

# NEWS

巻頭

## 頭蓋底腫瘍に 対する外科手術

開頭腫瘍摘出から  
経鼻内視鏡下腫瘍摘出へ

脳神経外科長/教授 吉本 幸司

INDEX

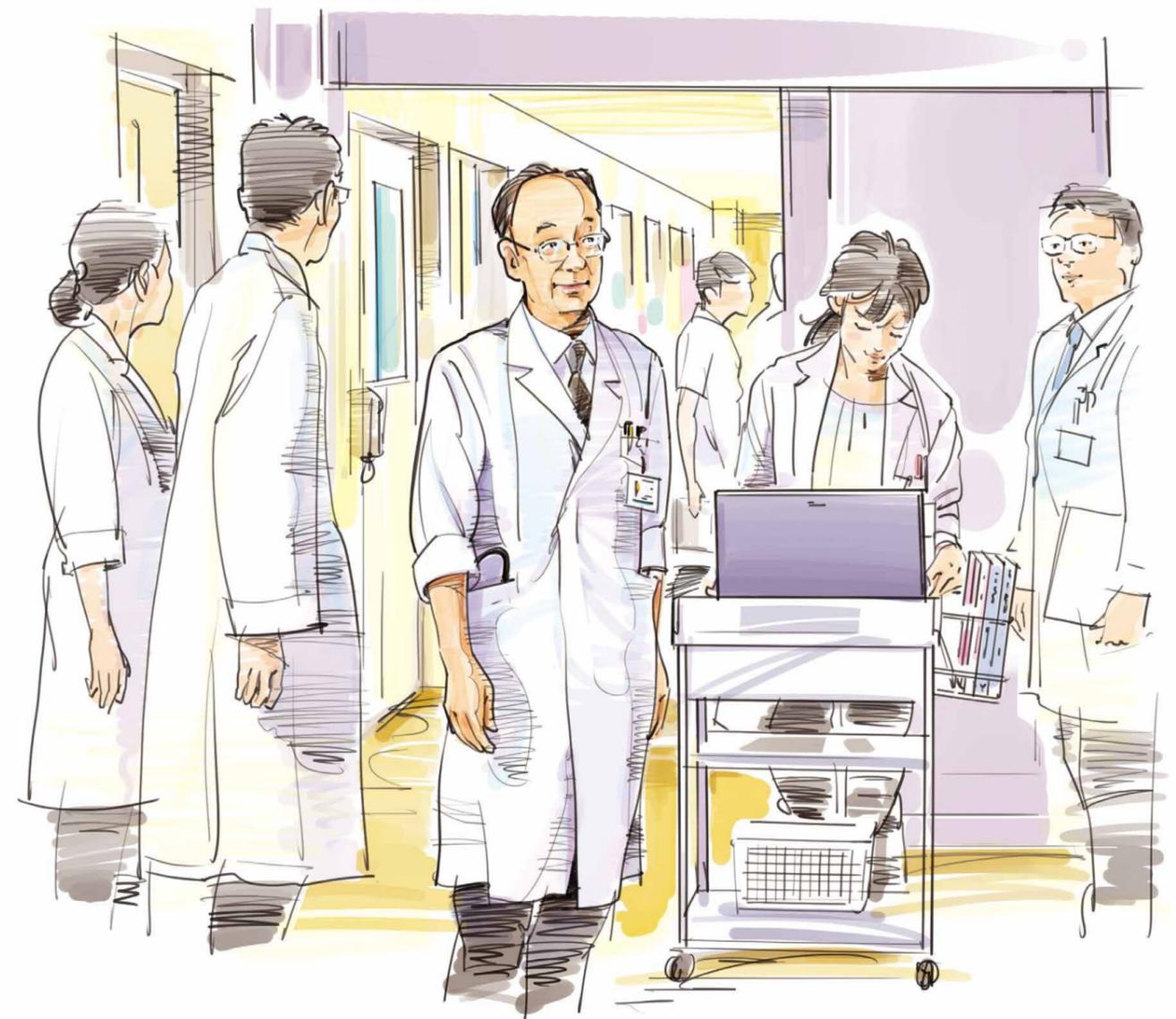
4 肺がんゲノム医療の最前線  
呼吸器科長/教授 岡本 勇

5 小児がん患者に対する、集学的治療の中での外科手術の提供  
小児外科、成育外科、小腸移植外科長/教授 田尻 達郎

6 [別府病院]大分県におけるがんゲノム医療の推進  
がんゲノム医療中核病院である福岡本院との連携  
九州大学病院別府病院外科長/教授 三森 功士、同内科 医員 大村 洋文

7 子どもと家族のうつ  
—コロナ禍のメンタルヘルス[2]  
子どものこころの診療部 特任准教授 山下 洋

新任科長紹介



# 頭蓋底腫瘍に対する外科手術

## — 開頭腫瘍摘出から経鼻内視鏡下腫瘍摘出へ

脳神経外科長／教授 吉本 幸司

頭蓋底とは脳の底面にある「頭蓋骨の底」の部分指します。頭蓋底部には大血管や脳神経など重要な器官・組織が密集して、手術の際に頭蓋底部への到達が困難なことから、頭蓋底腫瘍の手術は脳神経外科領域のなかでもっとも難易度が高いといわれています。

頭蓋底腫瘍に対する外科手術はこれまで開頭手術（オープンサージェリー）が主流でしたが、長時間の手術になること、おおがかりな頭蓋骨削開が必要なこと、脳の牽引による脳挫傷や神経・血管損傷などの合併症が起こりうることなど、患者さんの負担がとても大きいことが問題でした。

近年、高解像度内視鏡の普及に伴い、内視鏡を用いた頭蓋底手術が普及しつつあります。九州大学病院脳神経外科では最新の神経内視鏡機器を導入し、低侵襲でかつ安全性の高い手術を行なっています。さらに本院では、頭蓋底腫瘍を担当する耳鼻咽喉科医と脳神経外科医で合同チームを結成し、さまざまな部位の頭蓋底腫瘍に対して経鼻内視鏡下手術を行なっています。

### 1 経鼻内視鏡頭蓋底手術とは

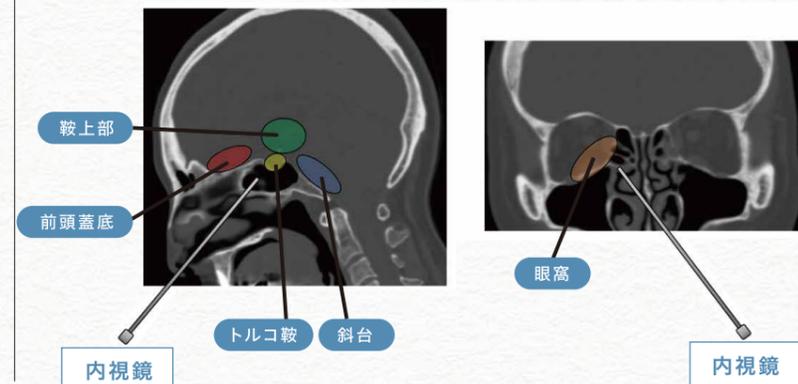
経鼻内視鏡頭蓋底手術とは、鼻孔から内視鏡や手術器具を挿入し、頭蓋底の腫瘍を取り除く手術です。すべての手術操作を鼻孔から行うため、頭部や顔面に傷は残りません。また、開頭手術のように腫瘍に到達するまでに正常な脳を触ったり、脳を圧排したりする必要がないため、脳への影響が最小限であり、術後の回復が早いことも長所です。

さらに内視鏡は約120度と広い視野角をもつため、深部においては、開頭手術より広い範囲を拡大視できます。これにより従来の顕微鏡では死角となっていた部位の腫瘍にも対応できるようになりました。本手術法は従来、トルコ鞍

近傍疾患、とくに下垂体腺腫に対して行われてきましたが、近年、頭蓋咽頭腫や髄膜腫、脊索腫、眼窩内腫瘍などさまざまな腫瘍に対して行われています。

すべての症例が経鼻的に摘出できるわけではありませんが、本院では安全性と確実性を担保しながら、経鼻内視鏡頭蓋底手術を積極的に進めています。

### 経鼻内視鏡手術の到達範囲



頭蓋底外科チーム（脳神経外科＋耳鼻咽喉科）

### 2 九州大学病院の経鼻内視鏡頭蓋底手術の特色

本院での経鼻内視鏡頭蓋底手術は、ほぼすべて耳鼻咽喉科医と脳神経外科医の合同チーム下で行われており、全国的にも先進的な診療体制を構築しています。

本院では内視鏡は太さ直径4mm、4K画質の最新のものを使用しています。さらに手術野は大画面モニターに映し出されることで細部まで描出され、繊細な手術操作が可能です。

本手術を行う場合、まず、耳鼻咽喉科

医が内視鏡下に、鼻や副鼻腔の粘膜や骨を切除しSurgical corridor（鼻腔から病変までの通り道）を作製します。その後、脳神経外科医がこのSurgical corridorを介して、手術器具を挿入し、腫瘍直近の頭蓋底骨を削開し、腫瘍の摘出を行います。摘出操作終了後は再び耳鼻咽喉科医に交代し、鼻腔内の構造をできるだけ元の状態に戻して手術を終了します。

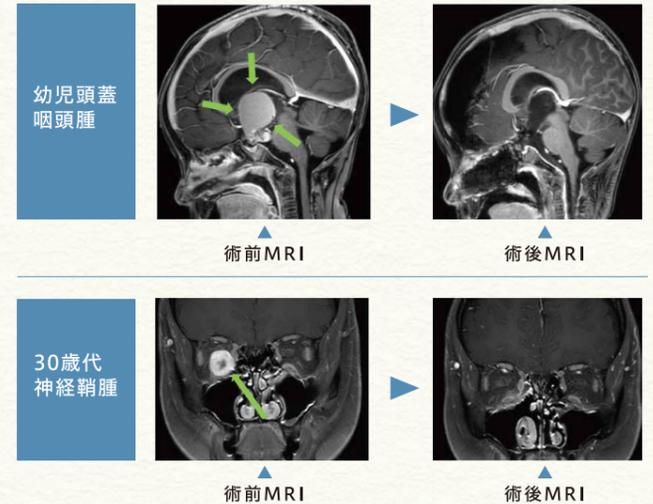
耳鼻咽喉科医が手術の最初から関与することで、鼻腔内の構造や嗅神経が分布する粘膜を極力温存し、嗅覚障害や鼻閉などの合併症の発生を抑えることがで

きます。さらに、鼻や副鼻腔の構造に精通した耳鼻咽喉科医により最適なSurgical corridorが作製されるため、従来の経蝶形骨洞手術（おもに下垂体腺腫に対するアプローチ）だけでなく、前頭洞や上顎洞、篩（し）骨洞を経由したさまざまな頭蓋底病変（前頭蓋底、中頭蓋窩、斜台、眼窩）にもアプローチが可能です。

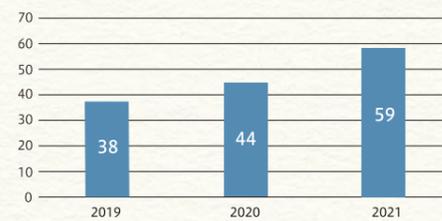
また、術後も耳鼻咽喉科医により定期的な鼻腔内の観察を行なっています。これにより、術後の異常を早期に発見し、適切な対応をとることが可能となり、鼻内環境を良好な状態に保つことができます。

### 経鼻内視鏡頭蓋底手術での治療例

従来は開頭手術で手術をしていた、あるいは摘出が極めて困難であった方が、経鼻内視鏡手術によって腫瘍を摘出した例を提示します。



### 耳鼻科脳外科合同での経鼻内視鏡手術症例数の推移



お問い合わせ先 /nsikyoku@med.kyushu-u.ac.jp（脳神経外科医局）

### 今後の九州大学病院の取り組み

Future initiatives

経鼻内視鏡頭蓋底手術は革新的な低侵襲手術として近年発展してきました。一方で、手術をより効果的に、安全に行うためのチーム医療への環境整備は十分ではありませんでした。頭蓋底疾患は脳神経外科と耳鼻咽喉科の境界領域であり、よりよい手術を行うためには診療科の枠を越えてチームで取り組む必要があります。

九州大学病院では脳神経外科と耳鼻咽喉科のそれぞれの科において頭蓋底疾患に精通した医師を有しており、強固なチームワークで困難な症例に挑んでいます。このように頭蓋底疾患に対してチーム医療を行なっている施設は全国でも数えるほどしかなく、九州では本院が唯一の施設となっています。

本院では2018年8月に合同チーム下での経鼻内視鏡頭蓋底手術を開始しましたが、今までにすでに170例を超える手術を行なっています。今後も耳鼻咽喉科、脳神経外科のチーム医療をさらに強化し、さらなる安全性・治療成績の向上に努めていきたいと考えています。

# 肺がんゲノム医療の最前線

呼吸器科長/教授 岡本 勇

## 肺がん薬物療法の進歩

日本人の二人に一人は“がん”と診断されるこの時代に、私たちにとってがんは身近な病気となりました。がんについて正しい知識をもち、ご自身や家族ががんと診断された際にも、病気に正しく向き合い、適切な意思決定や行動選択ができるように準備しておくことが重要です。

肺がんは世界においてもわが国においてもがん死因の第1位となっています。健診による早期発見の努力がなされていますが、肺がんの場合は、診断された際にすでに他の臓器に転移を認め手術の適応とならない患者さんが多くいます。進行した肺がんでは、患者さんの全身状態が保たれている場合はがん薬物療法の適応となります。肺がんに対する薬物療法の適応は『遺伝子異常に基づいた分子標的治療(ゲノム医療)』や『免疫チェックポイント阻害剤』の臨床導入により治療成績は近年著しく向上しています。

## ドライバー遺伝子異常と分子標的治療

肺がんは病理組織学的分類によりいくつかのタイプに分けられます。そのなかで頻度のもっとも高いものが肺腺がんです。

肺腺がんでは「ドライバー遺伝子異常」と呼ばれる遺伝子異常が複数発見されています。ドライバー遺伝子異常はがんの増殖や進展に強く関わり、治療標的に適していることがわかってきました。そしてこれら各種ドライバー遺伝子異常に応じた分子標的治療薬が開発され、従来の抗がん薬と比較して著しく高い効果を認めています。ドライバー遺伝子異常がある肺腺がん症例に関しては、分子標的治療薬を用いることで治療成績は著しく良好になっています。

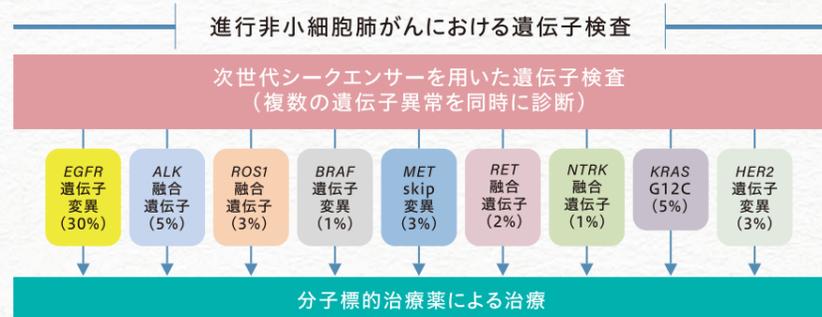
これら分子標的治療薬による治療は専門医の管理下で実施する必要がありますが、多くは飲み薬で日常生活を営

みながら外来通院で行えることも大きなメリットです。

## 肺がんゲノム医療

現在、分子標的治療薬の対象となるドライバー遺伝子異常は、九つに及びます。肺がん診療においてドライバー遺伝子異常の有無の検査は、診断時に得られたがんの組織標本を用い、次世代シーケンサーと呼ばれる一度に複数の遺伝子異常を検査できる技術を用いて実施されます。肺がんの検査でおも

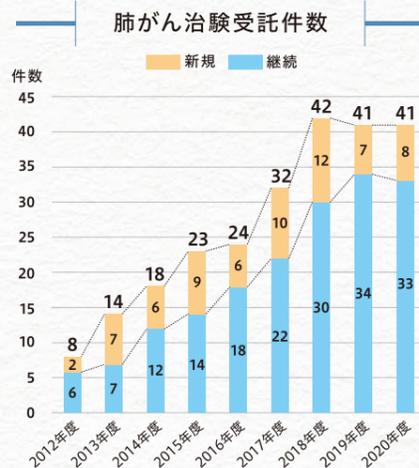
に用いられる気管支鏡検査で得られる組織量は、一般にたいへんに小さいものです。本院では遺伝子検査をしっかりと実施できる組織の質と量が得られるように、十分な時間をかけて検査を実施するなど、さまざまな工夫をしています。また病理部とも緊密に連携し、得られた貴重な組織標本を有効に使用できる遺伝子検査法を選択して、患者さんにとって極めて重要なドライバー遺伝子異常の検査に力を注いでいます。



## 新治療開発への取り組み

肺がんに対する薬物療法の治療成績は改善していますが、まだ満足できるものではありません。さらなる新治療開発へ向けては、基礎的な研究に加え、臨床試験(治験)の積み重ねが必要です。

本院では多くの新薬の治験も実施しており、患者さんには周辺の医療機関にはない新しい治療機会を提供しています。治験参加の適格性を満たしている患者さんに対してはそのような治療選択肢もご提示させていただきます。



問い合わせ / 092-642-5858 (13:00-17:00 平日のみ)

# 小児がん患者に対する、集学的治療の中での外科手術の提供

小児外科、成育外科、小腸移植外科長/教授 田尻 達郎

## 九州大学病院の小児がん治療に果たす役割

小児がんは10,000人に一人が罹患する疾患で「万に一つの病気」といわれています。小児外科が診察する「小児固形悪性腫瘍」はそのなかでも4割程度を占め、いわゆる「希少がん」に分類され、専門的な知識と経験をもった医療機関での診療が必要です。九州大学病院は全国15か所に指定されている「小児がん拠点病院」の一つであり、九州山口地区では唯一の小児がん拠点病院です(図1)。

本院は小児がん治療に精通する小児外科医である「小児がん認定外科医」3名(全国98名)が在籍し、全国でもトップクラスの症例数を診療しています。

小児がんは初診時から診断・治療・治療後まで、さまざまな診療科が担当する「集学的治療」が必要となりますが、私たち小児外科医はそのいずれの局面でも診療にあたっています。

## 小児固形がんの特徴と治療のアプローチ

成人がんと比較した場合の小児固形悪性腫瘍の特徴として、

- ① 進行の速さ
- ② 化学療法感受性の高さ
- ③ 放射線治療感受性の高さ

の三点が挙げられます。

進行が早く、初診時ですでに局所・遠隔臓器への進展が見られ、根治的な外科治療ができるケースはほとんどありません。そういった場合にはまず「生検」を行い診断を行った後に、化学療法によって腫瘍を縮小させる必要があります。小児外科医と小児科医が連携を取って、速やかに診断を行うよう心がけ、最近ではわが国ではまだ限られた施設で行っていない超音波ガイド下の針生検を行うことで、低侵襲かつ迅速な診断・

治療へと繋げています(図2)。

腫瘍縮小が得られた後に根治的な外科手術を行います。重要なことは小児がんの治療において外科手術は、集学的治療の一部であり、決して独立した治療法ではあり得ないということです。手術を担当する小児外科医自



(図1) 全国の小児がん拠点病院(15)と7ブロック

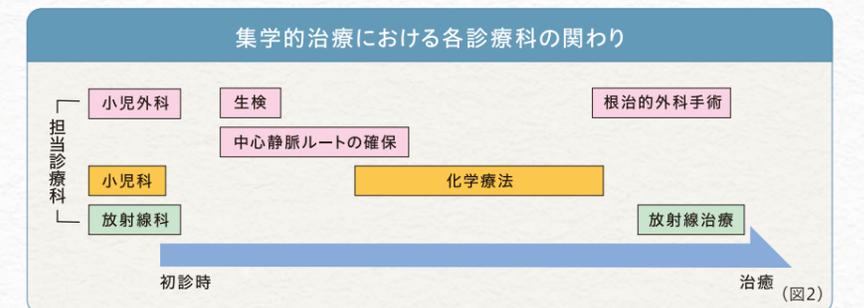
身が、症例ごとに化学療法や放射線治療を含む治療全体を十分理解し、腫瘍の特性を念頭において長期合併症と20年後の患者さんの生活の質(QOL)を考慮した外科治療戦略を構築すべきであると考えています。

例えば、「神経芽腫」に関しては、全摘出が必ずしも良好な予後につながるわけではないことが分かっていることから、摘出術の際に他臓器の合併切除などは行わず、化学療法・放射線治療を優先して行うことを提案しています。(遅延局所療法)。

その一方で肝臓にできる「肝芽腫」に

関しては外科的完全切除が予後改善につながるエビデンスがあるため、化学療法で縮小した後も肝切除での摘出が困難な腫瘍に対して「肝移植術」を行うことで全摘出を目指すケースもあります。

このように腫瘍の個々の特性の違いを考慮して外科治療を計画する必要があります。小児科医、放射線科医と緊密に連携を取って治療を行っています。また、全国的な小児がん研究グループJapan Children Cancer Groupが主導するさまざまな臨床研究にも参加し、最新の治療プロトコルを患者さんに提供できるように取り組んでいます。



問い合わせ / ped-surg@med.kyushu-u.ac.jp  
092-642-5573 (9:00-17:00 医局)

# [別府病院] 大分県におけるがんゲノム医療の推進

—がんゲノム医療中核病院である福岡本院との連携

九州大学病院別府病院外科長/教授 三森 功士 同内科 医員 大村 洋文

わが国では2019年6月よりがんゲノム医療がはじまり、早くも四年が経過しました。すなわち標準治療がない固形がんの患者さんなどが、組織中の遺伝子変異を調べて合致する薬剤を探索するための検査です。

九州大学病院本院は本事業の黎明期より『ゲノム医療中核拠点病院』としてがんゲノム治療の全国規模の展開と発展において、重要な役割を担ってきました。私ども別府病院は「連携病院」ではありませんが、本院と別府病院の絆・連携を活かして、本院へ以下に紹介する条件に合致した患者さんを紹介しています。

## 別府病院の実績

これまでに7名の患者さんを紹介し、ゲノム解析の結果、アクションナブルな変異と候補薬剤を同定しました(表1)。

九州大学病院別府病院(腫瘍内科)より組織CGP検査 紹介実績 (表1)

疾患名	CGP検査紹介先	アクションナブル変異	治療
悪性葉状腫瘍	大分大学	なし	—
悪性葉状腫瘍	大分大学	なし	—
直腸がん	大分大学	BRAFV600E	別府病院で保険診療の治療
甲状腺 乳頭がん	北九州市立医療センター	BRAFV600E	本院で特定臨床研究(BELIEVE試験)に参加
甲状腺 乳頭がん	大分大学	BRAFV600E	BELIEVE試験参加条件合せず不適格
甲状腺 乳頭がん	大分大学	BRAFV600E	本院でBELIEVE試験に参加予定
甲状腺 濾胞がん	大分大学	なし	—
胆嚢がん	大分大学(予定)	未検査	
甲状腺がん	大分大学(予定)	未検査	
甲状腺 乳頭がん	未定	BRAFV600E (Oncomine CDx)	
甲状腺 乳頭がん	大分大学(予定)	BRAFV600E (Oncomine CDx)	

さて、別府病院ではこれまでも外科、放射線科、腫瘍内科が一体となって集学的がん治療を推進し、がん患者数も増えて診療実績も向上してきました。下記事項に基づいてがんゲノム医療の対象となる患者さんの診療も今後増やしていきたいと思えます。

## 対象患者

①標準治療がない固形がん患者で、おもに希少がんなどの標準治療が乏しいがんが対象です②局所進行あるいは転移が認められ、標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者を含む):その他標準治療後の進行がん患者です。

## 解析対象検体

ホルマリン固定後パラフィン包埋(FFPE)された腫瘍組織ですが、NCCオンコパネル検査では対照検体に末梢血が必要です。また腫瘍組織へのアクセスが困難な症例(組織が検査に適さない、組織が存在しない、生検が困難な場合)

には、FoundationOne Liquid CDxによる血液検体を用いたゲノム検査も本院、または大分医大へご紹介可能です。

## がんゲノム検査の流れ

①別府病院の主治医または当院腫瘍内科 大村洋文医師が検査を説明し、同意を得る②検体の採取・選択(他院での手術検体でも可能です)③九州大学病院本院または連携病院(大分県立病院、大分大学附属病院)へ紹介④検査会社で解析⑤エキスパートパネルによる意義づけ⑥担当医による結果の説明。治療選択、治験情報の紹介。

ゲノム情報と臨床情報はがんゲノム情報管理センターに集約されて、利活用されています。

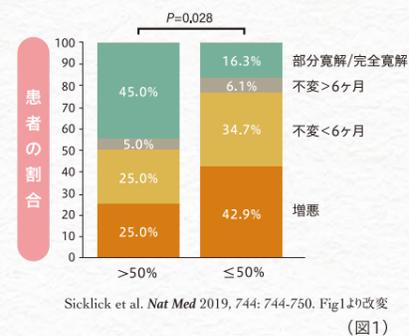
## これからのがんゲノム医療

上述のように、がんゲノム検査は外科的に切除した組織を用いた『包括的ゲノムプロファイル(CGP)検査』が原則ですが、担がんの患者さんの循環血液中に存在するがん細胞由来のDNA断片における変異を検出し、同様に適合薬物を見つける『血液CGP検査』も可能です。

この血液CGP検査の特徴は、①検体採取の侵襲が少ない②組織検体のホルマリン固定のアーチファクトがない③多様性を凌駕して腫瘍全体の遺伝子異常を俯瞰できる④経時的変化を反映する⑤検査所用時間が短い(組織CGP検査が19日、血漿CGP検査が7日)。このような理由から今後血液CGP検査が主流になってくると考えています。本検査についても別府病院から本院、または連携病院へ紹介した上での実施となります。

組織CGP検査における臨床的な有用性は示されており(図1)、難治性がん治療において今後ますます重要な検査となりますので、本院のエキスパートパネルなどのサポートを得、別府病院においても、さらに推進していきたいと思えます。

[変異遺伝子数に対して薬が見つかった割合]



## Series COVID-19

コロナ禍のメンタルヘルス[2]

# 子どもと家族のうつ

子どものこころの診療部 特任准教授 山下 洋

## 子どものうつ病とは

うつ病は生涯の発症率が女性では20%、男性では10%ともっとも広くみられるメンタルヘルスの問題です。最近は抑うつ症状が小児期からみられる健康上の問題であることの気づきが、教育や保健福祉の領域でも高まっています。

小児から思春期へのライフステージの移行期で、うつ病の現れ方は変化します。基本症状の気分の障害は、小児期など若年であるほどイライラや不機嫌のかたちを取ります。また性差として男児ではイライラや不機嫌を示しやすい一方、女児では強い絶望感に加え、疲労感、食欲の障害、痛みなどの身体症状を多く経験します。

うつ病の発症メカニズムは生物・心理・社会モデルにもとづく多因子性であり、思春期からの急増は生殖ホルモンの影響など生物学的要因が関与します。また心理社会的要因として思春期の変化で生じる否定的なボディイメージや低い自己評価、ストレスを生む人生上の出来事(ライフイベント)、社会的サポートの乏しさなどがあります。

思春期中期(15~18歳)の女性は人生上で自殺行動のリスクがもっとも高く男児の2倍近いと推計されますが、思春期の自殺念慮や自殺企図ともっとも関連するのが、女性である事とうつ病への罹患です。現在も増加傾向が続く不登校や児童思春期の自殺とうつ病との関連も考えられることから、早期発見や支援の取り組みが多領域で始まっています。

## コロナ禍と子どものうつ

コロナ禍がもたらした社会生活環境の急変は災害級のストレスに等しいと考えられており、子どもの心身の健康と発達にもたらす影響が懸念されます。子どものこころの診療の中央拠点病院である国立成育医療研究センターは、抑うつ症状をこころの健康の重要な指標としてモニタリング調査を2020年末に実施しています。

うつ病の診断基準の9つの症状項目からつくられたPHQ9-Aを「こころとからだの質問票」として小学校4年から高校生の子どもに調査したところ、小学校4-6年生の15%、中学生の24%、高校生の30%に中等度以上のうつ症状がみられています。小学校4年生以上の子どもの6%がほとんど毎日自殺や自傷行為について考えたと回答するなど、憂慮すべき事態であったことが示されています。本調査では保護者にも中等度以上の抑うつ症状が29%にみられるなど、コロナ禍が子育て世代のメンタルヘルスに否定的な影響を及ぼしたことが示されています。

## 子どものこころの診療部について

本院の子どものこころの診療部は2017年より福岡県と厚生労働省より「子どものこころの診療拠点病院・発達障がい者支援拠点病

問い合わせ / 子どものこころの診療部:092-642-5624(9:00-17:00 平日のみ)  
発達障がい者支援拠点病院:092-642-4391(9:00-17:00 平日のみ)

## Topic

新任科長紹介



肝臓・脾臓・門脈・  
肝臓移植外科長/教授  
吉住 朋晴

出身大学  
九州大学、1992(平成4)年卒業

前任地  
同上(九州大学)

専門と主たる対象疾患  
肝臓がん、肝内胆管がん、肝不全、  
門脈圧亢進症

主たる治療  
腹腔鏡下肝切除術、生体肝移植、  
脳死肝移植

ひとこと  
肝疾患治療の最後の砦として、  
病態に応じて最善の治療を  
提供いたします。  
お気軽にご相談ください。



皮膚科長/教授  
中原 剛士

出身大学  
九州大学、1999(平成11)年卒業

前任地  
同上(九州大学)

専門と主たる対象疾患  
炎症性皮膚疾患  
(アトピー性皮膚炎・乾癬など)

主たる治療  
炎症性皮膚疾患に対する生物学的  
製剤・低分子化合物治療

ひとこと  
難治性皮膚疾患の正確な診断と  
適切かつ高水準な治療を  
目指します。  
よろしくお願いたします。

院」に指定されており、中央拠点病院である国立成育医療研究センターが実施する先に述べたようなモニタリング調査にも協力しています。また本院の総合周産母子医療センター、小児医療センターとの院内連携による親子の精神面支援や、九州大学大学院人間環境学府および健康科学センターとの学内連携、福岡市および県の児童福祉・障害福祉機関との学外連携による多職種・多領域による診療・研究体制を継続しています。

子どものこころの診療は、乳幼児期から思春期までのライフステージを通じた子どもと家族の健康の重要な要素であるこころの発達に関わり、成育医療の中の重点領域に位置づけられています。近年のコロナ禍も含め、社会生活環境の変化の中で子育て世代の親と子のメンタルヘルスのニーズは増加の一途であり、子どもと家族のこころの専門的な診療体制の充実と、「子どものこころ専門医」など人材育成に向けた教育・研修システム作りが喫緊の課題です。院内外の多職種連携にもとづく多様なニーズへの対応が可能ですので、子どものこころと発達でご心配な患者さんがいらっしゃいましたら、子どものこころの診療部までご相談ください。