対し、広域検査センターの設置による検体搬送・解析の効率化, 電子化による結果報告の迅速化, 専門医による遠隔診療やオンラインでの遺伝カウンセリングなどが検討されて

おり、国による対象疾患の標準化とあわせて全国で均質かつ持続可能な NBS 体制の構築が進められている。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, et al.: Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr* 2024; 178: 540-547.
2. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, et al.: Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023; 402: 129-140.
3. Soomann M, Prader S, Pinto Monteiro A, et al.: Reducing Mortality and Morbidity in Children with Severe Combined Immunodeficiency in Switzerland: the Role of Newborn Screening. *J Clin Immunol* 2024; 44: 39.
4. Stevens D, Milani Nejad S, Mozaffar T: Pompe

Disease: a Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Overview. *Curr Treat Options Neurol* 2022; 24: 573-588.

5. Bauchat A, Stokhuyzen A, Driscoll TA, et al.: Newborn Screening for Hurler Syndrome Facilitates Early Transplant and Good Outcomes. *Pediatr Neurol* 2025; 163: 21-26.
6. 都道府県別拡大スクリーニングの実施状況一覧 (更新日: 2025 年 10 月 27 日). 日本マススクリーニング学会ホームページ. https://www.jsms.gr.jp/download/3.Exp_Screening_list_251027.pdf

(受付: 2025 年 11 月 5 日)

(受理: 2025 年 11 月 25 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

— 話 題 —

子どもの理科教育と医学教育への橋渡し： 子どもアカデミアを通しての教育実践報告

¹日本医科大学医学部生化学・分子生物学（代謝・栄養学）

²日本医科大学医学部病理学（統御機構・腫瘍学）

早川 清雄¹，石野 孔祐²

科学的思考力と探究心を養う理科教育

科学的リテラシーは医療専門職教育の基盤として欠かすことのできない要素であり，その土台は小中学校の理科教育における観察や実験を通して育まれる科学的思考力と探究心にある。理科教育で行われる仮説設定，検証，結果の解釈といった一連のプロセスは，科学研究の基礎となる能力であり，将来の医師，基礎医学研究者，さらには医療従事者の育成にも直結する。こうした背景を踏まえ，日本医科大学と明治薬科大学は文京区主催「子どもアカデミア」（2025年7月）に共同で参画し，区内の小学校5・6年生20名を対象に，顕微鏡を用いた組織観察や酵素反応を題材とした生化学実験を実施した。いずれのプログラムも，児童が自ら操作し，観察結果を比較・記録することにより，科学的な考え方や実験の基本操作を体験できるように工夫した。

「愛と研究心を有する質の高い医師と医学者の育成」 を目指した医学教育

医学教育は，膨大な医学知識の習得だけでなく，臨床技能，倫理観，そして人間としての総合的な成長を目指す高度な専門教育である。これまで主流であった講義中心の知識伝達型教育では，現場で求められる実践的・統合的な力を十分に育てられないことが指摘されており，全国的に教育改革が進められている¹²。本学では問題基盤型学習（Problem-Based Learning, PBL），シミュレーション教育，学修支援システムを活用したe-Learning，さらに早期臨床体験などを導入し，知識と実践を統合した学習を推進している。また，チーム医療や地域包括ケア，国際的視野を持つ医師の育成も本学では重視しており，国際基準に沿ったカリキュラムで，専門医の指導を受けながら「臨床実習生（医学）」として実践的な知識と技能を修得できる体制が整っている。

今日の医学教育は，単に知識を伝達するだけにとどまらず，科学的な姿勢を基盤として自ら課題を発見・解決する能力を育成する方向へと発展している。そのため理科教育などで培われた科学的思考力を応用し，臨床推論力，研究計画の立案能力，さらには医療現場での判断力に結びつけ

ることが，今後ますます重要となる。

理科教育から医学教育へ： 科学的思考を軸としたキャリア形成の連続性

子どもの理科教育と医学教育は教育段階が異なるものの，両者の間には明確な連続性が存在する。理科教育で培われる「なぜ」を探究する姿勢は，医学教育における臨床推論や研究活動の基盤となる。そのため，理科教育と医学教育を別個の体系として切り離すのではなく，「科学的思考」の発展を軸とした一貫的な教育体系として捉えることが重要である。

初等・中等教育段階において科学的探究心や生命現象への関心を育むことは，将来の医療・科学分野への進路意識の形成に直結する。理科教育と医学教育の連続性を意識した教育実践は，単なる科学的リテラシーの育成にとどまらず，次世代の医療人材や研究者を育む基盤としても大きな意義を持つ。

Shinらは，小学生を対象に健康・獣医学モジュールを教育に導入し，児童の「科学・科学者・科学キャリア志望」に関する変化を調査した。その結果，児童の科学キャリアへの志望が有意に上昇したことを報告しており，このことから初等教育段階に健康科学に関連したモジュールを導入することは，児童のキャリア意識に肯定的な影響を及ぼす可能性が示唆されている³。また，Sheldrakeらの研究では，英国の中学生を対象に科学関連キャリア志望を縦断的に分析した結果，11歳時点で医療・健康分野を志望していた児童は，14歳時点でもその志望を維持する傾向が高いことが示された⁴。すなわち，比較的早期から医療・健康分野に関心をもつ児童は，その後も志望を持続しやすい傾向があるため，医療・科学キャリアへの興味を高めるためには早期の体験機会の提供が重要であると考えられる。さらに，Pillingらは，医学生が地域の小学校（5～10歳児）で授業を行う教育プログラムの実践について報告しており，そこでは児童にとって医学生が良いロールモデルとなったことが教師から高く評価されていた⁵。これはこうした体験機会が児童の短期的な学習効果をもたらすだけでなく，将来的な医学分野への進路意識や大学進学への意欲を喚起する可能性を示している。

本学が参画した教育実践「子どもアカデミア」においても，児童は真剣に顕微鏡をのぞいて組織を観察し，酵素反応実験ではピペットマンを操作しながら自発的に質問し，結果を比較・記録するなど，主体的かつ探究的な学びの姿勢が見られた。初等教育段階でのこうした体験的学習は，将来の医療専門職への関心や意欲を高めるだけでなく，科学・医療分野への理解を深める契機にもつながると考えられる。

今後の課題として，本教育実践の効果を長期的かつ定量的に評価する仕組みを整備することが挙げられる。すべて

の児童が医療専門職を志す必要はないが、どのような要因や体験が児童のキャリア意識を肯定的に形成するのかを明らかにすることは、教育学的・社会的にも大きな意義があると考えられる。

結 論

子どもの理科教育と医療・科学キャリア意識の形成、さらにそれに続く医学教育の間には、教育段階の違いを超えた明確な連続性が存在する。理科教育で培われる科学的思考力や探究心は、医学教育における臨床推論力や研究遂行能力の基盤を形成すると考えられる。

また、本取り組みは、文部科学省中央教育審議会が提言する「2040年に向けた高等教育のグランドデザイン」において構想されている、大学・地方公共団体・産業界などが恒常的に対話し連携を行うための枠組みである「地域連携プラットフォーム（仮称）」の理念にも合致している⁶。この枠組みを活用することで、教育現場と地域社会が協働し、初等教育から高等教育、さらには専門職教育に至る一貫した人材育成を実現することが期待される。

今後も、継続的なプログラム開発と体系的な効果検証を通じて、次世代の医師、基礎医学研究者、さらには多職種連携を担う医療従事者の育成に資する教育モデルを構築していくことが期待される。

謝辞：本年度の子どもアカデミアは、日本医科大学事務局学事部庶務課の皆様、ならびに多くの基礎医学・先端医学研究所の先生方のご支援とご協力のもと、開催することができました。心より感謝申し上げます。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし

文 献

1. 小西靖彦：医学教育モデル・コア・カリキュラム（令和4年度版）、改訂の概要。日本医学教育学会 2023; 54: 134-141.
2. Shimizu I, Nakazawa H, Sato Y, Wolfhagen IHAP, Könings KD: Does blended problem-based learning make Asian medical students active learners?: a prospective comparative study. BMC Med Educ 2019; 147.
3. Shin SY, Parker LC, Adedokun O, Mennonno A, Wackerly A, SanMiguel S: Changes in Elementary Student Perceptions of Science, Scientists and Science Careers after Participating in a Curricular Module on Health and Veterinary Science. Sch Sci Math 2015; 115: 271-280.
4. Sheldrake R, Mujtaba T: Children's Aspirations Towards Science-related Careers. Can J Sci Math Techn Educ 2020; 20: 7-26.
5. Pilling R, Mollaney J, Chandauka R, Barai I, Parekh R: "BURSTING THE BUBBLE": Service learning in schools. Clin Teach 2021; 18: 163-167.
6. 文部科学省高等教育局：地域連携プラットフォーム構築に関するガイドライン～地域に貢献し、地域に支持される高等教育へ～。令和2年。https://www.mext.go.jp/content/20201029-mext-koutou-000010662_01.pdf Accessed August 26, 2025.

（受付：2025年10月16日）

（受理：2025年12月8日）

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 91, No. 3 (2024 年 6 月発行) 掲載

Immunohistochemical Diagnosis of Amyloid Typing: Utility and Limitations as Determined by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 261-269)

アミロイドタイピングにおける免疫組織化学診断の有用性と限界

堂本裕加子¹ 石野孔祐² 藤井雄文² 北村妙子³
手塚 潔² 内木宏延³ 坂谷貴司¹ 大橋隆治^{1,2}

¹日本医科大学付属病院病理診断科

²日本医科大学統御機構診断病理学

³福井大学分子病理学分野

背景: アミロイドーシスはアミロイドが細胞外基質に沈着し臓器障害を来す進行性疾患で、原因となる蛋白質は 42 種類報告されている。アミロイドタイピングとはこの原因蛋白質を同定することであり、診断や治療に重要である。免疫組織化学 (IHC) とプロテオーム解析は、アミロイドタイピングに広く用いられているが、IHC の診断的有用性については十分に理解されていない。

方法: 40 例のアミロイドーシス剖検症例を対象に、アミロイドーシスに関する調査研究班により作製されたウサギポリクローナル抗 κ 、抗 λ 、抗トランスサイレチン (TTR) 抗体、および市販の抗アミロイド A 抗体、抗 β_2 ミクログロブリン抗体を用いて染色し、0: 陰性、1+: 一部あるいは弱陽性、2+: びまん性に強陽性の三段階評価により、アミロイドタイピングを行った。さらに全例に対しプロテオーム解析を行って結果を比較した。

結果: IHC でアミロイド沈着物が 1 種類の抗体に対し 2+ を示し、他の抗体では 0 となるという基準により、30 例 (75%) のアミロイド病型を決定することができた。プロテオーム解析からも IHC を裏付ける結果が得られ、39 例で単一のアミロイド蛋白質が同定された。残りの 1 例は ATTR と軽鎖型 AL λ の二種類のアミロイド病型が同一患者に合併した症例であった。IHC でアミロイド病型を決

定できなかった 10 例のうち 7 例については、プロテオーム解析によって TTR 抗体や κ 抗体に対する局所的な偽陽性が生じていたことが明らかとなった。この知見を基に IHC 結果を評価し直すことで、IHC による診断率は 92.5% (37/40) に向上した。残る 3 例では、病型診断においてプロテオーム解析が不可欠であった。

結論: 本研究の結果から、IHC 単独よりも、プロテオーム解析を補完的に組み合わせる方が、より有用であることが示唆された。一方で、IHC の非特異的陽性像に対する解釈が、アミロイドタイピングを行う際に重要な指針となることが明らかになった。

Effectiveness of the Abdominal Thrust Maneuver for Airway Obstruction Removal: Analysis of Data from the National Emergency Medical Services Information System

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 270-276)

米国の病院前救急搬送情報システムのデータベースを使った腹部突き上げ法の成功率の検討

須賀涼太郎¹ 五十嵐豊² 北野信之介³ 鈴木健介¹
横堀将司² 小川理郎¹ 横田裕行¹

¹日本体育大学大学院保健医療学研究科

²日本医科大学付属病院高度救命救急センター

³日本医科大学多摩永山病院救命救急センター

目的: 気道異物による窒息 (foreign body airway obstruction: FBAO) は致死的となり得る救急疾患であり、腹部突き上げ法は一次救命処置として推奨されている。しかし、その実臨床における成功率や有効性は十分に検証されていない。本研究では、米国の大規模救急医療データベースを用いて腹部突き上げ法の成功率を評価するとともに、その成功に関連する患者特性を明らかにすることを目的とした。

方法: National Emergency Medical Services Information System のデータベースを用いた後ろ向き観察研究である。2018 年から 2020 年にかけて、腹部突き上げ法が実施された FBAO 症例を解析対象とした。重複データおよび転帰が不明な症例は除外した。腹部突き上げ法の成功は、NEMSIS に記録された救急隊員による主観的評価およびバイタルサインに基づく客観的評価の両方で改善が認められた場合と定義し、施行回数は考慮しなかった。年齢、性別、発生場所、意識状態、病院前心停止の有無な

どを抽出し、小児（15歳以下）を対象としたサブグループ解析も行った。

結果：解析対象は1,947例であり、腹部突き上げ法の成功率は46.6%であった。年齢分布は乳幼児および高齢者にピークを有する二峰性を示した。FBAOの発生は6月に最も多く、昼食および夕食時間帯に集中し、発生場所は自宅が最多であった。初回施行時の成功率は41.5%であり、意識障害が高度な症例ほど成功率は低下していた。成功群では病院前心停止の発生率が低かった。小児（15歳以下）では成功率が60.2%と高く、意識障害および心停止の発生率が低かった。

結論：腹部突き上げ法の実臨床における成功率は46.6%であり、成功例では意識障害および心肺停止の発生が少なかった。今後は、気道異物除去において最も有効な手技を明らかにするためのさらなる検討が必要である。

Evaluation of Coronary Circulation by 13N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography in Patients with Right Coronary Artery Occlusion Due to Kawasaki Disease

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 277-284)

アデノシン負荷 13N アンモニア PET 検査による川崎病後右冠動脈閉塞症例に対する冠循環の評価

鈴木伸子¹ 渡邊 誠¹ 桐山智成² 今井祥吾²
阿部正徳¹ 深澤隆治¹ 伊藤保彦¹

¹日本医科大学小児科

²日本医科大学放射線科

背景：川崎病遠隔期において右冠動脈（RCA）の閉塞は稀ではないが、小児期のRCAへの再灌流の適応が難しく、RCA閉塞は介入せずに経過観察されることが多い。

方法：アデノシン負荷 13N アンモニア PET 検査を用いて、RCA閉塞症例14例の冠循環を評価し、RCA領域の虚血（Myocardial Flow Ratio: MFR < 2.0）の有無を同定、虚血の有無による左右冠動脈の血流動態、心機能、冠動脈瘤径などの指標を検討した。またRCA Segmental stenosis (SS)の有無による血行動態の差も検討した。

結果：RCA領域虚血群は非虚血群に比し安静時のRCA血流が増加している傾向があり（ $p=0.2053$ ）、LAD領域の血流にも同様な傾向が認められた（ $p=0.2053$ ）。RCA SSを呈する9症例は、川崎病発症時月齢が低い傾向があり（ $p=0.1239$ ）、RCAの最大瘤径も有意に小さかった（ $p=$

0.0239 ）。その他の指標では虚血の有無、SSの有無で有意差は認めなかった。

考察：今回の研究で小児期の右冠動脈閉塞は経時的に虚血が回復し得る可能性が示唆され、虚血例でも心機能の低下が認められない場合には積極的な治療介入の必要性はないと考えられた。右冠動脈閉塞によるRCA領域の虚血を認める場合にはLADやLCXの血流で不足分を補っているため、アンモニアPETにて経時的に心筋血流の変化を確認し、LADやLCXの冠循環を良好に維持することが重要であると思われた。

今回は検討数14例と少なく、末梢の冠血流障害の可能性を示唆するもの有意差を持って証明できてはいない。今後症例の蓄積が望まれる。

結語：安静時にはRCA閉塞症例でも比較的RCA領域の血流は保たれ、心機能の悪化も進行していないことが判明した。アデノシン負荷にて一部症例では微小循環障害は顕在化するが、約半数の症例では微小循環障害は同定されず、若年川崎病では微小血管床の増多により虚血から回復する可能性が示唆された。

Candesartan Attenuates Vasculitis in a Mouse Model of Kawasaki Disease Induced by Candida albicans Water-Soluble Fraction

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 285-295)

Candida albicans 水溶性分画誘発川崎病マウスモデルにおけるカンデサルタンの血管炎抑制効果

松井亮介¹ 深澤隆治¹ 福永遠平¹ 泉二佑輔²
橋本圭亮¹ 渡邊 誠¹ 三浦典子³ 伊藤保彦¹

¹日本医科大学小児科

²北里大学心臓血管外科

³東京薬科大学薬学部薬学教育推進センター

背景：川崎病の標準治療は免疫グロブリン療法であるが、免疫グロブリン療法不応例における冠動脈後遺症の高い発症頻度は、治療法のさらなる改善が必要であることを示唆している。

方法：5週齢のDBA/2マウスに対し、*Candida albicans* 水溶性分画（CAWS）0.5 mgを5日間連続で腹腔内投与し、川崎病様血管炎を誘発した。CAWS投与終了後、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）であるカンデサルタンを連日投与した。カンデサルタン投与開始28日後にマウスを屠殺し、組織学的および血清学的に血管炎抑制効果を評価した。

結果：大動脈起始部における炎症細胞浸潤面積は、対照群で $2.4 \pm 1.4\%$ 、CAWS群で $18.1 \pm 1.9\%$ であった。これに対し、CAWS+カンデサルタン投与群（0.125, 0.25, 0.5, 1.0 mg/kg）では、それぞれ $7.1 \pm 2.3\%$ 、 $5.8 \pm 1.4\%$ 、 $7.6 \pm 2.4\%$ 、 $7.9 \pm 5.0\%$ であり、いずれの用量においてもCAWS単独群と比較して有意な抑制が認められた（順に $p=0.0200$ 、 $p=0.0122$ 、 $p=0.0122$ 、 $p=0.0200$ ）。特に臨床用量である低用量カンデサルタン群においても炎症細胞浸潤の有意な減少が確認された。マクロファージおよびTGF- β 受容体の免疫染色においても同様の傾向が認められた。さらに、血清の炎症性サイトカイン（IL-1 β 、IL-6、TNF- α ）測定により、カンデサルタンの抗血管炎効果が裏付けられた。

結論：カンデサルタンは小児の臨床用量においても血管炎を抑制した。本剤は、免疫グロブリン不応性川崎病に対する将来の追加治療薬として、有力な候補になり得ると考えられる。

Association between Postoperative Adjuvant Vasodilator Therapy and In-Hospital Mortality for Non-Occlusive Mesenteric Ischemia: A Nationwide Observational Study
(J Nippon Med Sch 2024; 91: 316-321)

非閉塞性腸間膜虚血に対する緊急手術後の補助的血管拡張薬投与と院内死亡の関連：全国DPCデータベースを用いた後ろ向き観察研究

瀧口 徹^{1,2} 中島幹男^{3,4} 大邊寛幸^{3,5} 笹渕裕介⁶
田上 隆^{3,7} Richard H. Kaszynski⁴ 松居宏樹³
伏見清秀⁸ 金 史英¹ 横堀将司¹ 康永秀生³

¹日本医科大学救急医学分野

²東京大学医学部附属病院企画情報運管部

³東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学分野

⁴東京都立広尾病院救命救急センター

⁵東北大学病院救命救急センター

⁶東京大学大学院医学系研究科リアルワールドエビデンス講座

⁷日本医科大学武蔵小杉病院救命救急科

⁸東京科学大学大学院医歯学専攻・環境社会医歯学講座医療政策情報学分野

背景：非閉塞性腸間膜虚血（non-occlusive mesenteric ischemia：NOMI）に対しては、ガイドラインで血管拡張薬治療や腸管壊死が疑われる場合の緊急手術が推奨されて

いるが、根拠は限定的である。

方法：本研究では、2010年7月～2018年3月の全国DPCデータベースを用い、入院当日に腹部手術を施行されたNOMI患者を対象に、術後補助的血管拡張薬投与と転帰の関連を検討した。血管拡張薬投与は入院後2日以内のパパペリン/プロスタグランジンE1の静脈内/動脈内投与と定義し、血管拡張薬投与群と非血管拡張薬投与群を比較した。主要評価項目は院内死亡、副次評価項目は入院3日目以降の追加腹部手術および短腸症候群とした。

結果：対象は928例（血管拡張薬投与群149例、非血管拡張薬投与群779例）で、1対4の傾向スコアマッチング後（149例対596例）、院内死亡率は両群で有意差を認めなかった（血管拡張薬投与群27.5% vs 非血管拡張薬投与群30.9%、 $p=0.42$ ）。また追加手術や短腸症候群の発生にも有意差はみられなかった。

結論：外科的治療を受けたNOMI患者において、術後補助的血管拡張薬投与は院内死亡や追加手術の減少と有意な関連を示さなかった。

Association between Mobility of Residual Left Atrial Thrombus and Stroke Severity in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation
(J Nippon Med Sch 2024; 91: 322-327)

非弁膜症性心房細動患者における左房内残存血栓の可動性と脳卒中重症度との関連

加藤裕司¹ 林 健¹ 中埜信太郎² 荒井隆秀²
藤原史奈子¹ 渡邊開斗¹ 尾立樹一郎¹ 木村龍太郎¹
新井徳子¹ 中上 徹¹ 出口一郎¹ 高橋慎一¹
須田 智¹

¹埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科

²埼玉医科大学国際医療センター心臓内科

背景：非弁膜症性心房細動患者でみられる左房内残存血栓の可動性と脳卒中重症度の関連は、これまで明らかにされていない。本研究では、経胸壁心エコー検査で検出された左房内残存血栓の可動性が、脳卒中の臨床的特徴と関連するかどうかを検討した。

方法：急性虚血性脳卒中の治療目的で当院に入院した患者のうち、非弁膜症性心房細動を有し、経胸壁心エコー検査で左房内に残存血栓が確認された患者20例を対象とした。左房内残存血栓の可動性の有無により、可動性あり群（M群）と可動性なし群（N群）の2群に分類し、臨床的、神経放射線学および心エコー所見を評価した。

結果：可動性ありは11例（M群），可動性なしは9例（N群）であった。入院時のNational Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコアの中央値は，N群に比してM群で高い傾向を示した（17 vs. 7, $p=0.196$ ）。入院中の脳卒中再発は，M群で4例，N群で1例に認めた（36% vs. 11%, $p=0.319$ ）。入院中の再発イベントを含めた主幹動脈閉塞の頻度は，N群に比してM群で有意に高かった（73% vs. 30%, $p=0.049$ ）。このことがM群における機能予後不良につながった可能性が示唆された（退院時 modified Rankin Scale 0-2の割合：18% vs. 44%, $p=0.336$ ）。

結論：非弁膜症性心房細動患者において，左房内残存血栓の可動性は脳卒中の重症度に影響を及ぼす可能性がある。

Reliability of Pain DETECT for Evaluating Low Back Pain Caused by Cluneal Nerve Entrapment

(J Nippon Med Sch 2024; 91: 328-332)

painDETECT による殿皮神経障害の評価

高田知歩¹ 金 景成² 國保倫子² 井手口稔²
三原 陸² 瀬瀬健太² 村井保夫³

¹日本医科大学医学部

²日本医科大学千葉北総病院脳神経外科

³日本医科大学付属病院脳神経外科

背景：上殿皮神経障害および中殿皮神経障害は腰痛をきたす疾患である。殿皮神経障害は神経障害性疼痛として知られている。神経障害性疼痛は侵害受容性疼痛と異なる治療法が用いられるが，神経障害性疼痛と侵害受容性疼痛を分類する評価ツールである painDETECT が，殿皮神経障害の評価に有用であるかは明らかでない。本研究では painDETECT を用いて殿皮神経障害を評価できるかどうかを検討し，さらに殿皮神経障害の症状についても調査した。

方法：腰痛に対して殿皮神経障害と診断し手術された19例（上殿皮神経障害7例，中殿皮神経障害12例）を対象とした。手術前に日本語版 painDETECT による評価を行った。painDETECT のスコアが12以下の場合は侵害受容性疼痛，19以上は神経障害性疼痛，13~18は神経障害性疼痛の可能性あり，と判断した。腰痛の重症度はNRS，RDQ，EQ-5D-5L も用いて評価した。

結果：painDETECT のスコアは平均11.8であり，上殿

皮神経障害と中殿皮神経障害で有意差を認めなかった。painDETECT のスコアにより，侵害受容性疼痛は13例，神経障害性疼痛は2例，神経障害性疼痛の可能性ありは4例と分類され，スコア12以下の侵害受容性疼痛と13以上の神経障害性疼痛の可能性を持つ例で術前の疼痛に差はなかった。殿皮神経障害の症状としては全例で誘発痛が見られ，電撃痛，放散痛，発作的な疼痛も高頻度に認められ，殿皮神経障害に特徴的であると考えられた。一方で灼熱痛，アロディニア，冷感・熱感などの頻度は低く，殿皮神経障害に特徴的ではないものと考えられた。

結論：painDETECT は神経障害性疼痛である上殿皮神経障害および中殿皮神経障害による腰痛の評価ツールとして適さないと判断された。殿皮神経障害による腰痛は侵害受容性疼痛に類似しているため，慎重に診断する必要がある。

— 会 報 —

定例（10月）医学会役員会議事録

日 時：令和7年10月24日（金）午後4時～午後4時50分

場 所：済生学舎2号館（大学院棟）地下2階 演習室3

出席者：弦間会長

清家副会長

山口、大橋、小川、荒川、岩部、杉谷、吉田 各理事

石野、土肥、坂井、松田、中江 各会務幹事

堂本、寺崎、吉川、川見、肥田、高野、中嶋 各施設幹事

委任出席者：近藤副会長

福原、中村 各監事

浅井、石井、横堀 各理事

岩崎、佐々木 各会務幹事

藤崎、下山、齋藤、田原、廣瀬、藤井、松本 各施設幹事

オブザーバー：佐伯副学長（委任出席：桑名副学長）

陪席者：丹羽税理士（丹羽会計事務所）

事務局：寺島、小久保、斎藤、中井、川本

議事に先立ち、弦間会長から議事録署名人として、石野庶務担当会務幹事および土肥学術担当会務幹事の指名があった。また、陪席者について諮られ、承認された。

I. 確認事項

1. 定例（7月）医学会「理事会」の議事録確認

弦間会長から、標記理事会議事録（令和7年7月18日開催）について内容の説明があり、承認された。

2. 定例（7月）医学会「役員会」の議事録確認

弦間会長から、標記役員会議事録（令和7年7月18日開催）について内容の説明があり、承認された。

II. 報告事項

1. 庶務関連報告（大橋庶務担当理事）

(1) 会員数について

	A会員	B会員	名誉会員	学生会員	賛助会員	合計
令和7年 9月30日現在	1,827名	115名	86名	21名	3社	2,052名
令和6年 9月30日現在	1,875名	120名	83名	31名	3社	2,113名

(2) 令和6年度・7年度医学会役員の変更について
標記の役員会において、付属病院および先端医学研究所の施設幹事が前任者の退職により下記の通り交代した。任期は前任者の残任期間である令和8年3月31日までである。

先端医学研究所 前任：松井 貴英 講師（遺伝制御学部門）

後任：中嶋 亘 講師（遺伝制御学部門）（令和7年9月1日付）

付属病院 前任：松延 毅 准教授（耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

後任：下山 隆 准教授（脳神経内科）（令和7年10月1日付）

(3) 令和7年度における年会費の徴収について

年会費未入金のために令和7年10月31日（金）締め切りで年会費の振込用紙を送付した。9月末現在の年会費未納者は531名（前年度同時期490

名）である。引き続き、未入金のために、請求を続けていく予定である。

(4) 医学会ホームページのリニューアル（再構築）について

医学会ホームページのリニューアルの大枠が終了し、去る令和7年9月16日から、順次公開を始めた。現在、各ページの詳細について、修正・追加作業中である。

今までのホームページ同様に、医学会会員専用ページ（IDとパスワード設定）を設置している。医学会総会・学術集会の各講演の動画、「一般演題」発表（デジタルポスターまたはプレゼンテーション動画の発表）の公開、定年退職教授記念講演会および公開「シンポジウム」の講演動画等もこの専用ページにて公開するほか、今後、医学会会員であるメリットとしての会員専用ページの活用を検討していく予定である。

(5) 令和7年度医学会「総会」について

第93回日本医科大学医学会総会・学術集会は、令和7年9月6日（土）に済生学舎1号館（教育棟）2階講堂および橘桜会館3階SGL室にて行った。

13時からの「総会」は講堂にて、各担当理事から業務報告の後、議事として、令和8年4月に開設する「医療健康科学部」と共同で医学会活動を行っていくことについて諮り、承認された。次いで令和6年度収支決算承認の審議および令和8年度予算案の審議等を行い、会場においては、すべて承認された。

今後、報告事項および審議事項は、準備が整い次第、医学会ホームページの会員専用ページ（IDとパスワード設定）に期間限定にて動画および資料を公開し、疑義等を受け付ける予定である。

なお、例年同様に、「総会」の資料は、日本医科大学医学会雑誌（以下、日医大医会誌）第21巻第4号（令和7年12月号）にも掲載予定である。

(6) 第34回公開「シンポジウム」への医師会助成金について

令和7年6月7日（土）に開催した第34回公開「シンポジウム」について、共催の日本医科大学医師会に助成金を申請し、同年7月29日（火）に経費の約6分の1（約11万7千円）の助成金を受領した。

(7) 医学会会員管理システムの更新について

現在使用中の「医学会会員管理システム」の老朽化等により、移行に向けて準備を進めている。今後は、事務局にてExcel等での管理方法とし、現在検討中のJournal of Nippon Medical School（以下、JNMS）ペーパーレス化等に伴う、会員情報の登録項目等の再検討および発送業務の見直しも含め、試行・検討を続け、令和8年4月からの本格運用開始予定である。

2. 学術関連報告（小川学術担当理事）

(1) 令和7年度医学会奨学賞について

令和7年度の奨学賞について、奨学賞選考委員会の厳正かつ慎重な選考の後、医学会理事会の議を経て、下記の1名に授与した。

・受賞者 新井 泰央〔内科学（消化器内科学）〕

研究課題：経口GLP-1受容体作動薬が2型糖尿病合併MASLD患者の肝病態に与えるインパクト

(2) 第93回医学会総会・学術集会について

第93回日本医科大学医学会総会・学術集会は、「特別講演」に日本医科大学との連携協定校である早稲田大学の理工学術院/ナノ・ライフ創新研究機構の教授であり、お茶の水女子大学基幹研究院自然科学系の教授でもある由良敬先生を招き、開催した。

今回も昨年度と同様に、会場にて講演等を行うと共に動画収録し、現在、医学会ホームページの会員専用ページ（IDとパスワード設定）に期間限定にて公開する準備中である。講演等の動画および「一般演題」発表は、令和7年12月26日（金）までの公開予定である。

また、前年同様に「一般演題」の中から選抜（26演題）し、当日、会場（橘桜会館3階SGL室）にて、ビッグパッドを利用して、プレゼンテーション（質疑応答を含む）を実施した。

(3) 第93回医学会総会・学術集会「優秀演題賞」について

令和7年度の医学会総会・学術集会にて、一般演題の「デジタルポスター」または「プレゼンテーション動画」の中から「優秀演題賞」として、下記4演題（3位が2演題同位のため）を選出した。

学術担当理事および会務幹事にて審査し、当日のプレゼンテーション後に受賞者を決定し、学術集会の最後に学長から表彰を行った。

・受賞者：銭 博聞（日本医科大学 医学部第5学年）

演題名：炎症応答に関与するマウスNEDD4-TV2の機能的役割の解析

・受賞者：宮川 諒（日本医科大学 医学部第4学年）

演題名：腎臓病理画像における深層学習を用いた糸球体およびメサンギウム領域の自動検出

・受賞者：比留間英（付属病院 形成外科・再建外科・美容外科）

演題名：AIを用いたケロイドの多角的評価：臨床写真からの3Dサイズ・硬度・色調の定量化

・受賞者：笠井 優（先端医学研究所 分子生物学部門）

演題名：Identification of SIGLEC7 as an immune checkpoint receptor for VSIG4 in NK cells

3. 会計関連報告（代行：荒川学術担当理事）

(1) 令和7年度年会費について

令和7年9月30日現在の年会費納入額は、7,072,000円・1,377名（前年9月30日現在7,245,000円・1,436名）である。未納者には引き続き請求することとしている。

4. 編集関連報告（吉田編集担当理事）

(1) 「Recommended quote articles」について

JNMSのホームページに、引用の際の参考になるようにJNMSの論文を一覧表にまとめた

「Recommended quote articles」を掲載している。このたび新規に2024年～2025年8月号までの論文の一覧表を追加で掲載した。一覧表を参考に一篇でも多く引用し、次年以降のインパクトファクター向上に役立てていただきたいとの協力依頼があった。

(2) JNMSへのReview執筆依頼状況について

インパクトファクター向上に向け、被引用数を増やす方策の一環として引き続き、JNMSへのReviewの執筆依頼をしている。2025年10月24日（金）までに67名に依頼し、うち40名が掲載済、1名がアクセプト済である。

(3) JNMSへのLetter to the Editor執筆依頼について

インパクトファクター向上に向け、被引用数を増やす対策の一環として、「Letter to the Editor」の執筆を依頼している。2025年10月24日（金）までに11名に依頼し、うち5名が掲載済、4名が受諾済、1名がアクセプト済み、1名辞退である。執筆への協力ならびに執筆者の推薦について協力依頼があった。

(4) 日医大医会誌における特集・シリーズ企画について

日医大医会誌第17巻第4号（令和3年10月号）から掲載を開始したゲストエディター立案による特集・シリーズ企画について、これまで15回の掲載状況と今後の企画案について報告があった。

(5) JNMSのペーパーレス化について

印刷製本費や送料等の高騰により、経費節減などの観点から、ペーパーレス化（冊子体の廃止、オンラインジャーナルのみ公開）することとしたJNMSは、予定通り来年2026年2月発行のJNMS第93巻第1号から実施するため、現在、公開誌面のレイアウトおよび掲載内容について、調整を進めているところである。

(6) JNMSの投稿規程の一部改正について

JNMSの投稿規程について一部改正した。主な変更点は、下記の通りである。

（最新更新日：2025年10月15日）

①JNMS出版における人工知能（AI）の使用に関する方針を追加

②カラーページ代変更に伴う修正

③消費税（excluding tax）を削除したことに伴う修正

④参考文献表記をCiting Medicineに沿って修正

⑤Author Contributionsについて論文末尾への記載を義務化

⑥倫理委員会承認通知書の提出義務についての文言を削除

⑦Fundingについて論文末尾への記載を義務化

⑧Registry and Registration NumberについてAbstract末尾への記載を義務化

⑨「Photogravure」および「Letter to the Editor」の掲載における規定を記載

(7) Author check listの一部変更について

Author check listについて、JNMSの投稿規程の改正内容に合わせて修正することとした。なお、データの入力をしやすいようにフォームを修

正した。

- (8) J-STAGE への JNMS 掲載論文の「グラフィカルアブストラクト」の掲載について

このたび J-STAGE への「グラフィカルアブストラクト」(論文の要点を1枚の図で視覚的に表現し、内容を簡潔に伝える手法)を掲載することとした。研究の背景、方法、結果、結論などを効果的に示すことで、研究成果の可視性やアクセシビリティが向上するため、多くの学術誌で採用されている。JNMS では第93巻第1号(2026年2月発行)から掲載予定である。

- (9) AIにて生成された存在しない文献が引用されていたことへの注意喚起について

JNMS への投稿論文について、「AIによって生成された存在しない文献が多数引用されていた」と該当論文の査読者から報告があった。

査読者によると文章で不自然なところがあったため(AI文章の雰囲気があり)、元文献を調べると存在しなかったとのこと。AIで文献を引いてハルシネーションで出てきたものを確認せずにそのまま記載したものと思われる。このようなAIの使用方法は、研究公正の立場から非常に深刻で大きな問題である。今後、同様のことがないよう、大学院教授等からも厳しい指導および注意喚起の協力依頼があった。

- (10) 編集状況について(令和7年10月24日時点)

JNMS は第92巻第1号(2025年2月号)から第93巻第6号(2026年12月発行予定)まで、日医大医会誌は第21巻第1号(令和7年2月号)から第22巻第2号(令和8年4月発行予定)までの発行および編集状況について報告があった。

- (11) 広告掲載実績および掲載予定について(令和7年10月24日時点)

標記の広告掲載について、日医大医会誌第21巻第2号(令和7年4月号)から第22巻第3号(令和8年8月発行予定)までの状況報告があった。広告掲載企業の件数が伸び悩んでいるため、役員にも広告企業候補推薦の協力依頼があった。

III. 審議事項

1. 医学会会員における退会の取り扱いについて

大橋庶務担当理事から、標記について令和7年10月17日(金)までの退会届提出者および逝去者等、合計37名について説明があった。審議の結果、退会が承認された。

2. 令和8年度・9年度医学会理事選挙について

大橋庶務担当理事から、令和8年度・9年度医学会理事選挙の概要説明があり、来年3月に選挙を実施するスケジュール案が提示された。具体的な日時については、庶務担当理事および会務幹事による理事選挙管理委員会にて、検討することとした。また、開票作業については、会務幹事および施設幹事に協力を要請することとした。

審議の結果、提案通り、スケジュール案に沿って進めていくことが承認された。

3. 医療健康科学部看護学科の医学会活動について

大橋庶務担当理事から、令和8年4月に開設する「医療健康科学部看護学科」と医学会活動を共に行うにあたり、今後のスケジュールおよび検討事項の説明

があった。

ただし現時点では、医療健康科学部教職員の具体的な内訳や人数等が不明のため、医学会役員の変更等は、すでに承認されている職制による「副会長」の職制を副学長2名に変更すること以外は、開設以降に検討することとした。

そのため、今年度末の理事選挙は、従来通り医学部のみで実施し、医療健康科学部からの理事の追加(別途選挙にて3名追加予定)、幹事の追加、評議員の追加等については、開設後に検討し、医療健康科学部教職員が医学会に入会後に実施することとした。

また、医学会会則、細則をはじめ、医学部と医療健康科学部と共に医学会活動を行うために必要な各規則および細則等の変更についても併せて行うこととした。

審議の結果、提案通り進めていくことが承認された。

4. 令和7年度定年退職教授記念講演会・記念祝賀会について

大橋庶務担当理事から、令和7年度定年退職教授9名を対象とした記念講演会および記念祝賀会について、令和8年3月7日(土)に東京ガーデンパレスにて開催すること、例年同様の講演および記念冊子の作成について諮られ、審議の結果、提案通り承認された。

また、祝賀会の実施についても、昨年度同様に講演会終了後に同会場にて、飲食を伴う祝賀会を行い、祝賀行事(祝辞、記念品贈呈および謝辞、花束贈呈)を行うことが承認された。なお、案内状の案についても諮られ、提案通り承認された。

5. 令和8年度日本医科大学医学会第35回公開「シンポジウム」について

小川学術担当理事から、第35回公開「シンポジウム」について、令和8年6月6日(土)に開催することが諮られ、承認された。

なお、前回までの「主題」を確認し、今回の「主題」候補について、役員に提案依頼があった。例年同様に、ひとつの臓器等に偏るのではなく、様々な分野に幅広く関わる「主題」について学術担当理事を中心に検討し、次回の役員会に諮ることとした。

審議の結果、提案通り進めていくことが承認された。

6. 令和8年度第94回日本医科大学医学会総会・学術集会について

小川学術担当理事から、令和8年9月5日(土)に第94回医学会総会・学術集会を開催することが諮られ、承認された。

基本的な開催方法は、例年同様に会場にて「講演」と「総会」等を行い、「一般演題」の発表方法は、Web発表と当日に会場にてプレゼンテーションとすることとした。

なお、「医療健康科学部」についても、医学部と同様の扱いとすることとした。ただし現時点では、同学部の教職員の内訳や人数ほか詳細が不明のため、新任教授等の講演対象者および人数も未定である。今後、詳細が分かり次第、具体的にプログラムを検討することとした。

また、「特別講演」の演者は、例年にならって連携協定校からとし、前回は早稲田大学だったため、今回

は、東京理科大学に講演依頼をする予定であるとの説明があった。

ただし、東京理科大学にこだわらず、講演候補者について推薦を受け付け、候補者の推薦がなければ、桑名大学院教授（アレルギー膠原病内科学，副学長）に相談するとした。

審議の結果、提案通り進めていくことが承認された。

7. 令和8年度医学会奨学賞候補者公募について

小川学術担当理事から、標記の奨学賞公募通知を日医大医会誌第22巻第1号（令和8年2月発行予定）等に掲載するにあたり、応募規定および申込方法等の確認があった。

審議の結果、提案通り承認された。

なお、近年、応募者が少ないことと授賞の基準レベルの維持が難しくなっていることから、応募を待つだけでなく、推薦をもらうなど対策を検討することとした。

具体的な啓発方法や推薦方法（推薦依頼先および対象者の条件等）について、学術担当理事を中心に検討し、次回以降の役員会にて諮ることとした。

審議の結果、提案通り進めていくことが承認された。

IV. その他

1. 次回医学会役員会は、令和8年1月23日（金）に開催予定とした。

以上

議事録署名 石野孔祐 ㊞

議事録署名 土肥輝之 ㊞

日本医科大学医学会雑誌（和文誌）論文投稿規程

1. 日本医科大学医学会雑誌（和文誌）は基礎、臨床分野における医学上の業績を紹介することを目的とし、他誌に未投稿のものでなければならない。
2. 本誌への投稿者（全共著者を含む）は原則的に日本医科大学医学会会員に限る。ただし、依頼原稿についてはこの限りではない。
3. 日本医科大学医学会雑誌、第16巻第2号（令和2年4月）以降に掲載するすべての論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際（CC BY NC ND）ライセンス（<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>）を採用した。すべての論文の著作権については、論文が採用された場合、日本医科大学医学会に委譲されるが、ライセンス採用後も日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。営利使用または改変を行う場合は、編集主幹による利用許諾を要する。また、第16巻第2号（令和2年4月）以前に掲載された論文についても同様に利用許諾を要する。
4. 投稿論文の研究は「ヘルシンキ宣言、実験動物の飼養および保管等に関する基準（「日本医科大学動物実験規程」参照）、あるいは各専門分野で定められた実験指針および基準等を遵守して行われたものであること。
5. 投稿時点で施行されている個人情報保護法を遵守したものであること。
 なお、臨床研究を投稿する場合は、研究対象者を特定できる文面・写真を掲載しないことおよび人権を損なうことのないように配慮し、研究対象者からインフォームドコンセントが得られていること。
 また、動物実験の場合は、動物の維持・管理や実験操作に伴う疼痛の緩和に配慮したことを明記すること。
6. 法的あるいは倫理的に審査が必要とされている研究については、倫理審査委員会の承認を得ていることを証明する書類を提出または承認番号を明記する。
7. 本誌には次のものを掲載する。
 (1) 原著、(2) 綜説（論説）、(3) 臨床医のために、(4) 臨床および実験報告、(5) 症例報告、(6) CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ、(7) 話題、(8) その他編集委員会が認めたもの。

種目	原稿	英文抄録	図表写真の点数
原著	16,000字以内	400語以内	制限なし
綜説（論説）	16,000字以内	400語以内	12点以内
臨床医のために	4,000字以内	400語以内	6点以内

臨床および実験報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
症例報告	3,200字以内	400語以内	6点以内
CPC・症例から学ぶ・基礎研究から学ぶ	6,400字以内*	400語以内	文字数に含む
話題	2,200字以内	—	—

*ただし、図・表・写真に関しては、1点400字に相当。

8. 論文の投稿は、電子投稿システム「ScholarOne Manuscripts」で行う。
 投稿ウェブサイト：
<https://mc.manuscriptcentral.com/manms>
 *事前にアカウント登録が必要。
9. 所定の「論文投稿チェック表」・「誓約書・著作権委譲書」・「利益相反（COI）自己申告書」（全共著者を含む）を添付する。
 なお、論文内に利益相反の状態（利益相反が無い場合もその旨）を明記する。
10. ネイティブではない著者が執筆した英文抄録については、事前にネイティブの者の校正を受けること。
11. 原稿の構成は、(1) 表紙、(2) 抄録、(3) Keywords（英語）5語以内、(4) 本文〔緒言、研究材料および方法、結果（成績）、考察、結論、文献〕、(5) 図・表・写真とその説明、(6) その他とする。
12. 原稿の内容は、
 (1) 表紙：表題、所属名、著者名、連絡先（所属機関、勤務先または自宅の住所、電話番号、Fax番号、e-mail address）。以上を全て和文と英文で提出する。表題には略語を使用しない。著者は原則として10名以内とする。
 (2) 文献：本論文の内容に直接関係のあるものにとどめ、本文引用順に、文献番号を1. 2. 3. …とつける。文献には著者名（6名以下は全員、7名以上は3名を記載し、4名からはほか、英文はet al. で記載する。）と論文の表題を入れ、以下のように記載する。なお、雑誌の省略名は和文の場合は医学中央雑誌・収載誌目録、欧文誌では“NLM Catalog: Journals referenced in the NCBI Databases”による。
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
 i. 雑誌の記載例
 松谷 毅、藤田逸郎、金沢義一ほか：残胃癌に対する腹腔鏡補助下残胃全摘術。
 日医大医会誌 2014；10：178-181。
 Yokota H: Cerebral endothelial damage after severe head injury. J Nippon Med Sch. 2007; 74: 332-337.
 ii. 単行書の記載例
 横田裕行：救急医療における終末期医療。第10巻救急医療（シリーズ生命倫理学）。有賀 誠，手嶋

豊編. 2012; pp 79-100, 丸善出版 東京.
Ogawa R: Diagnosis, Assessment, and Classification of Scar Contractures. In Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery (Hyakusoku H, Orgill DP, Téot L, Pribaz JJ, Ogawa R, eds), 2010; pp 44-60, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin.

iii. オンラインジャーナルの記載例

Yoshida H, Tani N, Yoshioka M, et al.: The current status of laparoscopic hepatectomy. J Nippon Med Sch. 2019 Aug 15; 86: 201-206 https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411

iv. Web サイトの記載例

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer Ver. 2; 2018. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf

v. データベースの記載例

U.S National Institutes of Health. SEER Summary Staging Manual-2000. <http://seer.cancer.gov/tools/ssm/> Accessed Jan 26 2015.

(3) 図・表, 写真:

表題, 説明を含め英文 (推奨) で作製する. 表は Table 1 (表 1), Table 2 (表 2) …, 図は Fig. 1 (図 1), Fig. 2 (図 2) …とし本文の欄外に挿入箇所を明示する.

表の上には必ず表題, 図には図題を付ける. また, 本文を併読しなくともそれだけでわかるよう実験条件を図・表・写真の下に簡単に記載することが望ましい.

(4) 見出し符号:

見出し符号を付ける場合は 1, (1), 1), i, (i),

i) を基本順位とする. ただし, 緒言, 結論には見出し符号は付けない.

(5) 原則として国際単位系 (SI) を用いる. 記号のあとにはピリオドを用いない. 数字は算用数字を用いる.

13. 論文の採否は, 編集委員会が決定する.

14. 投稿前に英文校閲を希望する場合は, 事務局にご連絡下さい. (有料)

15. 著者校正は原則として初校のみとし, 指定期限以内に返却するものとする. 校正は脱字, 誤植のみとし, 原文の変更, 削除, 挿入は認めない.

16. 投稿原稿は原則として, その印刷に要する実費の全額を著者が負担する.

17. 別刷の費用は著者負担とする. ただし, 依頼原稿は別刷 50 部を無料贈呈する.

18. 投稿に関する問い合わせ・連絡先

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1 丁目 1 番 5 号

日本医科大学医学会事務局内

日医大医会誌編集委員会

電話: 03-3822-2131 (内線 5111)

FAX: 03-5814-6765

E-mail: jmanms@nms.ac.jp

(令和 2 年 10 月 15 日)