

コラム第 11 回：<准教授・橋本浩次のコラム>

米国短期留学から考えた、我が国でのがんゲノム医療の早期からの導入に必要なこと ～保険診療と自由診療の混合診療の可能性～

※ 今回は准教授・橋本浩次先生にお願いしました (by 倉田厚)。

2025 年 2 月から東京女子医科大学・病理学に赴任した准教授の橋本浩次です。前職の NTT 東日本関東病院にいた 2023 年 12 月、1 ヶ月間の有給休暇を頂いて自己研鑽として New York の Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) に短期留学をしてきました。今回はその時に見た米国のがんゲノム医療と日本の医療との違いに関して感じたこと、考えたことを書きたいと思います。

留学の目的は人それぞれですが、研究を主な目的にする人が多い気がします。その理由としては、日本の医師免許や専門医しか持っていない状況では臨床(病理診断を含む)的な目的で海外に行っても、実際に自分で手を動かすなどは出来ないため技術の向上に直結しにくく、資格もないためお給料を得にくい状況になります。一方、研究目的であれば、医学博士はどこの国に行っても医学博士なので、ポスドクやリサーチフェローといった形で雇ってもらいお金を得ながら自ら研究する環境を得やすいこととなります。このような背景が日本人の海外留学に研究目的が多い原因になっているのではないかと思います。私は日本の医師免許、病理専門医、医学博士を持っていましたが、米国の医師免許や専門医は持っていません。しかし、期間が限られていたこと、当時 NTT 東日本関東病院という一般病院に勤務して専ら病理診断を生業にしていたことから、臨床的な研鑽の目的で留学しました。大先輩の先生方のツテを使って、世界最高峰の呼吸器病理医とも言われる Dr. Travis に連絡を取り、



Dr. Travis は身長 2 メートルの長身で、そういう意味でも最高峰の呼吸器病理医です。トラビスの名前にちなんで虎屋の羊羹を手土産に持っていきました。

MSKCC の胸部病理チームで一カ月間、胸部病理診断、特に呼吸器病理診断の勉強をさせていただきました。

そこでは、胸部チームで悪性と診断された症例はほぼ全例、分子病理学的な解析が行われており、とても驚きました。私はすでに日本病理学会の分子病理専門医であったこともあり、この状況に興味を持ったことや、fellow のみならず academic staff (肺と分子病理の専門医)とも仲良くなれたこともあって、たくさんのお話を聞くことができました。呼吸器病理で私がやることがない時は、分子病理部門の見学ツアーと説明や、molecular sign-out conference というがんゲノム検査の検査結果のデータを病理医が解釈して診断する会にも参加させていただきました。

MSKCC の胸部病理チームでは、病理医は肺の検体でがん(悪性腫瘍)と病理診断した場合、臨床の指示を待たずに、免疫組織化学的な検索(TTF1、p40、PD-L1 などの所謂、免疫染色)と合わせて、分子病理学的検索も同時に行っていました。組織型が腺癌だった場合は、腺癌として変異の頻度の高い遺伝子にターゲットを絞った PCR-base の検査方法がまず用いられ、それで有意な所見が得られればそこで終了しますが、有意な所見が得られなければ次世代シーケンサー(NGS)による包括的がんゲノムプロファイリング検査(CGP 検査)が行われていました。組織型が腺癌でない場合などはいきなり NGS による CGP 検査が行われていました。CGP 検査とはがんの遺伝子を網羅的に調べる検査で、治療のターゲットとなるような遺伝子変異の有無を調べることができ、CGP 検査を行った約 1 割に治療の対象となりうる遺伝子変異が見つかるかとされています。

日本では、CGP 検査は「OncoGuide NCC オンコ パネルシステム」、「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」など 2025 年 2 月時点で 5 種類の検査が保険収載されています。しかし、その対象は「標準治療がない、または局所進行や転移が認められ標



MSKCC の胸部病理と分子病理の専門 staff である Dr. Yang (右から 2 人目)に私(一番左)と 2 人の女性病理医(fellow)を分子病理研究室の見学ツアーへ連れて行ってもらった。

「機械をバックにしたら写真映えがいいのでは？」という意見もあったが、万が一にも個人情報が入らないよう、バックに何も入れない廊下で写真を撮った。

準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる方を含む)」に限られており、さらに人生で1回だけしかできません。これにはこの検査の医療費が高額なことも理由となっていると考えられます。保険診療としてこのCGP検査を実施した場合の検査費用は総額56万円で、3割負担でも16万8千円となります(高額療養費制度の対象となって助成が受けられる可能性が高い)。つまり、とても高度で先進的な医療であるため医療費が高額となることから、保険治療の対象となる患者は、標準治療で治せなかった人、または標準治療がない人に限定されている、という状況です。ところが、標準治療が終了した時点でCGP検査を始めても、がんの進行が早く、検査結果が出る前にお亡くなりになってしまうことも一定の頻度であるということが問題点の一つとして挙げられます。

日本でも肺がんに関しては、「AmoyDx[®]肺癌マルチ遺伝子PCRパネル」、「オンコマイン[™] Dx Target Test マルチ CDx 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」といったPCR、ないしはNGSを用いたパネル検査が日常的に用いられています。このパネル検査では、肺がんで頻度の高い遺伝子変異にターゲットを絞って調べることができます。しかし、パネルに入っていない遺伝子に関しては検索できません。また、CGP検査は上記の通り、標準治療が終わるまでできません。ただ、変異の発見頻度を考えると肺がんに限れば、パネル検査があるのである程度、問題は少ないかもしれません。その他の臓器でも、卵巣がんではBRCA1/2遺伝子検査、大腸がんのPCR-rSSO法によるRAS・BRAF変異の検索があり、治療選択に一定以上の意義を有していると思いますが、遺伝子パネル検査として十分とは言い難い状況です。

米国でがんと診断した時点でCGP検査を行うことができるのは、日本のような国民皆保険制度の制約がなく、医療機関に裁量が許されていることが理由だと考えられます。米国では、一定以上裕福な人であれば個人で民間の医療保険に入っているようなので、保険の種類にもよりますが医療費の一部、または全額が保険でカバーされるようです。民間の医療保険に入っていなければ自腹で払うか、医療を受けられないかのいずれかになるようです。日本では、すべての国民が同様の医療を受けられる制度で、素晴らしいものだと思っていましたし、今でもそういう部分は否定しません。しかし、保険診療と自由診療との混合診療が原則として認められない状況を見ると、どのような人も同様の医療を受けるしかない、とも言えるのです。

例えば、日本で、ある50歳の女性(20歳の大学生のお母さん)が肺がんになり、肺がんの既存の遺伝子パネル検査で有意な遺伝子変異が見つからなかった場合を考えてみましょう。画像所見から放射線学的、臨床的に肺がんと診断されて、経気管支的肺生検で腺癌と診断されたため、手術(肺葉切除術)が施行されます。がんの病理学的診断結果が以下のようなものだったとします。組織型は腺癌(腺房型、G2)で、大きさは25mm大、同側肺葉内転移あり(pn1)、葉間リンパ節転移あり、遠隔転移なしで、stage

III (pT3, pN1, pM0)、切除断端陰性。この場合、局所進行性肺癌といえる状態で、手術で切除されており、遠隔転移のない状態ですが、stage III の肺がんの5年生存率は約50%とされており、再発のリスクが高く、術後化学療法をすることになります。既存の遺伝子パネル検査で有意な遺伝子変異が見つからなかったため、特定の遺伝子変異をターゲットとした治療は出来ないため、化学療法を主体とした標準治療になります。この時、あなたであれば、お金さえあればCGP検査で他に治療のターゲットになりうる遺伝子を知りたいと思いませんか？CGP検査をすれば、10%程度の確率とはいえ、分子生物学的製剤のターゲットとなるような遺伝子変異が見つかる可能性があります。そのような分子生物学的製剤はしばしば劇的な効果をもたらします。私ならCGP検査で他にターゲットになる遺伝子変異がないか探してほしいと思います。しかし、日本では標準治療が終わるまでこれが許されません。56万円に対して保険を使わずに全額自費で良い、なんなら2倍、3倍の額を払うから、術後化学療法を始める前からCGP検査をしたいと言う人がいたとしてもできません。保険診療のCGP検査の条件を満たしていないので保険診療で認められた検査の流れに乗せられない可能性が高いように思います。仮にそれをクリアしたとしても、混合診療は原則禁止なので、CGP検査をした場合、その病院でやる化学療法は全額自腹になる可能性があります。仮にターゲットとなる変異が見つかって治療費は全額自腹になる可能性が高いです。遺伝子変異へのターゲットとなる治療薬ですから分子生物学的製剤と推定されるのでかなり高額になりますが、高額療養費制度も使えません。結局、検査をどう提出するかという問題に加え、医療制度としてもちょっとやそっとのお金持ちでは難しい、となってしまいます。

日本における混合医療の禁止は、お金持ちだけが良い医療を受けられることを禁止する、平等性の担保が主な目的とされていたかと思います。その甲斐あつてか、現在の日本では、すべての国民が受けられる最低限の医療レベルは世界最高峰だと考えられています。しかし、一方で、日本の上位5~10%程度(平均+1.5 SD)の医療レベルも平均的医療レベルも下位5~10%程度(平均-1.5 SD)の医療レベルもそこまで大きく変わらないと思います。日本の医療は国民全体のレベルを護送船団方式で下から押し上げてきたという歴史的背景があります。一方で、米国のシステムでは、下のレベルはあまり気にせず、お金持ちが受ける医療レベルをさらに高める、上から集団を引き上げる方式だと感じました。戦後の日本、特に高度成長期~バブル期にかけては日本のやり方が非常にうまく機能したと思います。しかし、所謂「失われた30年」を経て、人口が自然減となった今、同じシステムが同じように通用するとは考えづらいと時代になってきたと思います。部分的にアメリカの方式を取り入れる、良いところ取りとして、混合診療を積極的に検討する時代に入ってきたのではないかと考えています。勿論、混合診療を推進するにあたって人的資源の問題や、費用の妥当性、倫理的問題などクリアすべき問題はたくさんあると思います。しかし、ある程度のお金なら自費で

払えるという人の高度診療の可能性も狭められてしまうこともまた妥当ではないようにも思います。これでは実臨床に基づいた先進的な医療が日本では進んでいかないと思います。前述のような状況での混合診療であれば、医療費をいたずらに増やすことにもならず、むしろ、合理的な治療の可能性を広げると思います。多様性の時代、日本でも合理的な意義のある自由診療との混合医療はもう少し認められたらいいのではないかと考えています。実際、既に自費診療でCGP検査のようなことをやっているクリニックもあるようです。ただ、医学的な妥当性や検証の質、金額の妥当性に疑問符がつき、どうも怪しさが拭えない、というのが正直なところです。今後、臨床ベースとして早期から信憑性の高いCGP検査によるがんゲノム医療、個別化医療を可能にするシナリオを私なりに考えてみました。まず、がんセンターや東大のようなCGP検査の開発に直接関わったような施設が厚生労働省認可の先進医療として臨床研究も兼ねた形で混合診療として行われ、その有用性が認められる。しかし、おそらく、医療費の問題もあり、国民誰でもが受けられる保険にはできないので、例学的に混合診療が認められて、がんゲノム中核拠点病院→拠点病院→連携病院と広がっていく。こう考えると、いくつも高いハードルがありそうで、実現にはまだまだ時間がかかると思いますが、おぼろげながらに未来が見えるような気がしてきました。

これまで私が米国短期留学を経験してがんゲノム医療による個別化医療について考えたことを色々と述べてきました。しかし、言うことは簡単ですが、誰が言っているかで信憑性が変わりますし、実際にやることはより難しいものになります。さらに、その医者立場、状況によってもできることとできないことがあります。私も置かれた状況でできることを考え、診療、学術活動を介して医療・医学の発展に貢献しつつ、少しでも発信力を増していけたらと考えています。本サイトは医学生や研修医、病理に興味のある人が読むと思いますが、この文章が皆様の知的好奇心をくすぐることが出来たら幸いです。そして、いつか一緒に仕事できるたらこの上ないことだと思っています。