

れんけいしやウ!

地域医療支援病院
 広島県指定がん診療連携拠点病院
 災害拠点病院
 広島DMAT指定病院
 日本医療機能評価機構認定病院



国家公務員共済組合連合会
呉共済病院

TOPICS

- ◆放射線治療と腫瘍免疫
- ◆脆弱性骨折と顎骨壊死の予防を目指して
- ◆新型コロナウイルスのワクチンについて
- ◆がん相談・患者支援センターNEWS

放射線科 吉田敦史
 歯科口腔外科 東森秀年
 総合診療科 友田真司

病院の理念

高度・良質の医療 最善の奉仕 研鑽と協調 地域医療の支援

基本方針

- 一 良質で、適切な医療の提供に努めます
- 二 患者様の権利を尊重し、満足・安心・信頼を追求します
- 三 新しい知識と技術を積極的に習得し、常に質の高い先進的医療を行います
- 四 地域の中核病院として、地域社会の要請に応える医療を提供します
- 五 職員が意欲を持って働ける病院をめざします
- 六 次代を担う有能な医療従事者の育成をめざします
- 七 専門的ながん医療の提供に努めます
- 八 国内での医療救護活動に積極的に参加します



地域医療連携室 がん相談・患者支援センターNEWS

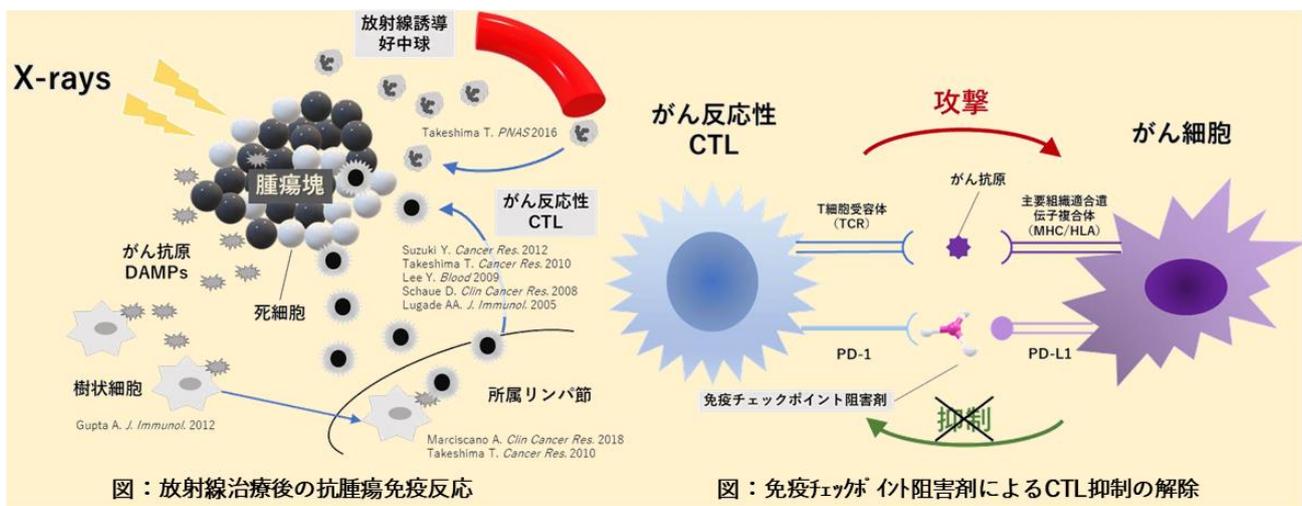
	2020年12月	2021年1月	2020年度累計
紹介患者数《初再診全て》	917	858	8952
逆紹介患者数	872	754	8009
紹介率	69.2%	69.8%	69.7%

放射線治療と腫瘍免疫

放射線科 吉田 敦史

近年、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が開発され、その高い臨床効果からがん治療における免疫反応の重要性が再認識されています。一方、放射線治療（RT）と腫瘍免疫の関係も研究されてきましたが、免疫の活性化と抑制の両面で、RTによる様々な免疫反応の誘導が明らかになっています。これらの基礎的研究の成果を基に、RTとICIの併用療法が注目されてきています。特に、Ⅲ期非小細胞肺癌に対しては化学放射線療法後にDurvalumab（抗PD-L1抗体）を使用することが標準治療となっており、当院でも該当する症例の経験が蓄積しています。

ここでは、RTが腫瘍免疫に及ぼす効果について、基礎的観点から見てみたいと思います。



■ 放射線による腫瘍殺傷のメカニズム

① DNA 損傷での死

放射線照射によって、がん細胞および腫瘍内に存在し腫瘍増殖を助ける骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）や線維芽細胞（CAF）が殺傷されます。その後、腫瘍内部や周囲に DAMPs と呼ばれる死細胞の断片を生じ、生き残った腫瘍内細胞からはサイトカインやケモカインが放出され、次の反応が引き起こされます。

② 好中球の活性酸素での死

①をきっかけに、好中球が流入して腫瘍内に活性酸素（ROS）を高産生します。この流入は放射線照射後24-48時間をピークに終了しますが、その間にがん細胞はROSによって殺傷されます。

③ 細胞障害性T細胞（CTL）が出す傷害顆粒での死

①と②の反応で生じた DAMPs の刺激を受けて樹状細胞ががん抗原を取り込みます。この樹状細胞はリンパ流に乗って所属リンパ節に到達してがん抗原ペプチドを提示し、このがん抗原ペプチドだけに反応するCTLのみが分裂増殖し、「がん反応性CTL」となって血流に乗って腫瘍内に到達します。この一連の反応は腫瘍への放射線照射の5-7日後に生じます。がん反応性CTLはがん細胞が発現するがん抗原を目印にしてそれに接着、傷害顆粒（細胞溶解タンパク質）を放出して細胞死に導きます。

■ RTとICIの併用の意義

上記のメカニズムが恒常的に機能すればがんは制御されますが、実際はそうはいきません。

CTLの表面にはPD-1などの免疫チェックポイント分子が発現します。抗原提示細胞や血管内皮にはこれらに結合するPD-L1などのリガンドが発現し、CTLによる自己への攻撃を抑制していますが、一部のがん細胞は同じものを表面に多く発現する場合があります、CTLによるがん細胞への攻撃を回避してしまいます。ICIである抗PD-L1抗体は、このPD-1と腫瘍に発現するPD-L1の経路を遮断し、CTLによるがん細胞攻撃の抑制を解除して抗腫瘍効果を発揮するものです。

さらに、放射線照射は上記のような免疫活性化反応と同時に、免疫抑制性細胞の誘導やPD-L1発現誘導といった免疫抑制反応も引き起こします。言い換えれば、RTは免疫反応のアクセルとブレーキを両方踏み込んだ状態を作り出します。ここにICIを加え、ブレーキを離すことで、より効率的な抗腫瘍免疫反応が期待できます。

脆弱性骨折と顎骨壊死の 予防を目指して

歯科口腔外科 東森 秀年

ビスホスホネート薬やデノスマブなどの骨吸収抑制薬は、骨密度を高め骨折を予防する非常に有用な骨粗鬆症の治療薬ですが、まれに顎骨壊死（以下 ARONJ: Anti-resorptive agents-related Osteonecrosis of the Jaw）や顎骨骨髓炎などの重大な副作用をきたすことがあります。その予防や治療のためには継続的な口腔管理が重要で、関連学会でも医科と歯科の緊密な連携の重要性が強調されています。

一方、我が国における骨粗鬆症患者は1,280万人と試算されていますが、治療率は2割程度に過ぎません。多くが未治療のまま骨折のリスクを抱えた状態で生活しており、このことは社会的な問題にもなっています。近年、歯科診療所で日常的に撮影されている歯科用パノラマX線写真が骨粗鬆症のスクリーニングに有用であることがわかってきました。

そこで、呉市では医歯薬行政他の多職種が協働して、ARONJの予防、骨粗鬆症の早期発見のための取り組みを行っていますが、当院でも積極的に取り組んでいます。

広範な顎骨壊死を来した上顎の ARONJ

骨吸収抑制薬を使用する際は、必ずかかりつけの歯科医院等に口腔管理をご依頼ください。当科でも口腔の評価をさせていただいていますが実際の口腔管理はお近くのクリニックにお願いさせていただいています



歯科用パノラマX線写真

骨粗鬆症では下顎下縁の皮質骨にも高頻度に骨吸収がみられます。当科で骨粗鬆症が疑われた場合、骨粗鬆症外来に紹介しています。同外来で骨密度や骨代謝マーカーを測定し、必要な治療を開始します。



新型コロナウイルスのワクチンについて

総合診療科 友田 真司

2020年は新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に世界中が翻弄される1年となりました。Go To トラベルやGo To イートなどの感染制御に逆行するような政策や、2回の緊急事態宣言、マスコミ報道や感染予防を謳った空間除菌剤やウイルス対策グッズなど、毎日玉石混交の情報が飛び交いました。2020年上半期はかなり低い水準であった国内感染者数も、2021年2月時点では感染者40万人、死亡者6千人を超える事態となってしまいました。

呉市内でも複数のクラスターが発生し市中への蔓延が危惧される時期もありましたが、爆発的な感染者数とはならず、市内の病院や診療所などの連携によってなんとか乗り切ることができました。このように2020年は防戦一方の感染制御になりましたが、2021年は我々が能動的に新型コロナウイルスをコントロールできる年になるかもしれません。それは超スピードでワクチン実用化に成功したからです。

現在日本ではPfizer製のmRNAワクチンが使用されることになっています。開発時の臨床試験では90%以上のCOVID-19発症に対する有効性が確認されており、感染制御のための重要な武器になるでしょう。現時点で接種率の最も高いイスラエルでは、国策として早期にワクチン接種を開始し、ワクチン接種群での感染率低下などポジティブな実地データが得られ始めています。2021年3月から予定されている医療従事者の優先接種では、当院職員のうち概ね94%に接種希望があり、多くの職員がワクチン接種予定となっています。

今冬は多くの方がインフルエンザワクチンを接種し、マスクや手洗い、ソーシャルディスタンスを保つなどの感染対策を行ったことで、結果的にインフルエンザは県内でも数件の報告にしかありませんでした。同様の行動を取りながら、2021~2022年にかけて多くの国民がワクチン接種をして感染予防を行うことで、新型コロナウイルスについても同様に制御できる可能性が高いと思います。

ひとつ懸念があるとすれば、日本のワクチン行政および国民のワクチンに対する認識がかなりの後進国であることです。HPVワクチンの接種忌避などは代表的なワクチンについての恥ずべき歴史であり、これを繰り返すわけにはいきません。

おそらくみなさまのもとに通院されている患者さんのなかにも、今回の新規ワクチンに漠然と不安をいただいている方は少なくないのではないのでしょうか。そういった方々の不安を払拭すべく、いくつかの想定される質問について、以下に回答をお示しします。

Q1. mRNA ワクチンを接種することで、ヒトのDNAが変化するのは？

A1. 接種したワクチンのmRNAが核内に入ることはなく、逆転写酵素やインテグラーゼなどのRNA情報をDNAに組み込むための酵素もないため、ヒトDNAが影響されることはありません。

Q2. mRNA が長期的に体内に残って悪影響が出るのではない？

A2. mRNAは非常に不安定なため、接種後数日~10日以内に分解されます。長期残留することによる影響が生じる可能性は極めて低いと考えられています。

Q3. mRNA ワクチンは今回始めて実用化されるにも関わらず、ワクチンの実用化までの期間が短すぎるため不正な研究や開発が行われたのではない？

A3. mRNAワクチンは2002年のSARSの頃から既に研究が行われており、開発の下地ができていた状態でした。また、臨床研究の工程を一部並行して行われたり、対象となる被験者の登録が短期間に達成されたりしたことが研究期間の短縮につながりました。さらに、各国の資金援助などにより研究段階の時点で大量生産ラインの準備を実施できていました。これらの要因により、本来行うべき研究開発工程を省くことなく短期間での実用化が実現しました。

Q4. テレビ報道でワクチン接種後の有害事象で1000人以上の死者がいるとあり不安。

A4. 有害事象とはワクチンとの因果関係と関係なく、被験者に生じた有害なイベントをすべて記録したものです。例えば、交通事故による入院などのように明らかに関係ないものも含めてすべてが登録されます。すべてを登録した後に因果関係のある副反応かどうか判定されます。現在のところ、副反応としては発熱や注射部位の腫脹疼痛、重大な副反応としてアナフィラキシーが認められていますが、一般的にワクチン接種で生じうるものばかりです。参考としてPfizerワクチン（コミナティ）の添付文書より、日本での臨床研究での主な副反応頻度の表を添付します。

Q5. 妊婦や授乳婦のワクチン接種は可能か？

A5. 日本産婦人科学会では「妊婦をワクチン接種対象から除外することはしない」としています。妊婦におけるワクチン接種の知見については2月時点ではまだ十分なものはありませんが、臨床試験中およびその後の妊婦の接種者で特に副反応の増加などは報告されていません。また、薬理的に授乳婦がワクチンを避ける必要はありません。

主な副反応の発現状況

	接種回数	評価例数	発現例数（発現割合%）				
			本剤接種群		プラセボ接種群		
			事象全体	Grade3以上	評価例数	事象全体	Grade3以上
注射部位疼痛	1	4093	3186(77.8)	28(0.7)	4090	488(11.9)	2(0.0)
	2	3758	2730(72.6)	33(0.9)	3749	372(9.9)	0(-)
疲労	1	4093	1700(41.5)	35(0.9)	4090	1172(28.7)	14(0.3)
	2	3758	2086(55.5)	143(3.8)	3749	756(20.2)	16(0.4)
頭痛	1	4093	1413(34.5)	25(0.6)	4090	1100(26.9)	22(0.5)
	2	3758	1732(46.1)	76(2.0)	3749	735(19.6)	19(0.5)
筋肉痛	1	4093	738(18.0)	14(0.3)	4090	398(9.7)	5(0.1)
	2	3758	1260(33.5)	63(1.7)	3749	260(6.9)	4(0.1)
悪寒	1	4093	434(10.6)	9(0.2)	4090	203(5.0)	3(0.1)
	2	3758	1114(29.6)	62(1.6)	3749	125(3.3)	0(-)
関節痛	1	4093	406(9.9)	7(0.2)	4090	247(6.0)	1(0.0)
	2	3758	772(20.5)	27(0.7)	3749	170(4.5)	5(0.1)
発熱	1	4093	111(2.7)	8(0.2)	4090	27(0.7)	7(0.2)
	2	3758	512(13.6)	32(0.9)	3749	14(0.4)	3(0.1)

ワクチンについての詳細については、「こびなび (<https://covnavi.jp/>)」という啓蒙サイトに医療従事者向け、市民向けにわかりやすく解説されていますのでぜひご参照ください。

ぜひ、正しい情報に基づいて、多くの方が適切な感染対策ができるようにこれからもご協力のほど宜しくお願いします。