

平成21年度

# 第2回 福岡県医学会総会

平成22年 1月31日(日)

会 頭

福岡県医師会会長 横倉 義武

学 会 長

久留米大学医学部長 永田 見生

準備委員会委員長

福岡市医師会会長 宮崎 良春

## 福岡県医学会

福岡市博多区博多駅南2丁目9番30号 福岡県医師会内  
TEL (092) 431-4564

## 第2回 福岡県医学会総会

日時：平成22年1月31日(日) 11:00-17:00

場所：福岡県医師会館

総合司会：福岡県医師会理事 瀬戸裕司

1. 開 会 (11:00) 福岡県医師会副会長 池田俊彦
2. 挨拶 (11:05) 会頭 横倉義武  
学会長 永田見生
3. 福岡県医学会賞の表彰および受賞者講演 (11:15)
4. 次期学会長挨拶 (12:05) 福岡大学医学部長 黒木政秀
5. ポスターセッション (12:10～13:10) ～昼食中～  
テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」

～ 昼 食 ～

6. シンポジウム (13:10～15:20) (各20分)  
テーマ「 地域医療に役立つ最新の医療 」  
座長：久留米大学医学部長 永田見生
  - 1) 「マイクロサージャリーを応用した先端的乳房再建術」  
福岡大学医学部形成外科学教授 大慈弥 裕之
  - 2) 「がんペプチドワクチン療法の開発と創薬化」  
久留米大学先端癌治療センター教授 野口 正典
  - 3) 「安心安全な社会を実現する医療福祉ロボット」  
九州大学災害・救急医学教授 橋 爪 誠
  - 4) 「ワイドQRSを伴う心不全の治療：両室ペーシングの有用性と限界」  
産業医科大学第2内科学教授 尾 辻 豊
  - 5) 「スキルス胃癌への道」  
福岡県臨床外科医学会／大岩外科医院院長 大 岩 俊 夫

— 総合討論 (30分) —

～ 休 憩 (15:20～15:30) ～

7. 特別講演 (15:30 ~ 16:30)

「日本の医療と介護の活路を拓く」

講師：日本医療経営学会理事長

元ニューヨーク医科大学教授 廣瀬輝夫

座長：福岡県医師会会長 横倉義武

8. ポスター優秀賞表彰

9. 報告 (16:40)

「新型インフルエンザについて」

福岡県医師会理事 原口宏之

10. 閉会 (17:00)

福岡県医師会副会長 川波壽

# 目 次

## 挨拶

会 頭／福岡県医師会会長 横倉 義武 ……………	1
学会長／久留米大学医学部長 永田 見生 ……………	3

## 福岡県医学会賞の表彰

### <特別賞>

- ・日本人限局性前立腺癌におけるPartin Tableの検証と日本版病理病期予測ノモグラムの作成  
九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野 内藤 誠二 …………… 7

### <奨励賞>

- ・把持型鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術：予備的臨床試験  
飯塚病院消化器内科 赤星 和也 …………… 10
- ・関節リウマチにおけるTNF阻害薬による寛解とバイオフリー寛解  
産業医科大学第1内科 名和田 雅夫 …………… 14
- ・全身性中性脂肪蓄積症における脂肪滴関連リパーゼAdipose triglyceride lipase  
遺伝子異常の発見とその機能解析  
九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科 小林 邦久 …………… 17
- ・ヒト悪性腫瘍の治療における標的分子としてのHB-EGFとamphiregulinの妥当性  
福岡大学医学部生化学 四元 房典 …………… 20
- ・タイ国北部地域におけるHIV陽性患者に合併した市中肺炎の臨床的検討  
久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門 渡邊 浩 …………… 23

## 次期学会長挨拶

福岡大学医学部長 黒木 政秀 ……………	27
----------------------	----

## ポスターセッション テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」

### セッションA（神経・心血管系の最前線）

1. 難治てんかんに対する外科治療の効果 産業医科大学神経内科 赤松 直樹 …………… 33
2. 注意欠陥多動性障害児へのサマー・トリートメント・プログラム  
—医療と教育が連携した5年間の実践効果—  
久留米大学小児科 山下 裕史朗 …………… 33
3. 冠動脈内ステント拡張における術前の血管内超音波プラーク組織診断の意義  
産業医科大学第二内科 村岡 秀崇 …………… 34
4. 腹部大動脈瘤に対する最新のステントグラフト内挿術  
久留米大学外科 鬼塚 誠二 …………… 34
5. PCI施行時のHbA1c値（PreHbA1c）および、経皮的冠動脈形成術（PCI）施行時からの  
厳格な血糖コントロールが、慢性的治療成績に与える影響（FU Registryからの検討）  
福岡大学循環器内科 池 周而 …………… 35

6. 脳卒中データベースを用いた臨床疫学研究：Fukuoka Stroke Registry (FSR)  
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 吉村 壮平 …………… 35

セッションB (地域医療・疫学・診断治療の戦略)

7. WEB版「がん治療費概算照会」検索システムの開発  
飯塚病院 山本 英彦 …………… 36
8. 救急外来での喘息治療の現状～喘息死とコンビニ受診の減少を目指して  
飯塚病院 山本 英彦 …………… 36
9. 泌尿器科専門医が関わる、通所サービス事業所における在宅療養高齢者に対する排泄ケアへの介入の試み  
産業医科大学泌尿器科 西井 久枝 …………… 37
10. 高血糖はヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃癌発症のリスクを増加させる：久山町研究  
九州大学大学院医学研究院環境医学、病態機能内科学 池田 文恵 …………… 37
11. 行動識別センサを用いた生活習慣指導法の開発  
LLCカルナヘルスサポート、九州大学病院医療情報部 鶴田 紘子 …………… 38
12. 重症型急性肝炎・劇症肝炎を見逃さないための診断アルゴリズム  
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 古藤 和浩 …………… 38
13. 小児環軸椎回旋位固定の治療アルゴリズム  
久留米大学整形外科 山田 圭 …………… 39

セッションC (内視鏡・外科的治療の最前線)

14. 経皮内視鏡的胃ろう造設時の胃壁腹壁固定とイントロデューサー法のための新しい器具の開発  
永田外科内科医院 永田 真人 …………… 40
15. 肝細胞癌に対するLaparoscopic Radiofrequency ablation  
久留米大学外科 北里 雄平 …………… 40
16. 臍部のみから行う腹腔鏡下胆嚢摘出術 (Single Port Surgery)  
佐田病院外科 波多江 龍信 …………… 41
17. 臍部の単一創からの腹腔鏡下胆嚢摘出術の経験とより安全な導入への工夫  
産業医科大学第一外科 柴尾 和徳 …………… 41
18. 福岡大学肺移植プログラムの成績 福岡大学肺移植プログラム 白石 武史 …………… 41

セッションD (病態生理と治療応用)

19. 自己免疫性膵炎患者における免疫グロブリンサブクラス低値の臨床的意義  
産業医科大学第三内科 田口 雅史 …………… 42
20. 関節リウマチにおけるTNF阻害薬による寛解～バイオフリー寛解から薬剤フリー寛解  
産業医科大学第一内科 名和田 雅夫 …………… 42
21. 新たな肥満・糖尿病治療標的としてのKRAP遺伝子  
福岡大学医学部細胞生物学・先端分子医学研究センター 藤本 崇宏 …………… 43
22. Bcl-2関連蛋白の抑制は成人T細胞白血球／リンパ腫の治療に有望である  
福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科 石塚 賢治 …………… 43
23. 小型肺腺癌における予後因子としての微小乳頭状構造 (micropapillary pattern) :  
臨床病理学的解析と浸潤形態 福岡大学病院病理部 濱崎 慎 …………… 44

24. 自己免疫性膵炎の臨床像と問題点

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 内田 匡彦 …………… 44

**シンポジウム テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」**

- ・ マイクロサージャリーを応用した先端的乳房再建術  
福岡大学医学部形成外科学教授 大慈弥 裕之 …………… 47
- ・ がんペプチドワクチン療法の開発と創薬化  
久留米大学先端癌治療センター教授 野口 正典 …………… 52
- ・ 安心安全な社会を実現する医療福祉ロボット  
九州大学災害・救急医学教授 橋爪 誠 …………… 60
- ・ ワイドQRSを伴う心不全の治療：両室ペーシングの有用性と限界  
産業医科大学第2内科学教授 尾辻 豊 …………… 65
- ・ スキルス胃癌への道  
福岡県臨床外科医学会／大岩外科医院院長 大岩 俊夫 …………… 70

総合討論 …………… 78

**特別講演**

- ・ 日本の医療と介護の活路を拓く  
日本医療経営学会理事長／元ニューヨーク医科大学教授 廣瀬 輝夫 …………… 85

**ポスター優秀賞表彰**

第2回福岡県医学会総会ポスター優秀賞受賞者 …………… 99

**報告「新型インフルエンザについて」**

福岡県医師会理事 原口 宏之 …………… 103

**編集後記**



挨 拶





# 会 頭 挨拶

福岡県医師会会長 横 倉 義 武

皆さん、おはようございます。平成22年の新春を迎えと申しましても、もう1月のおしまいでございますが、心よりお喜びを申し上げます。本年もどうぞよろしく願いいたします。

先ほど池田副会長の開会の辞にありましたように、昨年1月、大変な雪の中でございました第1回の福岡県医学会総会を、福岡県知事麻生渡様、また日本医師会唐澤祥人会長以下、多くのご来賓の方々にご臨席をいただきまして開催をさせていただきました。こうして今年は第2回目を迎えます。第1回目の学会長は九州大学の高柳先生にお願いし、本会の第2回の学会長を久留米大学の永田見生医学部長にお引き受けいただきまして、このように開会できることを大変うれしく思っている次第でございます。

また、この福岡県医学会総会の目的は、繰り返しになりますけれども、同じ地域で医療に携わる医師は医師会に団結しようということで、ご勤務の医師の先生方も、また診療所を開設している先生方も、分断されることなく一堂に会して福岡県の医療の向上を目的として、ともに学び、そしてともに行動するきっかけになればという長年の思いから立ち上げたものであります。福岡県医学会の設立とともに、臨床医学研究に対する表彰を行うために福岡県医学会賞の応募を行っております。今年は医学会賞に14編の応募と、また一般演題に24題の応募をいただきました。この後、医学会賞の表彰式と受賞講演、またお昼の時間にはポスターセッションが行われますので、大変楽しみにしているところでございますが、福岡県の医学の発展を、本当に先生方の集大成をここで発表をしていただくということに心から感謝と敬意を表する次第でございます。

昨年を振り返りますと、3月に新型インフルエンザ、豚インフルエンザが北米において確認されました。瞬く間に世界的な感染の拡大を生み、福岡県医師会でも新型インフルエンザ対策本部を設置し、その対策を講じてまいりました。詳細につきましては、本日総会の最後に私どもの感染症担当の原口理事よりご報告をさせていただきます。現場で診療に当たられました先生方を始め、本当にご苦労いただきました医療関係者の皆様には、改めて感謝を申し上げます。

そして、8月30日の総選挙を受けまして、9月には鳩山民主党政権が発足いたしました。政治の仕組みが大きな変革をしてまいりました。国民のための医療政策を主張し、政治に反映をさせていただきました医師会の活動にも大きなインパクトを与えています。医療の本質というものは、社会がどう変化しようと変わるものではありませんが、医療を行う制度や医療費の仕組み等の制度はこういう社会のあり方で変化をしております。今回の政権交代は、医師会活動の目的と理念を再確認するよい機会になったのではないかと考えております。

私ども医師会活動の目的は、医道の高揚、医学教育の向上、医学と関連科学との総合進歩、医師の生涯教育、医療政策の提言等が挙げられ、毎年私ども各地の医師会でもそうではありますが、その年、その年の活動方針を定め、それをもとに活動しているところでございます。昨年は、各大学医学部のご理解のもとで、医療を志す医学生、また研修医の皆様方に講演をさせていただきました。地域医療と医師会活動のテーマで話をさせていただきましたが、学生の皆さん方は非常に熱心に聞いていただきました。特に医師会が地域医療のみならず母子保健や学校保健、産業保健などの保健活動に会員の皆様とともに日々努力していることを初めて聞いたという感想をいただきました。厳しい医療を取り巻く環境の中、すべての医師が医師会に所属することにより、さまざまな保健、医療、福祉活動を一緒に行うことで、現在問題になっている地域の救急医療体制や医療安全について自浄作用を活性化し、改善が図れるようにと思っております。医療の社会的重要性はますます高まります。私たちは、国民

に安全で質の高い医療を医療人が誇りと達成感を持って提供できるよう環境整備を行うという目的を実現するために医師会に団結し、そして会員の皆様とともに尽力してまいりたいと考えておりますので、一層のご協力をお願いしましてご挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願い致します。ありがとうございました。

## 学会長挨拶

久留米大学医学部長 永田見生

皆さん、こんにちは。ただいまご紹介いただきました久留米大学医学部長の永田見生でございます。

本日は、第2回の福岡県医学会総会を開催するに当たりまして、会長という職を担当させていただきましたことに、高いところからではございますが、厚く御礼申し上げます。

さて、この会を担当するに当たりまして、準備委員会のほうで今年のテーマを何にするかということの話し合いが行われまして、昨年が「地域医療に役立つ最新の医療」、実は今年と一緒にございまして、数年間これでいこうということになりまして、多分これは4大学の持ち回りでございまして、はっきりはしませんが、4年間はこのテーマでいくのではないかと思います。最初、それが準備委員会で決まりまして、その後は会頭の横倉先生を始め、準備委員会の委員長の宮崎先生、それから最後のページに準備委員会の委員のメンバーが書いてございまして、福岡県の4大学の医学部長、そして県の医学会担当理事の瀬戸先生、上野先生を始め、この準備委員会の先生方に大変お世話になりました。この会が企画運営できるようになっております。それから、県の医師会の事務局の方々には大変お世話になりまして、ありがとうございます。

抄録の1ページにありますような段取りで本会の総会は行われますが、最初に、先ほどご案内がありましたように、私の後に医学会賞の表彰及び受賞者講演、それから来年度担当されます福岡大学の黒木先生より次期学会長のご挨拶があります。その後、昼食をとりながらのポスターセッションということになり、次がシンポジウム、そして先ほどからご案内がありました千葉大学の医学部出身で元ニューヨーク医科大学教授、現在、日本医療経営学会の理事長の廣瀬輝夫先生に「日本の医療と介護の活路を拓く」という演題を賜って、その後、ポスター表彰がありますので、ポスター発表の受賞者がシンポジウムの前に決まりますから、受賞された方はこのときまでお残りいただきますようによろしくお願いしておきます。その後、新型インフルエンザについて原口理事からのご報告があつて終了するという形になっております。

皆様方、地域医療に役立つ最新の医療ということを今日一日しっかり勉強していただきたいと思っておりますし、先ほどからお天気の話がありますが、これが日曜日で、かつと晴れていて小春日和となると、むかっとするのでございますけれども、本日は昨年に続きまして天候が悪くて、まさに学会日和でございます。どうぞしっかり勉強していただきまして、明日からの臨床の現場に還元していただきますようお願いいたしまして私の挨拶にかえさせていただきます。今日一日、どうぞよろしくお願いいたします。



# 福岡県医学会賞の表彰



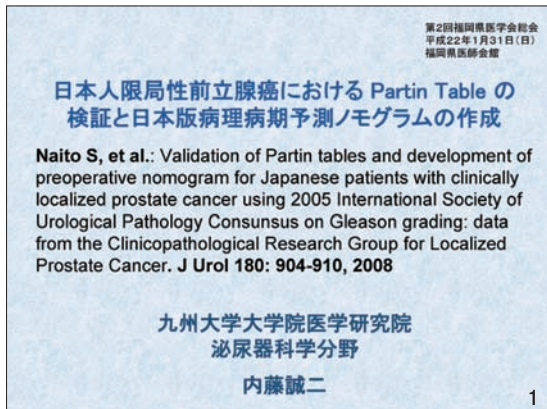
## ♪ 特別賞 ♪

### 「日本人限局性前立腺癌におけるPartin Tableの検証と 日本版病理病期予測ノモグラムの作成」



九州大学大学院医学研究院  
泌尿器科学分野  
内藤 誠二

ただいまご紹介いただきました九州大学泌尿器科の内藤でございます。本日はこのような栄えある賞をいただきまして、大変ありがとうございます。大変光栄に存じております。ただ、ほかの受賞者の先生方に比べますと少し年長でございます。私のようなのが出てきていいのかと少し恐縮いたしておりますが、実はこの仕事、もう10年ぐらい前から始めておりまして、ようやく実を結んできたという研究でございます。



タイトルは「日本人限局性前立腺癌におけるPartin Tableの検証と日本版病理病期予測ノモグラムの作成」ということございまして、2008年の「ジャーナル・オブ・ユロロジー」の180巻に掲載されたものでございます（スライド1）。この雑誌は、アメリカの泌尿器科学会の学術雑誌として泌尿器科の領域では世界で最も権威のある雑誌のひとつでございます。

この研究の背景でございますが、前立腺癌の手術症例が最近非常に増えておりますが、術前に画像診断等で正確な病理学的病期を予測するというのが非常に困難ございまして、約3分の1の方ではunder-stagingになっていて、術前

に局限して切除可能と思っておりますも、病理組織学的に取ったものを見ますとミクロのレベルですが、被膜浸潤や精嚢腺浸潤、さらにはリンパ節転移があるというようなことがありまして非常に困っているわけでございます（スライド2）。

#### 本研究の背景

- ▶ 前立腺癌の正確な術前病理学的病期診断は困難：  
約1/3の患者では understaging
- ▶ 2001年に Partin らは、5,079例の米国人患者の術前臨床所見から術後の病理学的病期を予測するノモグラムを作成
  - ・術前に患者・家族に病理病期予測情報を提供
  - ・治療法選択の際の有用なツールとしてわが国でも汎用
- ▶ 米国人データを基に作成された Partin ノモグラムを日本人患者にそのまま適用できるか?: 検証は得られていない。
- ▶ 日本人患者データによる Partin ノモグラムの検証が必要  
日本独自の病理病期予測ノモグラムが望まれる

2

そこで、2001年にアメリカのPartinという方が5,079例という非常にたくさんの症例を検討いたしまして、術前の所見から病理病期を予測するノモグラムというのを作成いたしております。これは、術前に患者様あるいは家族に病理病期を予測する情報を提供して、手術や放射線療法の適応、それから最近は手術を行う際の勃起神経温存手術の適用などを決める上で非常に有用なツールとして我が国でも使われてまいりました。しかし、このノモグラムはアメリカのデータをもとにしたものでございまして、日本人に本当にそのまま適用できるかというのは検討されていなかったという状況でありまして、日本の患者データによるPartinのノモグラムの検証が必要と思われまして、日本独自のノモグラムが是非必要であろうと考えてこの研究をスタートいたしました。

目的は、日本の前立腺癌全摘症例の臨床病理学的事項を比較する（スライド3）。そして、日本人のデータを用いてこの2001年版のPartinのノモグラムを検証する。そして、日本独自のノモグラムをつくりましょうということで始めております。

対象と方法ですが、1997年から2005年の限局性前立腺癌症例で手術を受けた方の病理標本を全国から集めました（スライド4）。実は5,000例を超える症例の生検、それから全摘のステッ



### 本研究の目的

- 日米の前立腺癌全摘症例の臨床病理学的事項の比較検討
- 日本人の前立腺癌全摘症例を用いた2001版 Partin ノモグラムの検証 (validation)
- 病理病期を予測する日本独自のノモグラムの作成 (table-type)

3

### 対象と方法

- 1997年-2005年 臨床的限局性前立腺癌 (cT1-2)として根治的前立腺摘除術が施行された 1,188例
- 前立腺生検、全摘ステップ標本を中央病理医により解析
- 術前臨床病理学的事項:
  - ✓ cT stage
  - ✓ PSA
  - ✓ Gleason score (GS): 2005 ISUPコンセンサスに準じた
- 全摘標本の病理学的事項: 病理病期
  - ✓ OCD (前立腺限局癌)
  - ✓ ECE (被膜浸潤癌)
  - ✓ SVI (精嚢浸潤癌)
  - ✓ LNI (リンパ節転移癌)
- 多項ロジスティック回帰分析: 病理学的病期予測ノモグラムを構築
- Partin tableと本ノモグラムのOCDとLNIの予測のAUCを

4

ブ標本を集めました。そのうち今回の解析は、まとまった症例数を出していただいた施設の標本1,188例を用いております。すべて中央病理医診断を行って解析を進めました。

術前の臨床病理学的事項としましては、触診によるTステージ、それからPSAの値、そしてグリソンスコアという悪性度を示すスコア——これは顕微鏡的な悪性度の指標の数字で出しますが、これを入れております。そして、全摘標本は前立腺に限局した癌かどうか、被膜浸潤はないか、精嚢浸潤はないか、それからリンパ節転移はないかということを見ております。そして、多項ロジスティック回帰分析を用いまして予測ノモグラムを構築するとともに、Partinのテーブルと今回我々が作り出したノモグラムについて限局性癌、それからリンパ節転移の予測のAUCを比較いたしました。

これは結果の一部ですが、解析した対象が、Partinのノモグラムは我々の集めた症例よりも少し古くて、恐らくPSAのスクリーニングがまだ今ほど普及していない時期のものだと思いますが、それでも日本の患者さんのデータはアメリカに比べますとPSAが高くて手術をされている方が多い (スライド5)。そして、グリソンスコアが高い。これは悪性度が高い傾向にあ

### 本邦患者の病理学的病期の特徴 2001年版 Partin ノモグラムとの比較

- 解析症例: Partin ノモグラム 1994年-2000年の全摘患者  
本邦ノモグラム 1997年-2005年の全摘患者
- PSAは高い傾向
- Gleason scoreは高い傾向
- T stageに関して、T1c (触知不能癌)の割合は高い傾向
- OCD (限局癌)の割合は高い

- ◆ 日本人では移行領域の癌が多い?
- ◆ 日米の前立腺癌の生物学的性状には違いがある

5

るということです。そして、Tステージに関しては、触診で触れないような癌が多い。ですから、日本人の癌はPSAが高くて悪性度も高いんですけども、なぜか限局癌の割合が高いということで、どうもアメリカの癌と生物学的な性状が違うのではないかということがうかがえますし、日本では前立腺の辺縁領域といいますが、前立腺の外側から出る癌ではなくて、中から出てくる癌が多いのではないかと、そういうことが推測されたわけです。

これは実際のテーブルのノモグラムの一部ですが、例えば臨床的なT2a、前立腺を触診しまして硬結を触れるというような方で、生検の悪性度、グリソンスコアが7 (4 + 3)と、そしてPSAが6.1から8.0の間としますと、限局性癌 (OCD)の確率は58%、被膜浸潤 (EPE)の確率が35%、精嚢浸潤 (SVI)の確率が3%、リンパ節転移の確率が4%と、こういう数字が出てくるわけでございます (スライド6)。

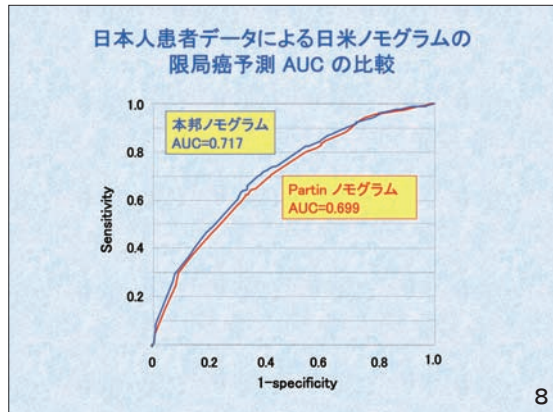
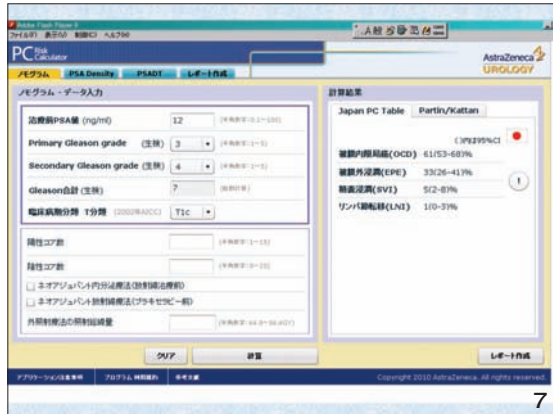
#### 臨床病期 T2a の病理病期予測ノモグラム

PSA (ng/mL)	Pathologic stage	Gleason score			
		6=	7 (3+4)	7 (4+3)	8=
4.0<=	OCD	96 (90-100)	92 (81-99)	89 (74-96)	88 (73-99)
	EPE	4 (0-10)	6 (0-14)	7 (0-8)	5 (0-12)
	SVI	0 (0-2)	2 (0-10)	4 (0-16)	7 (0-23)
	LNI	-	-	-	-
4.1-6.0	OCD	78 (70-85)	68 (58-77)	61 (49-72)	64 (52-77)
	EPE	21 (14-29)	28 (19-37)	32 (23-43)	22 (14-33)
	SVI	1 (0-2)	4 (1-10)	5 (1-12)	10 (2-21)
	LNI	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-6)	3 (0-10)
6.1-8.0	OCD	76 (67-84)	66 (55-76)	58 (45-70)	62 (48-74)
	EPE	23 (15-33)	30 (21-41)	35 (23-47)	24 (15-36)
	SVI	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-7)	5 (0-12)
	LNI	0 (0-2)	2 (0-6)	4 (0-15)	8 (0-24)
8.1-10.0	OCD	68 (58-79)	54 (41-65)	44 (33-56)	42 (30-55)
	EPE	29 (20-40)	34 (23-45)	37 (25-47)	23 (15-34)
	SVI	1 (0-4)	8 (2-15)	10 (4-20)	18 (7-29)
	LNI	1 (0-5)	5 (1-12)	9 (2-21)	18 (8-34)
10.1<=	OCD	62 (51-71)	47 (36-57)	37 (28-48)	36 (27-47)
	EPE	36 (26-47)	40 (30-51)	42 (31-52)	27 (19-37)
	SVI	1 (0-5)	8 (3-15)	11 (5-21)	20 (10-30)
	LNI	1 (0-5)	5 (1-11)	9 (2-20)	18 (8-29)

6

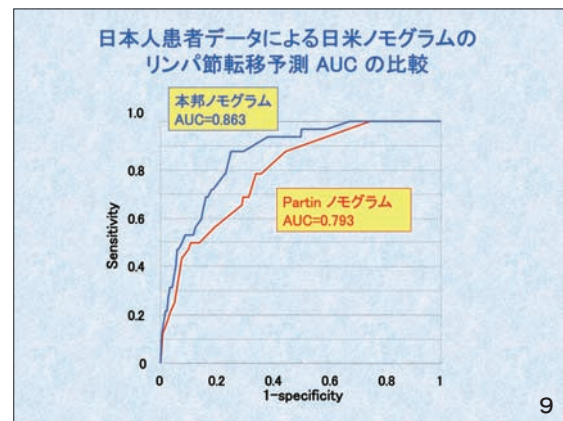
こういったものをTステージごとにつくりまして、今、紙媒体として全国の泌尿器科に配布して使っていただくようにしております。さらに、CDにこれを打ち込みまして、実際に数字

を入れていただきますと、その場ですぐこういうOCD、EPE、SVI、リンパ節転移と、こういったものの確率が出せるということで、外来あるいは病棟ですぐ使っていただける形にいたしております（スライド7）。



日本でつくりましたこういうノモグラムとアメリカのノモグラムがどうかというのを比較しておりますが、日本人データをそれぞれに入れてAUCを比較しますと、これは限局癌の予測ノモグラムですが、若干日本のほうがいいようです（スライド8）。さらに、リンパ節転移につきましては特に差がございまして、日本人のデータを日本のノモグラムに入れますと、より正確に予測できるということで、やはり従来のアメリカのノモグラムを使うよりも、より正確に予測できるという結果が出ております（スライド9）。

まとめになりますが、日本とアメリカの前立腺癌の臨床病理学的性状は異なるということが示されました（スライド10）。そして、多数の日本人の限局性前立腺癌患者のデータに基づく本邦初の術前病理病期予測ノモグラムを開発いたしました。これは、従来のアメリカのノモグ



### まとめ

- ▶ 日米の前立腺癌の臨床病理学的性状は異なることが示された。
- ▶ 多数の日本人限局性前立腺癌患者のデータに基づく本邦初の術前病理病期予測ノモグラムを開発した。
- ▶ 本ノモグラムは Partin ノモグラムに比べて日本人前立腺癌患者の病理病期予測の精度が高かった。
- ▶ 本ノモグラムは前立腺癌患者・家族、医療者に術前に病理病期に関するより具体的情報を提供し、治療法選択に際しての有用なツールになるものと期待される。
- ▶ 現在、PSA 再発、予後予測ノモグラムの開発が進行中である。

ご清聴有難う  
ございました。

九州大学大学院  
医学研究院  
泌尿器科学分野

内藤 誠二

ラムに比べますと病理病期予測の精度が高いというものでございます。この我々の作成したノモグラムは前立腺癌患者の方あるいは家族の方、そして医療者に、術前に具体的情報をより正確に提供して、治療法選択に際しての有用なツールになると期待されております。現在、これに加えて、術後のPSA再発あるいは臨床再発、そして予後といったものまで予測できるようなノモグラムを開発中でございますので、近いうちにまた多くの先生方にお届けしたいと思っております。

以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

## 🎖️ 奨 励 賞 🎖️

### 「把持型鉗子を用いた内視鏡的粘膜下層剥離術：予備的臨床試験」



飯塚病院消化器内科  
赤 星 和 也

皆さん、おはようございます。ただいまご紹介にあずかりました飯塚病院消化器内科の赤星です。今日は非常に名誉ある賞をいただきまして、ありがとうございます。私、風邪をこじらせまして、今日は非常に声ががらがらです。お聞き苦しいことがあるかと思いますが、最後までおつき合ってください。

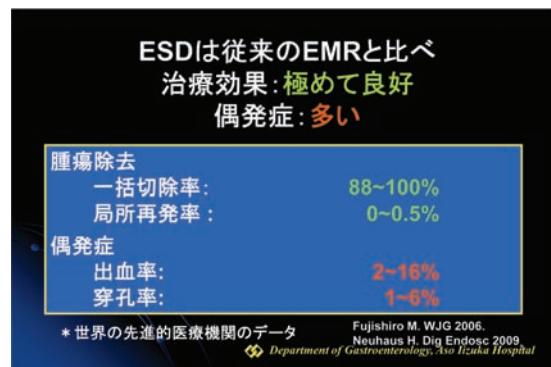


今日私が話しますのは、現在、消化器内科のほうで注目を集めております新しい早期消化管腫瘍の内視鏡手術法であります、内視鏡的粘膜下層剥離術における新しいデバイスの開発に関する臨床研究報告です。これが私の勤務しております麻生飯塚病院です。これは筑豊地区名物の



のポタ山であります。私の論文は米国の消化器内視鏡学会雑誌に2008年に掲載されたものでございます。

まず、内視鏡的粘膜下層剥離術ですけれども、英語でEndoscopic Submucosal Dissection、ESDと略されております。これは東京の国立がんセンター中央病院が始めた内視鏡手術法で、このようなナイフ型処置具というのを使用して早期消化管腫瘍の周りの粘膜を切って、次にその下の粘膜下層を切っていくという新しい手術法です。



このESDといいますものは、従来の内視鏡的粘膜切除術（EMR）と比べまして治療効果が極めて良好です。しかし、残念ながら偶発症が極めて高い、最大16%という高い偶発症が問題となっている手技であります。



本研究の背景です。ESDの主流デバイスであるナイフ型処置具は、把持つまり掴んだり固定したり圧迫する機能がないため、体動のある生体内で使用するには高度なテクニックを要します。また、穿孔や出血等の合併症の発生率も高いため、安全で簡単に使えるニューデバイスの開発が望まれているのが現状です。

そこで、我々は九州初のニューデバイスを目

指し開発から臨床応用まで行いました。



**開発から臨床応用**

新開発した鉗子 GSF

従来のナイフ

**開発の目標**

内視鏡医なら誰でも、安全かつ容易にESD施行可能なデバイスを目指して、目標部位を生検の要領で正確に把持固定・牽引し圧迫止血しつつ、把持部のみ限定的に通電切離可能な把持型鉗子(Grasping type Scissors Forceps : GSF)の開発。  
Since 2006年～

Akahoshi K, et al. Endoscopy 2007.  
Akahoshi K, et al. Gastrointest Endosc 2008.  
Akahoshi K, et al. World J Gastroenterol 2009.

Department of Gastroenterology, Aso Itzuka Hospital

開発の目標は、内視鏡医ならだれでも安全かつ容易にESDが施行可能なデバイスです。具体的には、目標部位を生検の要領で正確に把持固定・牽引し、圧迫止血しつつ把持部のみを限定的に通電切離可能な把持型鉗子というものを開発することを目指しました。2006年に私が考案しまして、FUJIFILM社に依頼して開発を進めてきたものです。左がその鉗子で、右が従来型のナイフです。

**Step1: 新発想**

はさみ鉗子(GSF)と従来のナイフ型鉗子の違い

新開発はさみ鉗子(GSF)

従来のナイフ型鉗子

<内視鏡手術時の問題点と対策>

- 1) 体動(固定)
- 2) 壁が薄い(閉鎖型通電+通電位置の移動)
- 3) 血管(圧迫)

閉鎖型通電(外部非通電加工)  
把持  
固定  
圧迫  
牽引

開放型通電  
固定不可

Akahoshi K, et al. WJGE in press

Department of Gastroenterology, Aso Itzuka Hospital

この発想ですが、従来のナイフ型鉗子ですと、右側のように針状メスを軽く押し当てて通電をしまして押す力で切除深度を決めていきます。ちょっとでも力が入りますと、穴があいて穿孔です。それはちょっと危険です。左側の鉗子

にしますと、体動があっても掴んで固定しますからずれることがなく、そして、引っ張ることができますから、薄い消化管壁でも引っ張って、また掴んだところだけ電気が流れる閉鎖型通電としていますので安全に切除できます。また、つかめますので血管の圧迫止血ができるというメリットがあります。

**Step2: 開発**

新開発した把持型はさみ鉗子  
(Grasping type Scissors Forceps: GSF, XDP2618DT, FUJIFILM)

FUJIFILM社と共同開発  
特許出願中

Department of Gastroenterology, Aso Itzuka Hospital

これがその鉗子でございます。このように生検の鉗子口から生検の鉗子と同じように開きまして、先端は鋸歯状といたしました。これは組織をつかみやすくするためです。また、あらゆる方向が切れるように回転機能ももたせました。そしてこの刃以外のところは電気が流れないように非通電化の加工をし、安全設計といたしました。

**GSFを用いたESD手技 New**

Department of Gastroenterology, Aso Itzuka Hospital

これがそのGSFを用いました内視鏡手術のアニメーションです。最初、このように癌の周囲に焦げ目をつけマーキングを行います。その後、消化管壁は薄いので、厚みを持たせるために液体を粘膜下層内に注入し、病変を挙上させます。ここまでは従来法と一緒に。ここからがナイフではなく、鉗で掴んでずれないように、また圧迫しながら癌周囲の粘膜を切っていきます。それに引き続きまして、癌の直下の粘膜下層の

線維を切断し、癌を摘除するという方法です。



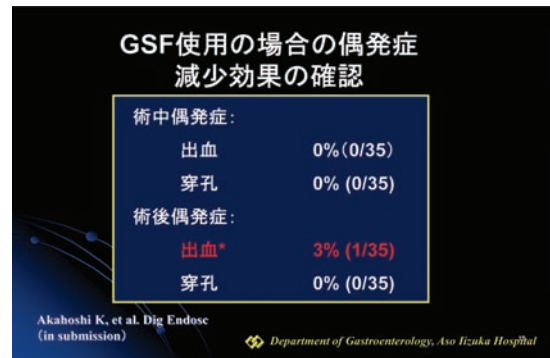
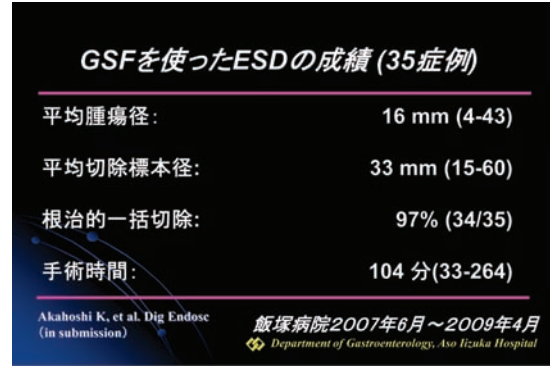
開発段階にこのようなことを考えまして、まずブタの胃で実験しました。これが切除中の写真ですが、無事に切れることを確認できました。そして、世界で初めてヒトの胃腫瘍に対して臨床応用しました。本試験は当院の倫理委員会の承認を受けた臨床研究でございます。このように癌の周りにマーキングをしまして、それから病変直下に液体を注入して病変を挙上させます。ここから開発したGSFという鉗子で掴んで切除していきます。掴めますので圧迫止血効果が働き、出血無く切除できます。これは全周切開が終わったところです。



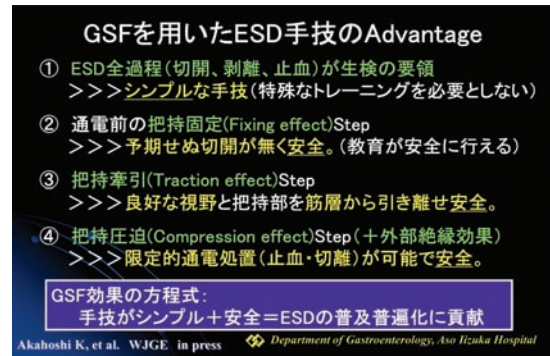
これは癌の直下の粘膜下層を剥離しているところです、生検のように切除予定部を掴んで、引っ張って筋層から離して、凝固し出血しないようにして切ります。このようにして癌を固有筋層から切り離してまいります。手術が終了したところです。このように安全に摘除可能です。

このGSFを使ったESDの成績ですが、2009年4月までのものですが、早期胃腫瘍35例に行いまして、腫瘍の大きさの平均は16mm、平均切除標本径は33mmでした。根治的な一括切除率は97%と良好で、切除時間は平均約104

分を要しておりました。

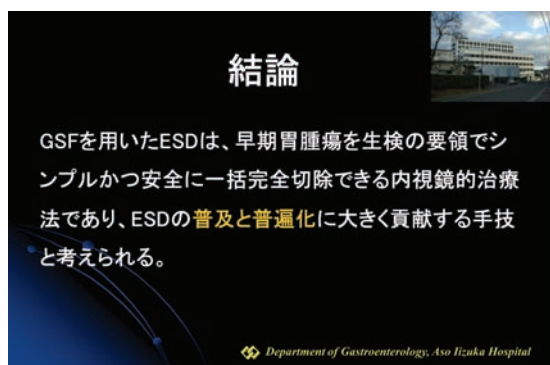


GSFを使用した場合の偶発症の検討ですが、術中の偶発症は1例もありませんでした。術後の合併症は、術後2日目に出血が見られた1例で3%と、従来のものより低く抑えられております。



このGSFを用いたESD手技のアドバンテージは、全過程つまり切開、剥離、止血が生検の要領で、ただ掴んで通電するというだけのシンプルな手技であることです。特殊なトレーニングを必要としません。そして、通電前に把持固定しますから、ナイフのように滑ることがなく、予期せぬ切開がなく安全です。そして、引っ張ることができますので、筋層など危険なところから切除予定部を離して通電することができます。また引っ張ることで視野もよくなり、安全

性が高いということもわかりました。また、把持圧迫しますので止血効果もあり、また鉗子の外側は非通電加工をしていますから過剰通電もなく安全です。



結論です。GSFを用いたESDは、早期消化管腫瘍を生検の要領でシンプルかつ安全に一括切除可能で、ESDの普及と普遍化に大きく貢献するのではないかと考えております。



本内容は国内外の学会や招待講演にて発表しました。2008年のUEGW（ヨーロッパ消化器病週間）ではベスト演題に選ばれました。また、ブラジルのアルファ大学でライブデモと招待講演をさせていただきました。



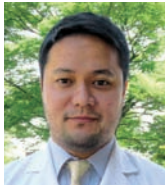
最近では海外からいろんな先生方にも見学に来ていただいております。



このたびはご清聴ありがとうございました。

❖ 奨 励 賞 ❖

「関節リウマチにおけるTNF阻害薬による寛解とバイオフィリー寛解」



産業医科大学第1内科  
名和田 雅夫

産業医科大学の名和田でございます。まず、このような名誉ある賞をいただき、ありがとうございます。私は今、大学院生でありまして、第1内科の大学院をやっている状態で、毎日外来をしながら夕方研究しているような状況で、今回地域医療に役立つ最新の医療ということで、現在、基礎研究と並行して臨床研究のほうも行ってございまして、その一部を紹介させていただきます。

関節リウマチとは？

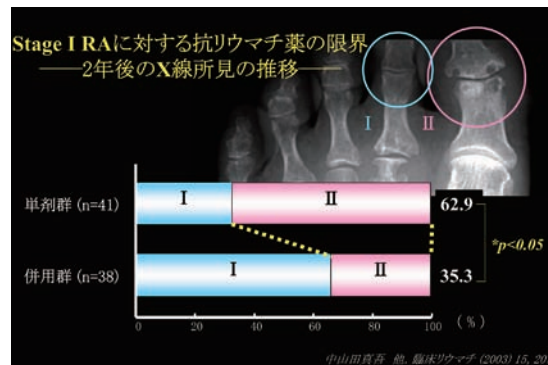
- ・ 全身性自己免疫疾患(膠原病)
- ・ 患者数:70~100万人
- ・ 30~40歳代に好発、男女比は1:4~4.5
- ・ 左右対称性多発関節炎によるQOLの障害
- ・ 関節破壊の進行(発症早期から)
- ・ 関節変形による身体機能障害(不可逆的)
- ・ 関節外症状、臓器障害(肺、血管など)
- ・ 寿命の短縮(感染症、血管障害など)

まず、関節リウマチですが、全身性の自己免疫疾患、約100万人いると言われております。発症早期から関節破壊の進行がありまして、関節変形による不可逆的な身体機能の障害を起すと言われております。

関節リウマチの治療基準 (2002年ACR)



これは関節リウマチの治療基準であります、診断、疾患活動性を評価しまして、3カ月以内に抗炎症薬と抗リウマチ薬による初期治療を開始する。3カ月後に治療効果が不十分であればMTX。MTXが不十分であれば生物学的製剤というような流れになっております。これは当科の中山田先生のデータであります、ただ抗リウマチ薬を使ってもステージI、早期から使って2年後に関節破壊の評価を行いました、抗リウマチ薬と単剤と併用を比較しまして、単剤は優位に関節破壊、ステージIIの進行を認めております、併用群に関しまして、約3割関節破壊の進行は進んでおまして、抗リウマチ薬だけでは完全に関節破壊の進行を抑えることができない結果となっております。

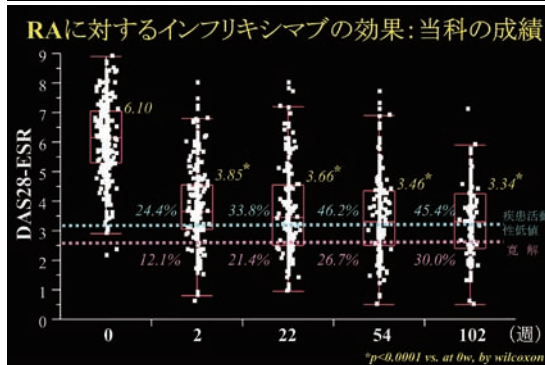


生物学的製剤

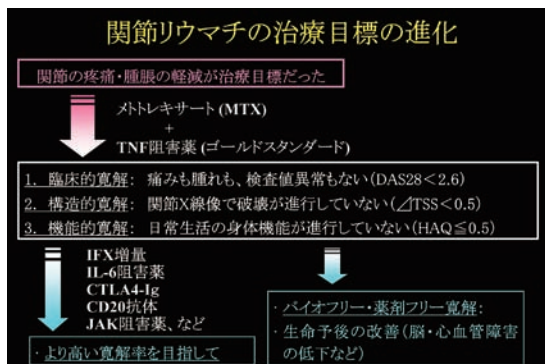
	インフリキシマブ (レミケード)	エタネルセプト (エンブレル)	アダリムマブ (ヒュミラ)	トシリズマブ (アクトテムラ)
構造	キメラ抗体	TNFR-IgG融合蛋白	ヒト型抗体	ヒト抗体
標的	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$ 、LT $\alpha$	TNF $\alpha$	膜型、可溶性IL-6R
結合親和性	1.8x10 <sup>9</sup>	10 <sup>10</sup>	2.3x10 <sup>10</sup>	0.7x10 <sup>9</sup>
半減期	8-10日	3-5.5日	~14日	5.5-10日
投与方法	点滴静注	皮下注	皮下注	点滴静注
製剤	粉末	粉末(溶液)	溶液	溶液
使用量	3 mg/kg (~10 mg/kg)	10-25 mg	40 mg (~80 mg)	8 mg/kg
使用間隔	8週毎 (~4週毎)	週2回	2週毎	4週毎
併用薬	MTX併用必須	単独(MTX推奨)	単独(MTX推奨)	単独
市販	平成15年7月	平成17年3月	平成20年6月	平成20年4月

そこで登場したのが生物学的製剤でありまして、現在日本ではTNF阻害薬が3種類、IL-6レセプター抗体が1種類出ております。今回、TNF $\alpha$ モノクローマナル抗体でありますインフリキシマブを使用しております。これは、2カ月に1回の点滴でありまして、MTXの併用を必須となっております。

まず、関節リウマチの疾患活動性の評価としましてDAS28がありまして、このような計算式で評価をしております。これは簡単に外来で計算機があります。我々膠原病リウマチ医は、

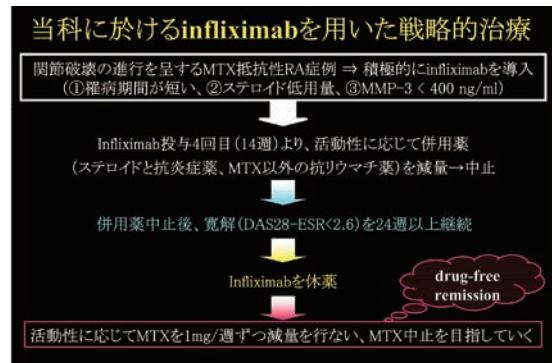


治療目標であります寛解基準2.6未満を目指して治療を行っております。これは当科の400例のデータであります。投与前2週間と、だんだん疾患活動性が改善していき、1年後には約3割が目指す寛解を到達しております。低疾患活動性でも約5割到達していき、このようにTNF阻害薬の強力な疾患活動性抑制効果が得られております。



関節リウマチの治療目標は、このように以前は関節の痛みやはれを軽減させるのが治療目標でありましたが、最近ではMTXとTNF阻害薬を中心とし、先ほどお示ししました痛みもはれも検査値異常もない臨床的寛解、レントゲンで関節破壊が進行していない構造的寛解、また日常生活での心肺機能が進行しない機能的寛解、このトリプル寛解を目指す方向となっております。当科では4年前より、生物学的製剤を

やめるバイオフィリー、あるいはすべてのお薬をやめられる薬剤フリー寛解を臨床的に研究しております。



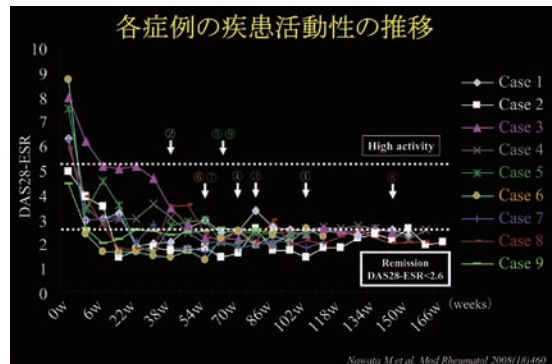
4年前から当科ではインフリキシマブを用いた戦略的治療を行っております。インフリキシマブをある一定期間使った後より、活動性に応じてステロイドと抗炎症薬、MTX以外の抗リウマチ薬を中止しまして、中止後、寛解を6か月以上継続した人に関しまして、リウマチのお薬をやめるバイオフィリー寛解を目指す方向にしております。

### 患者背景

症例	年齢 (years)	性別	Stage	Class	罹病期間 (months)	薬剤		IFX投与前 DAS28-ESR	IFX投与時 DAS28-ESR	IFX投与後 DAS28-ESR	休薬期間 (months)
						IFX投与前	IFX投与時				
Case 1	45	F	II	2	30	PSL 5mg SASP 1000mg	MTX 8mg/w	15	11		
Case 2	43	F	II	2	27	PSL 1mg	MTX 8mg/w	6	29		
Case 3	55	F	II	2	17	PSL 4mg	MTX 8mg/w	13	16		
Case 4	56	F	II	2	22	MTX 8mg/w	MTX 8mg/w	12	16		
Case 5	63	F	III	2	35	PSL 3mg	MTX 8mg/w	11	20		
Case 6	63	F	I	2	23	PSL 5mg SASP 1000mg	MTX 8mg/w	9	12		
Case 7	44	F	II	2	13	MTX 8mg/w	MTX 8mg/w	9	12		
Case 8	67	F	II	2	55	PSL 2.5mg	MTX 8mg/w	29	6		
Case 9	48	F	II	2	36	MTX 8mg/w	MTX 8mg/w	11	6		

Nawata M et al. Med Rheumatol 2008;18(466)

これが2008年で、9症例でまず論文を書いたのでありますが、このような9症例、平均年齢が53歳、全例が女性であります。平均罹病期間が約2年でありまして、やめた後も休薬するのが6か月から29か月続いております。



この9症例の疾患活動性の推移を見ておりますが、このように矢印のところで治療薬をやめ



ておりますが、治療薬をやめてもこのように2.6未満を下る寛解を維持しております。

**IFX休業群・継続群の投与前の各因子の比較**

	infiximab 休業群 N=9	infiximab 継続群 N=163	P-value
年齢 (years)	53.8 ± 9.2	54.1 ± 12.9	0.988
罹病期間 (months)	28.7 ± 12.5	120.1 ± 113.6	0.021
Steinbrocker stage classification	2.0 ± 0.5	2.8 ± 1.0	0.014
圧痛関節数 (range 0-68 joints)	22.0 ± 11.8	15.7 ± 9.2	0.077
腫脹関節数 (range 0-66 joints)	16.2 ± 10.4	13.6 ± 7.7	0.268
Serum C-reactive protein (mg/dl)	3.3 ± 3.8	2.9 ± 3.2	0.707
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	52.7 ± 32.3	52.6 ± 28.7	0.578
Rheumatoid factor (U/ml)	93.8 ± 105.5	159.3 ± 217.9	0.325
Matrix metalloproteinase-3 (ng/ml)	333.0 ± 249.1	326.8 ± 361.4	0.838
Disease activity score (DAS) 28-ESR	6.6 ± 1.4	6.4 ± 1.1	0.451
ステロイド量 (mg/day)	2.3 ± 2.1	2.9 ± 3.2	0.414
MTX量 (mg/week)	7.6 ± 0.9	7.1 ± 1.1	0.131

Mean (± SD) are shown Unpaired Student's t-test  
Nawata *et al. Med Rheumatol* 2009;19:466

さらにやめられた人とやめられなかった人での投与前の各因子を比較しておりますと、やはり罹病期間が早い症例あるいは関節破壊の進行が進んでいない症例ではインフリキシマブはよく効いて、やめられる可能性が示唆されております。

**RAに対するインフリキシマブを導入した患者背景: 当科の成績**

		N=381
年齢 (years)	53.6 ± 14.1 (15 - 81)	
性別 male:female	57 (15.0 %) : 324 (85.0 %)	
罹病期間 (months)	88.4 ± 100.0 (2 - 600)	
Steinbrocker stage		
I	56 (14.7 %)	63.3%
II	185 (48.6 %)	
III	72 (18.9 %)	
IV	68 (17.8 %)	
Rheumatoid factor (U/ml)	175.3 ± 263.8 (82.7%)	
MMP-3 (ng/ml)	310.8 ± 329.9	
ステロイド (PSL換算; mg/日)	2.2 ± 3.0 (48.5 %)	
MTX量 (mg/week)	8.4 ± 2.3	
DAS28-ESR	6.1 ± 1.2	
DAS28-CRP	5.4 ± 1.2	
HAQ-DI	1.1 ± 0.8 (0 - 3)	

これは9例のデータをまとめたものでありますが、現在約400例使っております、今のデータをもとに我々はステージI、ステージII、関節破壊が進行していない患者さんに半分以上使っております。ステロイド薬は最近では関節リウマチではぎりぎりまで使用しない方向で来ておまして、当科でも2.2mgと少ない結果であります。

これが現在約50例やめた結果でありますけれども、50例中5症例で何とすべての薬剤がやめられるようになりまして、再燃は約1割5症例で再投を行っておりますが、それ以外ではインフ

リキシマブの再投は行わずに来ております。

50症例と全症例で何が違うのかということは今検討しておりますが、このように罹病期間が早い症例、関節破壊が進んでいない症例あるいは免疫異常、リウマチ因子の低い症例や、ステロイドを余り使わない症例に関しまして寛解を維持できて、さらにリウマチの薬が中止できる可能性が示唆されます。

**結果**

寛解基準を満たしInfiximab投与中止となったRA48症例において、

- ①平均罹病期間は55ヶ月で、stage I : 9名、stage II : 28名、stage III : 10名、stage IV : 1名で、約8割がstage II以下であった。
- ②mTSSはinfiximab中止時には有意に関節破壊は抑制され、中止後1年間で関節破壊抑制効果は維持していた。
- ③Infiximab中止群とInfiximab非中止群 (Infiximab継続群)でのIFX投与前の群間比較において、罹病期間・stage・リウマチ因子・ステロイド量で有意差を認めた。
- ④Infiximab中止群において、5症例はdrug-freeとなり、再燃した10症例のうち5例はinfiximabで再寛解可能となった。

**考察**

MTX+infiximabにおいて、

まず、biologic(infiximab)-freeにするには、

- ①罹病期間・stage早期症例であること
- ②infiximab導入前にMTXを十分量使用し、ステロイドは低容量であること

である可能性が示唆された。

結果であります、TNF阻害薬を使用したリウマチ48症例では、やはり約8割が関節破壊の進行が少ないステージIIの症例であります。やめても関節破壊が進んだら意味がないのでありまして、中止後も中止後1年までは関節破壊の抑制進行は維持しております。あるいは中止した群としなかった群では、やはり早い症例あるいは免疫異常の少ない症例、ステロイド量の少ない症例でやめられる可能性が示唆されます。何と5症例でドラッグフリーとなりまして、5症例では再寛解可能となっております。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

## 🎖️ 奨励賞 🎖️

### 「全身性中性脂肪蓄積症における脂肪滴関連リパーゼAdipose triglyceride lipase遺伝子異常の発見とその機能解析」



九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科  
小林 邦久

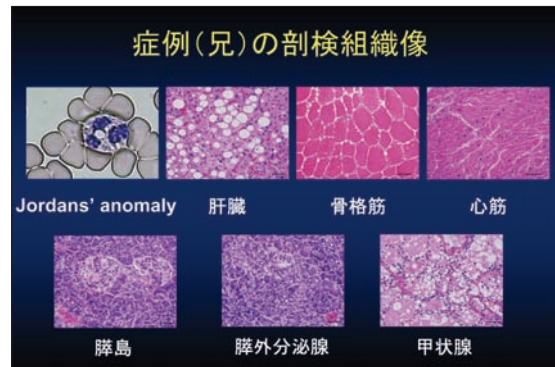
このたびはこのような榮譽ある賞をいただきまして、まことにありがとうございます。九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科、小林と申します。発表させていただきます。

まず、全身性中性脂肪蓄積症からご説明いたします。これは非常にまれな常染色体劣性の遺伝子疾患です。1974年、1975年に、DorfmanらとChanarinらとがそれぞれ先天的な魚鱗癬を主症状とし、筋症状や中枢神経障害を呈する全身性の脂肪蓄積症として発表しました。二つの型がありまして、一つはこの魚鱗癬を伴う型、Dorfman-Chanarin症候群といわれるものです。

これは、2001年に脂肪滴関連蛋白でありますCGI-58の変異によるものであることが報告されました。2番目の型としては、魚鱗癬は伴わずミオパシーを伴う型です。当科におきましては、20年以上前からこのミオパシーを伴う全身性中性脂肪蓄積症の兄妹例をフォローアップしておりました。

当科の全身性中性脂肪蓄積症症例		
	兄	妹
小児期	労作時筋攣縮 感音性難聴	小児期 感音性難聴
44歳	心肥大	34歳 肝障害・糖尿病
47歳	全身性中性脂肪蓄積症 肝障害・糖尿病	44歳 全身性中性脂肪蓄積症
48歳	下肢筋痛	
57歳	心不全にて死亡	
		59歳 下肢筋力低下 労作時呼吸困難
		60歳 心不全

このように感音性難聴や糖尿病、心不全など、あるいは筋力低下などが一致している症例でございます。(スライド2) これは残念ながらお

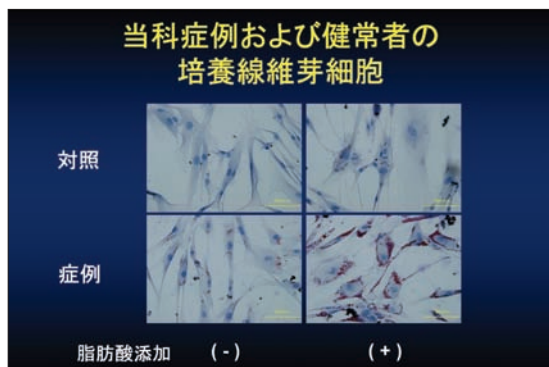


亡くなりになったお兄様の剖検組織図を示します。白血球に空胞を認め、これはJordans' anomalyとして知られております。それから、肝臓、骨格筋、心筋などにも空胞、脂肪滴を認めております。同様に膵内外分泌腺、甲状腺においても脂肪滴を認める症例であります。

診断および検査所見	
●	空胞をともなう白血球 (Jordans' anomaly)
●	脂肪肝 AST 322IU/L, ALT 177IU/L, LDH 1309IU/L, $\gamma$ -GTP 240IU/L
●	ミオパシー CPK 742IU/L, ミオグロビン 170ng/ml, アルドラーゼ 20.2IU//37°C
●	甲状腺機能低下症 TSH 8.50mU/ml
●	糖尿病 HbA1c 7.6%, 尿中C-ペプチド 69.6 $\mu$ g/day 人工膵臓によるインスリン抵抗性 正常
●	心不全 BNP 2891pg/ml
●	低アディポカイン血症 レプチン 1.9ng/ml (2.5-4.2), アディポネクチン 0.7mg/ml (2.9-13.9)

そしておそらくこの脂肪滴沈着によると思われる臓器障害が各組織に認められております。先ほど申しました空胞を伴う白血球、脂肪肝、ミオパシーおよび甲状腺機能低下症、そして糖尿病——糖尿病に関しましてはインスリン分泌能低下が主でありまして、脂肪肝やいわゆる「脂肪筋」を認めるにもかかわらずインスリン抵抗性をほとんど認めないという興味深い病態を示しております。また、心不全、それからこの症例に関しては肥満がないにもかかわらず、低アディポネクチン血症を認めており脂肪細胞機能異常の存在が想定されております。

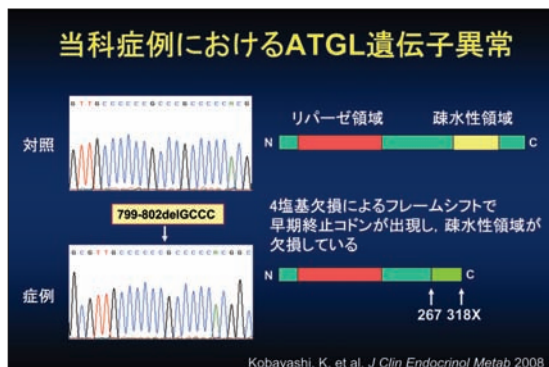
これは当科症例及び正常対照の培養線維芽細胞です。正常対照におきましては、脂肪酸添加によってのみ赤い点で示される脂肪滴の蓄積を認めますが、症例細胞においては通常の培養条件においても脂肪滴の蓄積があり、脂肪酸添加によりさらにそれが増加するということが示さ



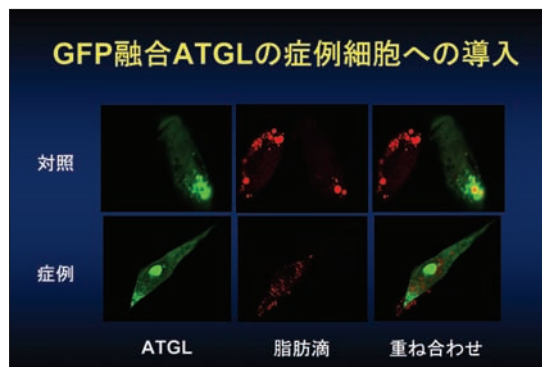
れております。

その後、この疾患とは全く独立して、2004年にAdipose triglyceride lipase – 以下ATGLと申します – というトリグリセリド分解酵素が報告されました。約50キロダルトンの蛋白ではほぼすべての組織に発現しております。特徴としてN末端側にリパーゼ構造を持ち、C末端側に疎水性アミノ酸の豊富な領域が存在いたします。このATGLがトリグリセリドをジグリセリド（ジアシルグリセロール）に加水分解するということが報告されました。そして、その後、このATGLがCGI-58、先ほどの魚鱗癬を伴う全身性中性脂肪蓄積症の原因遺伝子であります、このCGI-58の存在により活性が約20倍上昇するというのがわかりました。

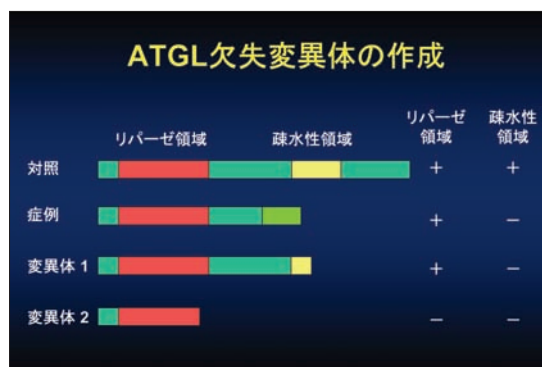
そこで、当科症例においては、CGI-58に異常がないことは確認しておりましたので、このATGLが発症に関与しているのではないかと考え、その遺伝子配列を調べました。すると、この799番から802番のGCCCという4塩基の欠損が認められ、それによるフレームシフトで早期終止コドンが出現し、C末端側の疎水性領域が全く欠損していることがわかりました。



これはGFP遺伝子を融合させた正常対照と症



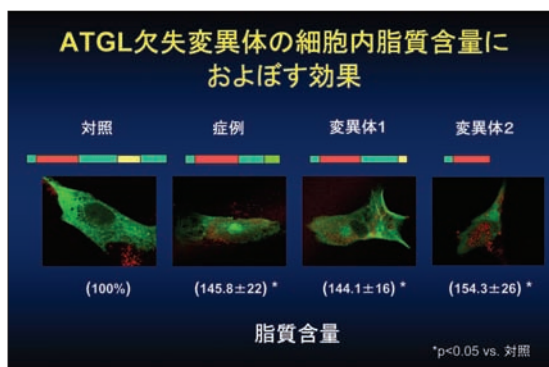
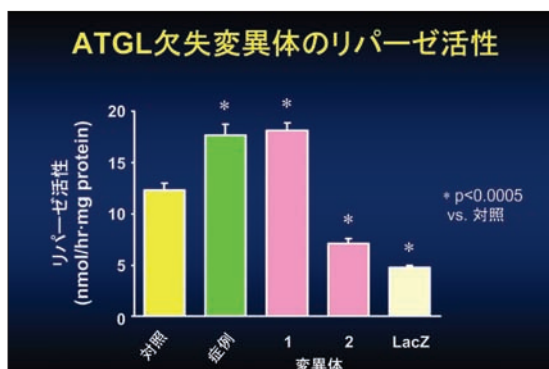
例のATGL遺伝子とを症例細胞に再導入したものの共焦点顕微鏡像です。緑色に光っているのがGFP融合ATGLで、赤色が脂肪滴です。対照群におきましては脂肪滴がほぼ消失しており、残存した脂肪滴の周りに正常なATGLが分布していることがわかります。ところが、それに対して、症例のATGLは主に核に、一部は細胞質に分布し、脂肪滴が完全に残存しているということがわかりました。



そこで、先ほどお示ししました疎水性領域の欠損というものがこの脂肪滴へのATGLの局在を障害しているのではないかと考え、さまざまな変異体を作成して実験を行いました。ここでは主なものを示します。この変異体1といいますのは、リパーゼ領域は保たれておりますが、疎水性領域が欠損しているものを作成しました。変異体2は、疎水性領域のみならずリパーゼ領域も欠損しているものです。

まずこれらの変異体のリパーゼ活性を調べてみました。そうしますと、変異体2というリパーゼ領域が欠損しているもの以外は、正常対照と同等あるいはそれ以上のリパーゼ活性が残存していることがわかります。

それらを症例の細胞に再導入してみました



ころ、このATGL変異体1におきましては脂肪滴の残存が認められました。この疎水性領域の欠損により、リパーゼ活性は保たれるにもかかわらず脂肪滴が残存することが示されたことから、この疎水性領域がATGLの脂肪滴への局在に関与していることがわかりました。

本症例の病態を、現在考えられております脂肪滴分解プロセスとあわせて考察いたします。基底状態におきましては、perilipinといわれる脂肪滴の関連蛋白に、CGI-58が結合しております。ATGLは、ほぼ脂肪滴に残りは細胞質に分布していると考えられています。カテコラミン添加などによって脂肪分解刺激状態になりますと、このhormone-sensitive lipaseとperilipinとがリン酸化を受けます。そうしますと、このhormone-sensitive lipaseがperilipinへと移動し、

CGI-58がperilipinから離れてATGLに結合することによりATGLの活性が上昇して、トリグリセリドからジグリセリド、さらにはモノグリセリドへと分解が進んでいくと考えられております。

本症例におきましてはATGLが脂肪滴に局在できないために、刺激状態におけるリン酸化によってCGI-58が放出されましても、トリグリセリドの分解が進まないということが脂肪滴残存の理由と考えられます。

以上、結語としまして、当科の全身性中性脂肪蓄積症症例の原因としては、ATGL蛋白のC末端側欠損により脂肪滴への蛋白局在が障害されるためであるということが証明されました。

最後に、謝辞を述べさせていただきます。私がこの症例を初めて知りましたのは20年以上前の井林博教授退官最終講義のときでした。その後は名和田教授、高柳教授の指導のもとで本症例の研究を続けてまいりました。現在、九州医療センター医長の原田直彦先生は本症例の最初の病棟主治医で、先ほど申しましたJordans' anomalyを見出しまして本症例を診断された先生です。現在福岡大学の井手口裕先生はこの症例の生化学的な解析を行い、第1回日本内科学会奨励賞を受けられております。糖尿病研究室において中島直樹先生は外来主治医としてこの患者さんの細胞株の樹立にも携われました。それから、梅田文夫先生、迫康博先生、橋本俊彦先生そして現研究室主任、井口登與志教授のもとで研究を続けております。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

❖ 奨 励 賞 ❖

「ヒト悪性腫瘍の治療における標的分子としてのHB-EGFとamphiregulinの妥当性」

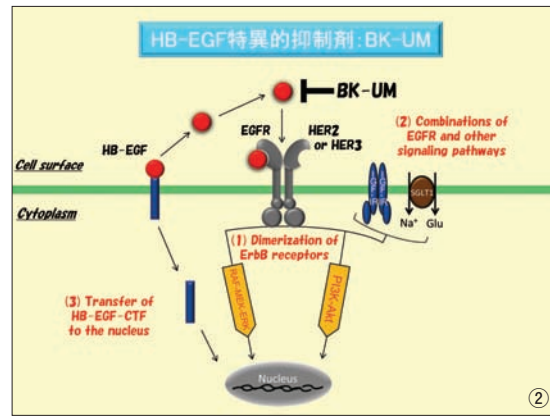


福岡大学医学部生化学  
四 元 房 典

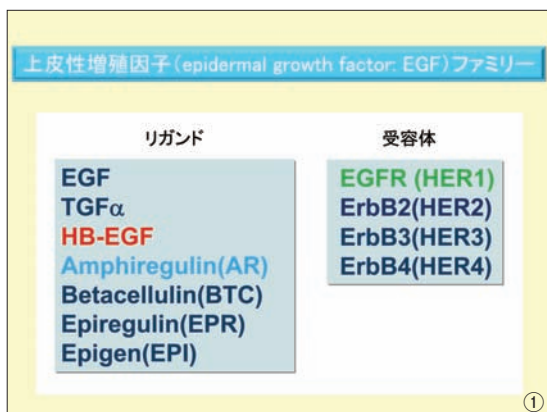
ただいまご紹介にあずかりました福岡大学医学部生化学の四元房典と申します。このたびはこのような名誉ある賞をいただきまして、会場の皆様方、会長を始め関係者の皆様方に厚く御礼を申し上げます。

今回の内容ですが、ほかの受賞された先生方に比べますと非常に基礎的な研究内容となっておりますが、トランスレショナルリサーチ、すなわち基礎研究の成果を臨床に役立てるまでの研究過程の一内容となっております。もちろん会場におられる皆様が日常されている臨床に比べますと、今回の成果は、うまくいっても10年先、20年先に芽が出るのかなといった内容です。

演題のタイトルにもありますように、上皮性増殖因子といわれますHB-EGFとamphiregulinが癌標的分子として妥当性があるかということを検討しています。まず、HB-EGFとamphiregulinについて説明しますが、この二つの増殖因子は、上皮性増殖因子ファミリーという癌増殖において非常に中心的な役割を果たしているファミリーに属する7種類のリガンドになります(ス



ライド①)。この二つのリガンドはともに受容体であるEGFRに結合して強い増殖活性を示します。ただ、この上皮性増殖因子ファミリーに対する標的治療薬の開発は、これまで主に受容体、特にEGFRに対して行われてきました。例えば、肺癌などではイレッサとかタルセバといった標的治療薬があります。今のところ、そういった治療薬も期待されたほどの十分な成果を認めていないというのが現状です。そこで、私たちはリガンドに着目して新しい概念に基づいた標的治療薬の開発を行っております。特にHB-EGFに関しては、卵巣癌において特異的に高発現をしており、それを抑制することがより有効な抗腫瘍効果を示していることを証明しています。HB-EGFは、膜型の蛋白質として産生され、分泌されて受容体に結合します。私たちはHB-EGFの受容体への結合を阻害するBK-UMという薬を開発し(スライド②)、現在この薬を使って、厚生労働省の認可を受け、福岡大学にて2年前から医師主導型臨床治験をさせていただいております(スライド③)。実際に再発卵巣癌の患者に投与したところ、重篤な有



害事象は認めず、中にはほぼ完全寛解の症例も認めております。今回、その結果をお示ししようと思いましたが、特許の関係で省略させていただきます。

今回の研究目的は、卵巣癌以外の他の様々な悪性腫瘍において標的となるEGFRリガンドを探索し、その標的分子としての妥当性の検討を行いました。

その材料と方法ですが、ヒトの癌細胞株を15種類、合計57の細胞株を用いて、その発現解析を行い、特異的に発現しているリガンドを抑制することでアポトーシスを誘導できるかを実験しました（スライド④）。

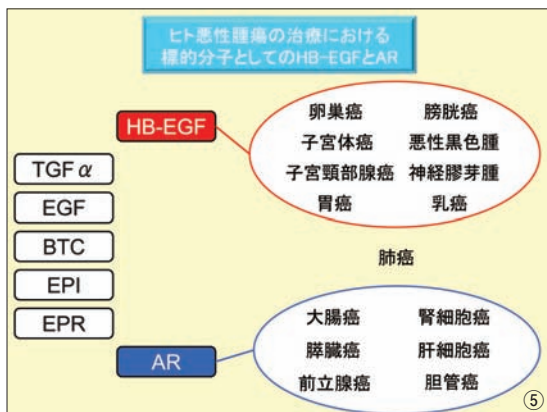
**材料と方法**

**材料:** ヒト癌細胞株15種類(合計57細胞株)  
 卵巣癌(5株)、大腸癌(6株)、膀胱癌(2株)、子宮体癌(3株)、子宮頸部腺癌(2株)、  
 胃癌(5株)、悪性黒色腫(4株)、膵臓癌(6株)、前立腺癌(3株)、胆管癌(2株)、  
 肝細胞癌(3株)、神経膠芽腫(4株)、腎細胞癌(3株)、乳癌(5株)、肺癌(4株)

**方法:**

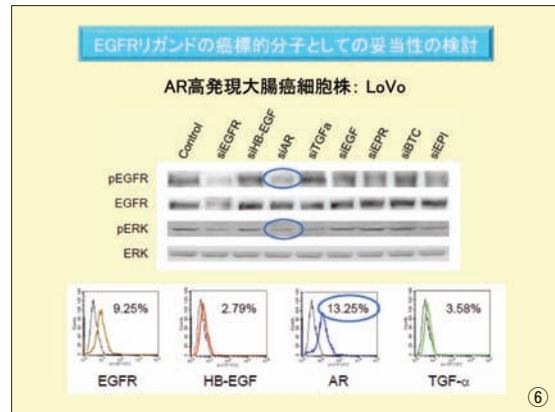
- ヒト癌細胞株におけるEGFRリガンドの発現解析
  - EGFRリガンド及びEGFR mRNA 発現量の評価: Real-Time PCR法
  - 細胞培養液上清中のEGFRリガンド蛋白発現量の評価: ELISA 法など
- EGFRリガンドの癌標的分子としての妥当性の検討
  - EGFRリガンドの発現抑制: siRNA法
  - 細胞増殖シグナルの変化の評価: Western blot法
  - アポトーシス細胞数の評価: TUNEL法 (flow cytometry)

まず、リガンドの発現パターンですが、15種類のうち8種類の癌種でHB-EGFが高発現しており、一方で、6種類の癌種でamphiregulinが発現しているという二つの群に分けられることがわかりました（スライド⑤）。



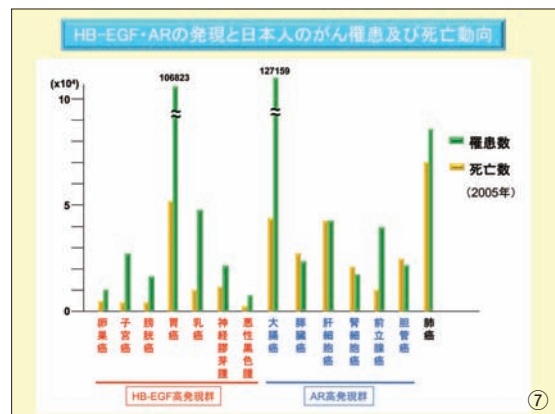
次に、リガンドを発現抑制し、癌細胞のアポトーシスが誘導されたかをみた実験結果です。このスライドはその1例ですが、amphiregulinを高発現している大腸癌細胞株において、その

リガンドの発現を抑制すると、受容体や他のリガンドの発現を抑制するよりも細胞の増殖シグナルを抑え、有意にアポトーシスを誘導すると



いう結果になりました（スライド⑥）。ほかのamphiregulin高発現細胞株でも同様な結果が得られ、HB-EGF高発現細胞株では、HB-EGFの発現を抑制することで同様の結果が得られました。

まとめますと、HB-EGFでは8種類の癌種、amphiregulinでは6種類の癌種で標的になることがわかりました。もちろん細胞株だけで完全に証明することはできませんので、現在共同研究でヒトの組織を用いて、解析を行っています。同様の結果が得られています。



これは、2005年の日本人の癌の罹患患者数と死亡数を示したスライドです（スライド⑦）。今回の結果から、卵巣癌以外にもリガンドが標的になる癌種が多く存在することが予想され、HB-EGFに対しては特異的抑制剤であるBK-UMが適用拡大できれば、スライドに示すように、さらに多くの患者の予後の改善が期待できると考えております。

最後に結論ですが、上皮性増殖因子ファミ

リーにおいては、受容体ではなくリガンドを標的とすることによって、より高い抗腫瘍効果を認めました。HB-EGFについては、卵巣癌を含め8種類の癌種が標的になり、その特異的抑制剤BK-UMによって多くの患者さんの予後の改善が見込まれるのではないかと考えています。amphiregulinについては、大腸癌を含め6種類の癌種で標的分子となると考えていますが、今後は特異的抑制剤の開発を目指していこうと考えています（スライド⑧）。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

#### 結論

1. 上皮性増殖因子ファミリーにおいて、受容体ではなくリガンドを標的とすることによって、より高い抗腫瘍効果を認めた。
2. 卵巣癌、子宮癌、胃癌、乳癌、膀胱癌、悪性黒色腫、神経膠芽腫において、HB-EGFは標的分子となることが示唆され、HB-EGF特異的抑制剤であるBK-UMの投与によって多くの患者の予後の改善が見込まれる。
3. 大腸癌、膵臓癌、肝細胞癌、腎細胞癌、前立腺癌、胆管癌において、ARIは標的分子となることが示唆され、今後のAR特異的抑制剤の開発が期待される。

⑧

♪ 奨 励 賞 ♪

「タイ国北部地域におけるHIV陽性患者に合併した市中肺炎の臨床的検討」



久留米大学医学部 感染医学講座  
臨床感染医学部門  
渡 邊 浩

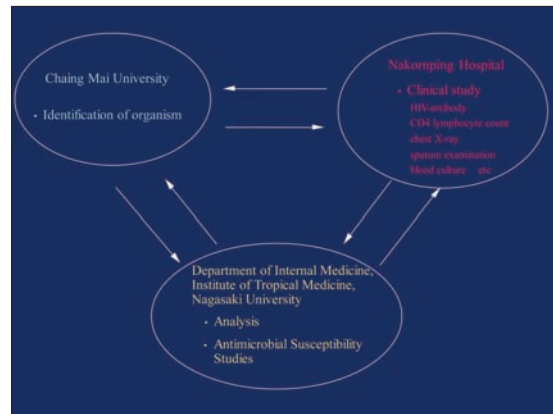
久留米大学の渡邊です。今回はこのような栄えある賞を受賞させて頂きまして、誠に有難うございました。光栄に思っております。

本日のお話ですが、タイは現在、まだアジアの中では非常にHIVが流行しているところがあります。HIVに対しましては、1990年代の後半から多剤併用療法が出現するようになりまして、世界的には死亡数がかなり激減しているのですが、途上国などでは医療費が高いためになかなかそういう治療ができない患者さんが多いというのが現状であります。

これは研究の組織図、体制をあらわしたものでありますが、チェンマイ市にありますナコンピン病院という市中病院で患者を登録しまして、治療を行いながらHIV抗体、CD4、胸部レントゲン写真を行い、喀痰・血液培養などの検体をチェンマイ大学に送り、原因菌の検索を行いました。また、検査結果は速やかにナコンピン病院に返され、分離された病原菌を日本に輸送し解析を行いました。

チェンマイ大学はタイ北部のチェンマイ市にあります総合大学でございまして、私はここ十二、三年前からこの大学との共同研究を担当しており、間もなく久留米大学はチェンマイ大学と学術協定を結ぶ予定になっております。一方、ナコンピン病院というのはチェンマイ市にあります市中病院でございます。

この大学との共同研究は今も継続して行っていますが、本研究は多剤併用療法が導入される前の1996年から2002年にかけて行ったものであります。191人のHIV感染者で市中肺炎を発症



Collaborative study of HIV-related respiratory tract infections in Thailand

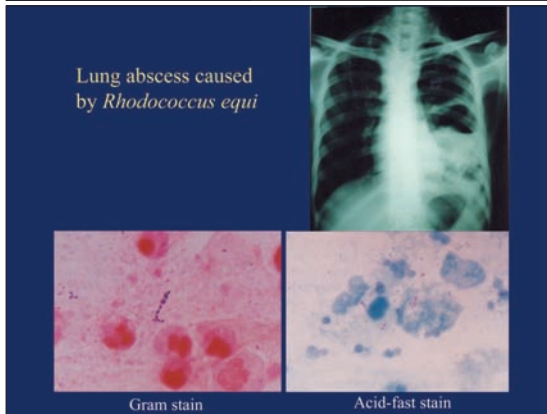
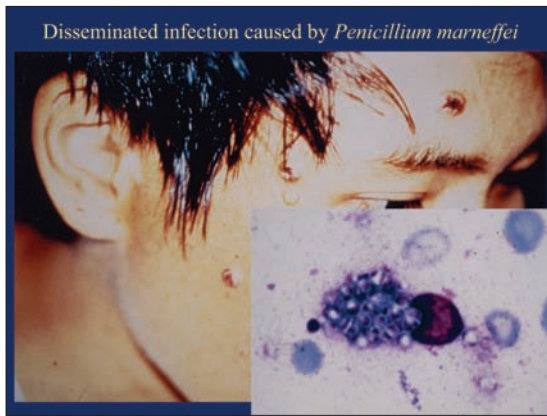
Pathogens isolated from blood and sputum from HIV-infected patients with community-acquired pneumonia

Blood culture:		Sputum culture:	
<i>Penicillium marneffei</i>	11	<i>Haemophilus influenzae</i>	27
<i>P. marneffei</i> + <i>R. equi</i>	1	<i>H. influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>P. marneffei</i> + <i>C. neoformans</i>	1	<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1
<i>Salmoneilla</i> spp.	5	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	6
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3	<i>R. equi</i> + <i>S. enteritidis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	<i>R. equi</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>Rhodococcus equi</i>	2	<i>R. equi</i> + <i>P. marneffei</i>	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	<i>Penicillium marneffei</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	<i>P. marneffei</i> + <i>H. influenzae</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	<i>P. marneffei</i> + <i>Cryptococcus neoformans</i>	1
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	<i>P. marneffei</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	4
Negative	161 (83.9%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	6
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3
		<i>Escherichia coli</i>	1
		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
		<i>M. tuberculosis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1
		<i>M. tuberculosis</i> + <i>H. influenzae</i>	1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
		<i>P. aeruginosa</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
		<i>Novosida</i> spp.	1
		<i>Novosida</i> spp. + <i>H. influenzae</i>	1
		<i>Streptococcus enteritidis</i>	1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
		Negative	115 (59.9%)

(Watanabe H, et al. J Infect Chemother, 2008)

してナコンピン病院に入院した患者さんを対象にしまして、平均年齢は33歳ぐらい。末梢血のCD4の平均値が大体70ぐらいですから、ほとんどの患者さんはエイズになっているということになります。非常にいろんな血液培養、喀痰から色々な菌が出て混合感染も非常に多いわけですが、エイズの症例が多いので、日和見感染の病原体が多くなります。日和見感染の病原体は赤で、そうじゃないものを白で出しております。Penicillium marneffeiというのが血液培養で最も多く出ているわけです。これは後ほどご紹介しますが、全身播種性の真菌感染症であります。それから、Cryptococcus、それからRhodococcus equiという細菌も出ています。





Comparison of characteristics among community-acquired pneumonia caused by various organisms

	<i>H. influenzae</i> (n=38)	<i>P. marneffii</i> (n=18)	<i>S. pneumoniae</i> (n=11)	<i>R. equi</i> (n=10)	<i>S. aureus</i> (n=10)
Age distribution (mean)	20-48y.o. (30.2)	24-44y.o. (33.5)	23-38y.o. (31.4)	21-42y.o. (31.6)	25-35y.o. (29.6)
Male / Female	24 / 14	15 / 3	5 / 6	9 / 1	7 / 3
Detection site					
sputum and blood	0	5	0	2	2
sputum	38	4	10	7	7
blood	0	4	1	1	1
others	0	5	0	0	0
CD4 distribution (mean)	0-708 (84.2)	0-114 (37.9)	0-114 (30.9)	0-21 (7.9)	6-431 (84.5)
Dead cases (%)	5 (13.2%)	3 (16.7%)	2 (18.2%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)

\* 3 from blood and skin, 1 from skin, and 1 from sputum, blood and skin

(Watanabe H, et al. J Infect Chemother, 2008)

血液培養から結核菌が分離されるというような症例もございます。一方、喀痰のほうからですが、Haemophilus influenzaeやStreptococcus pneumoniaeなどの日本でもよく見られる呼吸器病原菌もございますが、やはりR. equiやP. marneffiiあるいはNocardiaの様な日和見病原体も多く見られております。

これはP. marneffiiの患者さんです。P. marneffii感染症はタイを含め、東南アジアに特有で、高熱とともに全身にこのような皮疹が出る。皮疹や血液をとってライト染色しますと、このように病原体が簡単に見られるということになります。全身播種性の真菌感染症です。R. equiというのはヒトにこのように肺化膿症なん

Clinical characteristics of *Rhodococcus equi* detected from AIDS patients, RFP MICs

Strain No.	Age, sex	Source	Diagnosis	CD4 ( $\mu\text{m}^3$ ) (CD4 / CD8)	Treatment	Prognosis	RFP MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	21, male	Sputum	Pneumonia	10 (0.01)	RFP, INH, EB, PZA	Death	>128
2	32, male	Sputum	Pneumonia	0	RFP, EM	Improved	>128
3	42, male	Sputum	Pneumonia	10 (0.01)	RFP, EM	Death	64
4	38, male	Blood	Lung abscess	21 (0.03)	RFP, EM	Improved	8
5	42, female	Sputum	Lung abscess	10 (0.15)	RFP, INH, EB, PZA	Unknown	0.5
6	32, male	Sputum	Lung abscess	N.D.	RFP, EM	Death	0.5
7	24, male	Sputum	Pneumonia	10 (0.09)	PCG, GM	Improved	0.5
8	30, male	Blood	Lung abscess	5 (0.02)	RFP, EM	Improved	0.5

N.D., not determined

RFP MICs, RpoB amino acid substitutions, and PFGE patterns of *Rhodococcus equi* detected from AIDS patients

Strain No.	RFP MIC (mg/ml)	Amino acid substitution ( <i>E. coli</i> numbering)	PFGE patterns
1	>128	Ser531Trp	A1
2	>128	His526Tyr	B
3	64	Ser531Trp	A2
4	8	Ser509Pro	C
5	0.5	None	D
6	0.5	None	D
7	0.5	None	E1
8	0.5	None	E2

(Asoh N, Watanabe H, et al. J Clin Microbiol, 2003)

Comparison of characteristics between survivor and dead cases of HIV-infected subjects with community-acquired pneumonia

	Survivor (n = 171)	Dead cases (n = 21)
Mean CD4	67.9	74.8
Ratio male to female	1.9	6.0
Age, %		
20-29	38.2	19.0
30-39	45.3	47.6
over 40	16.5	33.3
Septicemia	29	2
<i>Rhodococcus equi</i> infection	7	3

(Watanabe H, et al. J Infect Chemother, 2008)

かを起こすわけですが、これは従来ウシとかヤギとか、農場にいる動物に肺炎を起こす病原体だったんですが、エイズが広がるようになって人間の症例が出てきたわけです。本菌はグラム陽性球菌でありまして、好酸菌染色でもこのように赤く染まる。ですから、本菌を疑ってグラム染色や抗酸菌染色を行えば比較的鑑別はしやすいのであります。日本では、日本のエイズというのは都市部集中型なので、農場の動物に感染しやすい本菌による感染症は余り見られなかったのですが、5年前、日本でも初めての症例が見られております。

この表はいろんな菌別の肺炎症例の特徴を比較したものです。年齢は余り変わりありません。

Logistic regression analysis to predict death in HIV-infected patients with community-acquired pneumonia

	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Age group (y.o.)		
20-29	1.0	-
30-39	5.48	0.55 - 55.04
over 40	15.63	1.31 - 186.1
<i>Rhodococcus equi</i> infection	8.14	1.02 - 65.06
Male	1.76	0.32 - 9.71
Septicemia	0.83	0.14 - 4.92
CD4		
below 50	0.14	0.01 - 1.89
50 - 199	0.59	0.05 - 7.49
over 200	1.0	-

(Watanabe H, et al. J Infect Chemother, 2008)

<結語>

- 症例の末梢血CD4平均値は68.5 /mm<sup>3</sup> (0-791/mm<sup>3</sup>)であり、血液培養では*Penicillium marneffei* (13例)、*Salmonella* spp.(5例)、*Cryptococcus neoformans* (4例)、*Staphylococcus aureus* (3例)、*Rhodococcus equi* (3例)の順に、喀痰培養では*Haemophilus influenzae* (38例)、*P. marneffei* (10例)、*Streptococcus pneumoniae* (10例)、*S. aureus* (9例)、*R. equi* (9例)の順に多く検出された。
- 重度の合併症として髄膜炎5例、気胸2例、結核性リンパ節炎1例等を認め、21例 (10.9%)は入院中に死亡した。多変量解析では高齢(odds比 15.63)、*R. equi*感染(odds比 8.14)が死亡との関連が高かった。
- タイ国北部地域におけるHIV陽性患者に合併した市中肺炎では混合感染を含め様々な病原体が原因となっており、高齢や*R. equi*感染が死亡に対する危険因子と考えられた。

<Acknowledgement>

Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand  
Banyong Khantawa, Prasit Tharavichitkul, Thira Sirisanthana

Nakornping Hospital, Chiang Mai, Thailand  
Weerayut Kositsakulchai, Tippaya Sanchai  
Khemrassamee Kunsuikmengrai, Sumpun Kahintapong

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan  
Norichika Asoh, Shinobu Kobayashi, Kiwao Watanabe  
Kazunori Oishi, Tsuyoshi Nagatake

This study was supported by Monbusho Grant-in-Aid for Scientific Research (09045083), Japanese Government.

ただ、CD4のデストリビューションが、*R. equi*だけがほかのに比べますとゼロから21。平均がたったの7.9ですから、非常にエイズの末期にならないとこの感染症は起こらないという

ことがこれでわかります。また、死亡率の30%は他の感染症よりも高いという結果でした。本菌による感染症には治療でリファンピシンをよく使うのですが、我々はリファンピシンに耐性を持つ株を発見し、耐性株はRpoB遺伝子に変異を持つことを見出しました。それをパルスフィールド電気泳動で遺伝子解析をしますと、そのうち2株は似かよったパターンであり、このような遺伝子型を持っている耐性株というのがタイの中では広がっているのではないかということを経験的に報告しております。

肺炎が治療により改善した方と、1回の入院で亡くなった方と見てみますと、CD4の平均は余り変わりありませんが、年齢が40歳以上—40歳以上は決して高い年齢とは言えないのかもしれませんがそれだけエイズになってからの期間が長いということも含めて、年齢が高いほうが亡くなった方が多い。それから、*R. equi*感染の場合の死亡率が高い。多変量解析でも、この年齢が高いというのがオッズ比で15.63、*R. equi*感染というのが8.14、この二つが死亡に関する危険因子ではないかということがわかっております。

結語を示します。エイズが流行しているタイでのHIV陽性患者に合併した市中肺炎では、混合感染を含めてさまざまな病原体が原因となっております。年齢の高さあるいは*R. equi*感染が死亡に対する危険因子と考えられております。

ここに共同研究者を記します。この研究は文科省の科研費を用いてさせていただきました。ご清聴どうもありがとうございました。



# 次期学会長挨拶

福岡大学医学部長 黒木政秀



## 次期学会長挨拶

福岡大学医学部長 黒木政秀

ただいまご紹介いただきました福岡大学医学部長の黒木でございます。来年の第3回福岡県医学会総会を担当させていただくことになっており、大変光栄に存じます。もちろん福岡県医師会のご支援が前提であり、医師会の先生や事務職員の方々には、昨年と今年同様大変お世話になりますのでよろしく申し上げます。実は3年ほど前から県の医師会の幹部の方々と公式のお付合いをさせていただくことになりました。最初の懇談会の際の自己紹介で、私自身、その頃の医療行政を睨みながら、医師会は開業医と勤務医の両方にとって有効に機能する方向で活動していただきたい、そしてそれに対して私たちも全面的に協力していきたいということを申し上げました。そのような方向性の活動の一環として福岡県医師会と県内の4大学医学部が協力し、この福岡県医学会総会が発足したと認識しております。そのような流れの線上で改めて来年の総会の方向性をと考えていますが、現時点では次のような3つのことを念頭においています。1つは、先ほども申し上げたことと重なるのですが、開業医と勤務医の協同、2つめは先端医療の地域への還元、そして3つめは地域医療再生です。

まず最初の開業医と勤務医の協同に関してですが、以前なら一緒になって行政側と戦っていきたくとか何かを勝ち取りたいとか申し上げたと思うのですが、ご存知のように医療行政そのものが現在暗中模索の状態にあります。政権交代があったとはいえ、卒前卒後を含めた大学の医学教育の指針ですら定まっていないというのが現状です。そういう意味で、開業医と勤務医が協同して、戦うのではなく行政と一緒に医療界がいい方向に向かうように提言していく、そのための一つの場を提供していただいたと考え準備したいと思います。

2番目の先端医療の地域への還元ですが、医学部や大学病院あるいは地域の中核病院で開発されたあるいはいち早く取り入れた先進的な医療技術を一般の開業医の先生方に紹介する場、ひいては一般市民の方々への還元を誘導する場として、この医学会総会を大いに活用していきたいと思っております。

三つ目は、地域医療再生への活用です。先ほどから意見が出ておりますが、これには我々も非常に重要な役割を担っております。私たちは医学部や大学病院に務めていますので、勤務医のためになりたいのですが、福岡大学という私立大学の立場からみますと卒業生の大半の将来は後継者を含めた開業医であり、我々はまぎれもなく地域医療の担い手を育成していることとなります。最初に申しましたように勤務医の立場と開業医の立場を常に考えながら行動しなければなりません。福岡大学医学部では、創設以来37年間、入学定員100名を維持してきましたけれども、国からの要請もあり昨年より地域枠推薦入試による10名を増員いたしました。その学生たちには医師になって少なくとも2年間、九州・山口地区の離島・僻地医療や地域医療に従事することを義務付けています。入試では、筆記試験得点に占める面接点の割合を大きくし、離島・僻地医療や地域医療の理解とそれに取り組む決意を重視していますが、ただそのための医学教育となると容易ではありません。離島・僻地医療や地域医療に従事できる医師を短期間で育てるには、専門化された現在の大学の診療体制のままでは無理であり、地域の中核病院や開業されている先生方に協力していただかなければなりません。そういう観点から、地域枠推薦入試で入学した学生が早い時期から離島・僻地医療や地域医療について知る場としても、この医学会総会を活用できないかと考えております。

以上の3点、繰り返しになりますが、開業医と勤務医の協同、先端医療の地域への還元、それに地域医療再生をキーワードにして、来年の医学会総会の企画を進めたいと考えております。皆様のご協力と今回同様のたくさんの方々のご参加をお願いして次期会長挨拶とさせていただきます。ありがとうございました。



# ポスターセッション

テーマ

「地域医療に役立つ最新の医療」





## セッションA (神経・心血管系の最前線)

座長 産業医科大学医学部長 辻 貞俊

### 難治てんかんに対する外科治療の効果

産業医科大学神経内科 ○赤松 直樹、山野 光彦、由比 友顕、辻 貞俊  
同脳神経外科 副島 慶輝、高橋 麻由、西澤 茂

- 【背景】 難治てんかんは本邦には30万人以上存在し、その治療は地域医療において重要な課題である。難治てんかんに対する治療として近年外科治療が進歩している。
- 【目的】 当院での難治てんかんの病因と手術治療成績を報告する。
- 【方法】 当院で1995年から2009年までに手術を行った難治てんかん患者102名を対象とした。術前評価は、病歴、診察、ビデオ脳波モニタ検査、MRI、発作間欠期Iomazenil-SPECT、FDG-PET、神経心理学検査、Wadaテストである。予後は手術後6ヶ月以上観察し、Engelの分類で行った。
- 【成績】 手術102例のうちEngel class I/II（発作消失/稀な発作）は77例（76%）であった。内側側頭葉てんかんは70例で、ECI/IIは58例（83%）。海馬硬化症は47例中44例（94%）でECI/IIと予後良好であった。その他の病因は脳腫瘍15例、脳炎後遺症2例、外傷後2例、不明20例であった。
- 【結論】 難治性てんかんは海馬硬化症による内側側頭葉てんかんが多く、手術成績も良好である。

### 注意欠陥多動性障害児へのサマー・トリートメント・プログラム —医療と教育が連携した5年間の実践効果—

久留米大学医学部小児科 ○山下裕史朗、大矢 崇志、河野 敬子、永光信一郎、松石豊次郎  
聖マリア病院心理療法科 副島 慶輝、高橋 麻由、西澤 茂 同新生児科 中島 正幸

- 【目的】 注意欠陥多動性障害（ADHD）小学生を対象としたSummer Treatment Program（STP）5年間の実践効果について報告する。
- 【方法】 2～3週間の日帰りデイキャンプ形式、久留米市立金丸小学校で開催。スタッフは、医療、心理、教育専門家と大学生カウンセラー。ポイントシステム、デイリー・レポート・カード（DRC）、さまざまな正の好子、タイムアウト、SST、ペアレント・トレーニングを実施。保護者への質問紙、各自の獲得したポイント・DRCの達成率・規則違反の数、認知機能検査等で効果を評価。
- 【結果】 参加児童数は5年間で136名。ドロップアウト率0%。ADHDや反抗挑戦性症状の有意な改善、個別・グループ別平均獲得ポイントの有意な増加を認めた。子どもの行動、スキル、自尊心改善のみならず、参加スタッフ・学生の臨床教育、医療・教育間の連携強化の場として重要な機能を果たしている。課題：他地区への普及。

## 冠動脈内ステント拡張における術前の血管内超音波プラーク組織診断の意義

産業医科大学第二内科 ○村岡 秀崇、園田 信成、津田 有輝、田中 正哉、岡崎 昌博、尾辻 豊

- 【目的】 ステント拡張とプラーク組織性状の関係をIB-IVUSを用いて調べること。
- 【方法】 冠動脈ステント治療予定の40症例を無作為に2群に分けた（ステントバルーン治療群（A群）、高圧拡張バルーン治療群（B群））。A群でステント拡張不良の際は、高圧拡張バルーンによる追加拡張を行った。2群において、術前IVUSにてステント留置部のプラーク組織性状分析を行い、その比較を行った。
- 【結果】 最終的なステント拡張は両群で同等であったが、A群の内50%の症例では、ステントバルーンによる拡張のみで十分なステント拡張を得ることができ、IB-IVUSによる解析にてB群よりもcalcification及びdense fibrosisの量が少ない結果であった。
- 【結論】 ステント治療前にIB-IVUSを用いて冠動脈プラークの組織性状診断を行うことで、十分なステント拡張を得る方法を知ることができる。

## 腹部大動脈瘤に対する最新のステントグラフト内挿術

久留米大学医学部外科

田中 厚寿、○鬼塚 誠二、廣松 伸一、岡崎 悌二、飛永 覚、坂下 英樹、尼子 真生、三笠 圭太、金谷 蔵人、新谷 悠介、明石 英俊、青柳 成明

2006年から順次保険償還された企業製ステントグラフト（SG）を用いて腹部大動脈瘤に対してSG内挿術を63例に対して施行した。平均年齢73.8（56-101）歳、男性54例、女性9例であった。SGは、Zenith（Cook）27例、Excluder（Gore-Tex）27例、Powerlink（Endologix）9例であった。術中2例に中枢type I endoleak（EL）が僅かに残存したが、他はtype I/III EL、動脈損傷、SG屈曲などなかった（技術的成功率96.8%）。術後早期において、手術死亡、重症合併症はなかった。企業製ステントグラフトを用いた腹部SG内挿術の早期成績において、関連死亡、関連合併症、機器関連不具合などは低率であり、技術的、臨床的成功率は良好といえた。我々は、各ステントグラフトの特徴を生かし、適応を分けており、検討を踏まえて報告する。

## PCI施行時のHbA1c値（PreHbA1c）および、経皮的冠動脈形成術（PCI）施行時からの厳格な血糖コントロールが、慢性期治療成績に与える影響（FU Registryからの検討）

福岡大学循環器内科

○池 周而、白井 和之、森 憲、桑野 孝志、福田 佑介、高宮 陽介、柳 大三郎、久保田和充、杉原 允、河村 彰、岩田 敦、西川 宏明、朔 啓二郎

**【方法と結果】** 当院でPCIを施行したDM症例のうち、PreHbA1cが6.5%以上の334症例（>6.5群）と6.5%以下の212症例（<6.5群）で比較検討した。更に>6.5群をPCI後より厳格に血糖コントロールをしたDC群182症例と、血糖コントロールが不良なままのPC群152症例とに分け治療成績を比較検討した。>6.5群と<6.5群の比較では、<6.5群で再狭窄率、主要心血管イベント（MACE）発生率（18.6%：26.1%）が有意に低かった。しかしDC群とPC群の比較では、再狭窄率、慢性期治療成績は同等であった。多変量解析にても、PreHbA1cとPCI施行後からのHbA1cの増減はMACEとの関連性を認めなかった。

**【結論】** PCI施行時からの血糖コントロール、PreHbA1cは慢性期治療成績に関与せず、PCI施行前からの安定した血糖コントロールが治療成績に関与する事が示唆された。

## 脳卒中データベースを用いた臨床疫学研究：Fukuoka Stroke Registry（FSR）

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 ○吉村 壮平、鴨打 正浩、北園 孝成、飯田 三雄

福岡県内の7施設で多施設共同脳卒中データベースFukuoka Stroke Registry（FSR）を構築し脳梗塞症例の現状の解析を行った。FSRでは、発症7日以内の脳卒中患者全例を対象とし、急性期臨床データの収集と退院後の予後調査を行っている。平成19年6月より登録を開始し平成21年9月までに、対象症例2,983例中2,664例（90.8%）から同意を得た。年齢19歳～101歳（平均71.5歳）、男性が1,560例（58.6%）であり、病型は、脳梗塞2,118例、一過性脳虚血発作164例、脳出血213例であった。脳梗塞の病型をみるとラクナ梗塞556例（26.3%）、アテローム血栓性脳梗塞514例（24.3%）、心原性脳塞栓症480例（22.7%）、分類不能568例（26.8%）であった。各危険因子と脳梗塞病態との関連について長期予後を含めて報告する。

## WEB版「がん治療費概算照会」検索システムの開発

飯塚病院 呼吸器内科 ○山本 英彦、呼吸器外科 大崎 敏弘、外科 長家 尚  
肝臓内科 増本 陽秀、消化器内科 赤星 和也、産婦人科 江口 冬樹  
情報システム室 久川 広則、上平 繁治、DPC管理室 安永佳代子

- 【目的】 癌治療費の概算をWEB上で検索可能になるよう「がん治療費概算照会システム」の作成を試みた。
- 【方法】 2006年8月～2008年3月までの23ヶ月間に当院で、DPC包括請求を行った癌入院患者を抽出した。治療内容別に出来高項目の入院日数毎の平均を算出、これに「DPC検索ソフトウェア ふくろうくん」による1日当たりのDPC包括点数に出来高項目平均値の積算を加えることで入院費の概算を計算した。作成した入院費用の概算と実際の請求の整合性は2008年4月～8月の5ヶ月間の実際の請求金額と比較し検証した。
- 【結果と考察】 作成した「がん治療費概算照会システム」を使用すれば、癌種のメニューから治療内容、入院予定期間を順次クリックすることで治療費概算を瞬時に照会可能である。このシステムは平成21年12月末までに飯塚病院ホームページに掲載予定であり、癌患者・家族への有用な情報提供ツールとなると考えられる。

## 救急外来での喘息治療の現状～喘息死とコンビニ受診の減少を目指して

飯塚病院呼吸器内科 ○山本 英彦、海老 規之、杉本 幸弘、楠元 規生、山口 央  
福正 りさ、鶴野 広介

- 【目的】 救急外来での喘息患者の受診状況と治療方法を調査することで喘息治療の現状と傾向を知り、今後の地域全体での治療計画の資料とする。
- 【方法】 2006年2月より当院救急外来を受診患者について、背景や治療内容をカルテベースで調査した。
- 【結果、考察】 2006年2月から2009年5月まで、喘息患者の救急外来受診者総数は7073名（成人1738名）で、5月と10月に受診が多い傾向にあった。救外での治療はガイドライン通りに行われていたが、帰宅後に同日再診も4%に認められた。成人では受診者の14%が入院となり、特に高齢者で入院率が高かった。 $\beta$ 2吸入剤のみ処方希望者など、いわゆるコンビニ受診とみられる患者も多いが、安定期の定期的なステロイド吸入など患者指導を繰り返し行っており、救外受診者は減少傾向にあった。喘息死を減少させるためには、地域の医療機関への情報提供と患者教育の継続的な実施が重要と考えられる。

## 泌尿器科専門医が関わる、通所サービス事業所における在宅療養高齢者に対する排泄ケアへの介入の試み

産業医科大学泌尿器科学教室 ○西井 久枝、松本 哲朗

社会福祉法人本城会 もみじ苑ディサービス 成富 薫、皆川 徹、福島 智子

【緒言】在宅療養高齢者の排泄障害へは、プライバシーや羞恥心の問題から、評価や介入が困難であった。

【対象と方法】通所サービス事業所において、泌尿器科専門医を含め、看護師・生活相談員・介護職員からなる排泄ケアチームを中心に在宅療養高齢者の排泄障害へ取り組んだ。問題の有無や程度を評価、かかりつけ医や専門医への治療紹介など排泄ケアへの介入を行った。

【結果】高齢者の多くが排泄の問題を抱えており、本人よりは家族の負担感が大きかった。症状、合併症、認知やADL、家族関係などの情報を、通所サービス事業所、かかりつけ医、専門医と共有することで、効率的に排泄ケアにケア、医療の面から介入し、夜間頻尿の著しい改善を得ることができた。

【結語】多職種の情報共有と連携により在宅療養高齢者の下部尿路機能障害改善を図ることができた。

## 高血糖はヘリコバクター・ピロリ菌感染による胃癌発症のリスクを増加させる：久山町研究

九州大学大学院医学研究院環境医学

○池田 文恵、米本 孝二、久保 充明、志方健太郎、秦 淳、谷崎 弓裕、清原 裕  
病態機能内科学

池田 文恵、土井 康文、二宮 利治、松本 主之、飯田 三雄

【目的】近年、糖尿病と悪性腫瘍の関係を指摘する疫学研究の報告が散見されるようになった。本研究では、ヘモグロビン A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) 値が胃癌発症に与える影響を検討した。

【方法】1988年に福岡県久山町の住民健診を受診した40歳以上の住民2,603名をHbA<sub>1c</sub>レベルで4群(≤4.9%、5.0-5.9%、6.0-6.9%、≥7.0%)に層別し、1988年から14年間追跡した。

【結果】追跡期間中に97例の胃癌発症を認めた。年齢・性調整後の胃癌罹患率(対1,000人年)は、HbA<sub>1c</sub> 5.0-5.9%群の2.5に比べ6.0-6.9%群 5.1、7.0%以上群 5.5で有意に高かった。また、HbA<sub>1c</sub>高値(≥6.0%)かつH. pylori感染陽性の者では、胃癌発症のリスクが相乗的に上昇した。

【結論】随時血糖の上昇は胃癌の独立した有意な危険因子であり、H. pylori感染の胃発癌作用を増強することが示唆された。

## 行動識別センサを用いた生活習慣指導法の開発

○LLCカルナヘルスサポート、九州大学病院医療情報部、甲南大学、九州工業大学、九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学、福岡県立大学

○鶴田 紘子、中島 直樹、千田 廉、井上 創造、小林 邦久、井口登與志、高柳 涼一、西田 大介、田中 直美、日山富士代、名和田 新

生活習慣指導において、患者から正確な生活習慣情報を得ることが必要だが、患者主観が入るため難しい。我々は、日常行動を識別するセンサを開発し、生活習慣指導への応用を検討した。

3軸加速度センサから20HZでデータを取得し、“姿勢”（立位、座位など）と“場”（電車、エレベータなど）の識別プログラムを開発し、47種の行動を67%の確度で判別可能とした。患者が希望するリマインドメッセージをリアルタイムに携帯情報端末に自動表示した。

100名のモニターに5日間センサをつけ平常の生活をしてもらい、その後生活習慣指導を実施した。指導後5日間引き続きセンサをつけ、行動変化を検証した。結果、指導前後で日常生活行動の改善が確認できた。

本研究の成果は、指導の迅速性、指導効果および医療安全性の改善に有効と思われる。本研究は平成20年度経済産業省「情報大航海プロジェクト」委託事業として実施した。

## 重症型急性肝炎・劇症肝炎を見逃さないための診断アルゴリズム

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

○古藤 和浩、加藤 正樹、高尾信一郎、田中 紘介、高柳 涼一

急性肝炎は、一般に自然治癒する疾患であるが、約0.5%は劇症化するとされている。いったん劇症化すると予後は極めて不良であり、救命するためには早期診断が重要である。しかしながら、劇症肝炎のメカニズムは依然として未解明であり、発症早期に劇症化を予測することは不可能であるとされてきた。

これまでに我々は、劇症肝炎の発生様式を、肝微小循環障害型・直接肝細胞障害型・混合型に類型化することを提唱してきた。この概念に沿って過去のデータを整理すると、血清ALT・LDH・フェリチン・血小板数・プロトロンビン時間の推移を、ごく短期間観察することによって、劇症化の可能性を予測することが可能であると考えられた。現在、これらの因子を用いた診断アルゴリズムを活用して、発症初期に高度医療を要する患者を弁別している。この診断アルゴリズムを地域医療に浸透させることによって、さらに劇症肝炎の予後改善が可能になると思われる。

## 小児環軸椎回旋位固定の治療アルゴリズム

久留米大学整形外科 ○山田 圭、佐藤 公昭、密川 守、脇岡 徹、吉田 龍弘、永田 見生  
聖マリア病院整形外科 田中 順子、吉田 健治

- 【目的】** 小児の環軸椎回旋位固定（AARF）の保存的治療の予後を調査し、手術に至るまでのアルゴリズム作成を試みた。
- 【対象と方法】** 対象は上記医療施設で治療した74例（男39例、女35例）で、年齢は平均5.5歳（1歳～12歳）であった。これらの予後を調査し、予後不良因子を検討した。
- 【結果】** 初期治療として37例に頸椎カラー固定での治療を施行し16例は頸椎カラー固定では改善せず、入院での持続Glisson牽引を施行した。牽引を施行した47例中2例で疼痛・可動域制限が残存した。
- 【考察】** AARFは初期治療が発症後数日以内に行われれば頸椎カラー固定でも比較的予後は良い。しかしFieldingの2型、3型で5日以上経過した例では入院での1～2週間のGlisson牽引が望ましいようである。しかし牽引が無効な例では、CTにおいて可動域制限とC1-C2関節面の骨性変化の評価を行い、手術的治療を検討すべきである。



## 経皮内視鏡的胃ろう造設時の胃壁腹壁固定とイントロデューサー法のための新しい器具の開発

医療法人永眞会永田外科内科医院 ○永田 真人、何 文裕  
青葉台病院 永田 貴久、五島 寛  
飯塚市立病院 永田 淳 三井記念病院 永田 旭

- 【目的】 経皮内視鏡的胃ろう造設術（以下 PEG）の適応症例は高齢化社会を迎え年々増加している。筆者らは従来の市販の PEG 造設器具にも増して、より安全で簡便な手技による安価な器具の開発をめざして、新しい胃壁固定具とイントロデューサー法によるカテーテル挿入器具を開発してきた。器具の使用法を症例を提示して報告する。
- 【方法】 開発した新しい胃壁固定具は、針付ナイロン縫合糸（3-0）を改良したもので、金属ロッドの両端に糸が接続されており、ロッド中央の穴より 2 本の糸が通された T ファスナー型のアンカースーチャーである。又、イントロデューサー法で使うカイドワイヤー・ダイレーター付アウターチューブは市販のあらゆるサイズの PEG カテーテル（バルーン型・バンパー型、ボタン型・チューブ型いずれでも）の挿入を可能とするものである。筆者らの施設では細径内視鏡を経鼻的に挿入し胃内腔を必要最小限の送気にて拡張後、内視鏡観察下に無麻酔で胃壁・腹壁の 3 点固定を行い、カテーテル挿入は局麻下に経腹壁的にイントロデューサー法（ダイレクト法を含む）で挿入する。
- 【成績】 これまで（2007 年 4 月～2009 年 9 月まで）に当施設と国内の他の 16 施設で計 146 例に開発した胃壁固定具を使用して造設したが、器具、手技に起因した術後早期合併症は認めなかった。胃壁固定に要する時間は 1 分以内であり、造設に要した時間は 5 分前後であった。

## 肝細胞癌に対する Laparoscopic Radiofrequency ablation

久留米大学外科

○北里 雄平、安永 昌史、後藤 祐一、佐藤 寿洋、赤須 玄、塩田 浩二、  
酒井 久宗、緒方 俊郎、奥田 康司、木下 壽文、白水 和雄、青柳 成明

今回我々は肝細胞癌（HCC）に対する腹腔鏡下でのラジオ波焼灼術（L-RFA）症例を検討し、同治療法の選択・適応を考察した。

2008 年 1 月から 2009 年 9 月までに L-RFA を施行した 17 例の HCC 症例を対象とした。手術手技は全身麻酔下に臍下部よりカメラポート（12mm）を挿入し、目標の腫瘍結節と臍下ポート部を軸に左右対称に 5 mm ポートを両肋弓下に 1 本ずつ挿入して術野を確保し Cool tip 針（25cm）を用い RFA を施行した。

腹腔鏡下での RFA は、肉眼および超音波検査で同定可能な結節であれば、主要脈管との位置関係を考慮することにより、経皮アプローチでは穿刺困難な部位に対しても ablation 可能であり、RFA の適応を広げ得ると考えられる。

## 臍部のみから行う腹腔鏡下胆嚢摘出術 (Single Port Surgery)

佐田病院外科 ○波多江龍信、山本 純也、平野 達也、加藤 秀典、佐田 正之

腹腔鏡下胆嚢摘出術は臍部・心窩部・上下右季肋部からの4 Portで行う手術が標準術式として確立しているが、最近では更なる低侵襲を目指し臍部の創のみから全ての手術操作を行うSingle Port Surgeryが開発された。しかし、日本導入されてからの日が浅く、また特殊な手技・手術器械を必要とすることもあり、いまだ定型化はされておらず報告例も少ない。

当院では2009年5月からSingle Port Surgeryによる胆嚢摘出を導入し、10月までに70例以上を経験した。

手術時の皮膚切開は臍内から尾側に向かう15mmのみとし、そこから操作用トロッカーを3本挿入する。手術手順は従来の腹腔鏡下胆嚢摘出術に準じ、平均手術時間は53分であった。

術創が臍部の一箇所であることから、術後疼痛が少なく整容性にも優れており、満足度の高い手術であると思われる。

当院での手術手技を紹介し、Single Port Surgeryについての検討を行う。

## 臍部の単一創からの腹腔鏡下胆嚢摘出術の経験とより安全な導入への工夫

産業医科大学第1外科 ○柴尾 和徳、日暮愛一郎、山口 幸二

腹腔鏡下胆嚢摘出術 (LC) は標準手術として行われているが、最近、臍部の創のみでアプローチする Single incision Endoscopic Surgery (SIES: 単創式内視鏡外科手術) が行われるようになってきている。整容性に優れた SIES は急速に普及しつつあるが、鉗子操作や視野に制限が加わるため、従来の4創式による LC に比べ難易度が高く、より安全に SIES を導入することが重要である。当科では、アニマルトレーニングの後、従来の4創式胆嚢摘出術から3創式、2創式と段階的に切開創の数を減らすことで、単創式独特の鉗子操作や視野に徐々に順応した後に SIES を臨床導入した。また、SIES では術中胆道造影は困難なため、省略する施設もあるが、当科ではクーマー鉗子を導入し、迅速かつ安全に術中胆道造影を施行し、より確実かつ安全な手術を目指している。当科の SIES 導入時の工夫と手技を紹介する。

## 福岡大学肺移植プログラムの成績

福岡大学肺移植プログラム ○白石 武史、柳沢 純、樋口 隆男、平塚 昌文、岩崎 昭憲

福岡大学では2005年より「臓器移植法」に基づいた脳死及び生体肺移植プログラムが開始された。現在までに九州一円より約70名の重症呼吸不全患者を受付け、25名に脳死肺移植登録をおこなった。臓器提供の機会を享受できた3名に「脳死肺移植」を実施し、待機中の病態悪化で脳死臓器提供を待てなくなった2名の患者に「生体肺移植」を実施した。5件の移植患者は全例順調に手術から回復し、良好なQOLを享受しそれぞれの日常生活に復帰した。遠隔期死亡した1名を除き4名(80%)が社会復帰している。一方、提供臓器不足の状況の中で待機中死亡率(移植を受けられないで死亡する確率)は40%を超え、さらに悪化しつつある。我が国の「移植医療」は開始10年来の提供臓器不足の中にあり、普及に向けた関係者の懸命な努力が続けられている。我々「臓器移植実施施設」はその中であって地域の一般医科に臓器移植の情報啓蒙を図り、一人でも多くを臓器移植で救うことが使命であると考え活動している。福岡大学肺移植プログラムの実際を紹介する。

## セッションD (病態生理と治療応用)

座長 福岡県医師会理事 上野 道雄

### 自己免疫性膵炎患者における免疫グロブリンサブクラス低値の臨床的意義

産業医科大学第三内科 ○田口 雅史、木原 康之、原田 大

- 【背景】 自己免疫性膵炎 (AIP) は自己免疫機序がその病因と考えられているが、未だ不明な点が多い。今回我々は、AIP及び他の肝膵疾患患者の免疫グロブリン値を検討した。
- 【方法】 AIP患者の血清IgG、IgG4、IgM及びIgAを測定し、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、慢性膵炎、膵癌患者と比較した。
- 【結果】 AIP患者ではIgM及びIgA値が低く、IgM値はIgG及びIgG4値と有意な負の相関を認めた。更にIgG/IgM比及びIgG/IgA比は他の疾患に比し有意に高かった。AIP診断のためのIgG/IgMの感度は0.80、特異度は0.70で、IgG/IgAの感度は0.95、特異度が0.73であり、IgG4と同等であった。
- 【結論】 様々な免疫不全症に自己免疫疾患が合併することより、IgMとIgA低値がAIPの病態に関与している可能性が示唆された。さらにこれらの測定は本疾患の診断に有用と考えられた。

### 関節リウマチにおけるTNF阻害薬による寛解～ バイオフィリー寛解から薬剤フリー寛解

産業医科大学医学部第一内科学

○名和田雅夫、齋藤 和義、山岡 邦弘、中野 和久、辻村 静代、平田信太郎、岩田 慈、花見健太郎、福與 俊介、染谷 一貴、勝山 隆行、平川 恵理、田中 良哉

関節リウマチ (RA) は、TNFを標的とした生物学的製剤が導入され、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解が可能となってきた。さらに、生物学的製剤 (バイオ) フリー寛解や薬剤フリー寛解も射程に入ってきた。メトトレキサート (MTX) 6 mg /週以上併用した上で効果不十分である活動性RA患者に抗TNF  $\alpha$  抗体インフリキシマブ (IFX) を投与し、計画的にバイオフィリー寛解を目指した。漸次併用薬を中止後、DAS28<2.6 (臨床的寛解) を6ヶ月維持した症例でIFX休薬を検討。381例中、1年後に約30%が臨床的寛解を、そのうち、48例がIFXを中止しバイオフィリー寛解となった。5例はMTXも中止して薬剤フリー寛解となった。IFXを休薬し得た症例群では、対象群に比し、①罹病期間短期、②RF低値、③ステロイド低用量またはステロイド使用率低値の特徴を有した。さらに、休薬1年以上に亘って、関節破壊進行抑制を証明し得た。

## 新たな肥満・糖尿病治療標的としてのKRAP遺伝子

福岡大学医学部細胞生物学・先端分子医学研究センター ○藤本 崇宏、白澤 専二

我々は遺伝子機能の理解に基づく癌・生活習慣病の創薬標的の同定を中心とした基盤的研究を展開させている。その過程で癌細胞において変異KRASによって発現誘導される機能未知の新規遺伝子としてKRAPを同定し、KRAP欠損マウスを樹立・解析した。KRAP欠損マウスは、離乳期以降に低体重・痩せの表現型を呈し、高脂肪食下におけるインスリン抵抗性獲得や脂肪肝形成に耐性を示し、エネルギー消費亢進、褐色脂肪組織（BAT）での糖取込み亢進、肝臓/BATでのトリグリセリド合成酵素/コレステロール合成酵素群の発現低下が認められた。興味深いことにBATでの甲状腺機能亢進を示唆するType2-deiodinase発現上昇も観察された。これらの結果から、KRAP機能またはKRAP関連経路の改変は肥満・糖尿病に対する先駆的な治療戦略に繋がる可能性が示唆された。

## Bcl-2関連蛋白の抑制は成人T細胞白血病／リンパ腫の治療に有望である

福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科 ○石塚 賢治、勝屋 弘雄、工並 直子、田村 和夫  
琉球大学大学院 感染分子生物学講座・病原生物学分野

石川 千恵、澤田 茂樹、丹治 弘江、森 直樹

福岡大学医学部 生化学講座 四元 房典、宮本 新吾

福岡大学医学部 病理学講座 竹下 盛重

成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）の予後は未だ極めて不良である。我々はATLL細胞が高率に発現する抗アポトーシス蛋白を抑制する戦略がATLLの治療に応用できる可能性を、Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w蛋白を抑制する小分子化合物ABT-737（Abbott Laboratories）を使用して明らかにした。ABT-737は試験管内でATLL細胞株の増殖を著明に抑制し、患者新鮮ATLL細胞とATLL細胞株にアポトーシスを誘導した。また、従来からATLL治療に使用される化学療法剤（ドキシソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド）の効果をそれぞれ相乗的に増強した。さらにABT-737はATLLのSCIDマウスモデルにおいて著明なアポトーシスを誘導し、抗腫瘍効果を発揮した。これらのことから抗アポトーシス蛋白を標的とする戦略は将来のATLL治療の候補として非常に有望であると考えられる。

## 小型肺腺癌における予後因子としての微小乳頭状構造 (micropapillary pattern) : 臨床病理学的解析と浸潤形態

福岡大学病院病理部・医学部病理学講座 ○濱崎 慎、鍋島 一樹  
福岡大学医学部呼吸器・乳腺・小児外科学講座 川上 豪仁、岩崎 昭憲

近年、乳がんをはじめとする種々のがんにおいて、線維血管性芯を欠いた微小乳頭状構造 (MPP) の存在は、高率なリンパ節転移と不良な予後と関連する組織学的指標として注目されている。しかし、微小乳頭状構造からリンパ節転移に至るメカニズムはいまだ明らかとなっていない。我々は、直径2 cm以下の肺腺癌122例、pT1肺腺癌146例を用いてMPPについての臨床病理学的解析を行い、MPP陽性群では統計学的有意に5年生存率が低く、MPPの存在はリンパ節転移の無い1A期肺癌において独立した予後因子となることを明らかにした。MPPの存在は、より正確な予後と関連する野口分類の亜分類化を可能とした。さらに、MPP陽性群では間質浸潤部において、癌細胞の小集簇での浸潤形態を高率に認め、これがリンパ管侵襲性と関連していた。MPP-小集簇浸潤small cluster invasion-リンパ節転移という一連の流れが示唆された。

## 自己免疫性膵炎の臨床像と問題点

九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
○内田 匡彦、伊藤 鉄英、五十嵐久人、新名 雄介、藤森 尚、  
中村 太一、安田 幹彦、大野 隆真、高柳 涼一

自己免疫性膵炎とは本邦から発信された疾患概念であり、高IgG血症、高IgG4血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎である。局所に膵腫大を来たす例では膵癌・胆管癌との鑑別が重要であり、また硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜繊維症など様々な膵外病変を合併するため、本疾患はIgG4関連硬化性疾患としての概念も提案されている。本年「自己免疫性膵炎診療ガイドライン」が作成され、今後益々の症例蓄積・病態解明が期待される。本学会では、我々が今までに経験した約50例の自己免疫性膵炎症例を詳細に解析した結果、1) 診断基準の問題点 2) 膵外病変の頻度及び血中IgG4値との関連 3) 膵内外分泌機能 4) ステロイド治療の効果及び再燃形式 5) 悪性疾患の同時・異時性発生 6) 長期予後 (膵石合併) について様々な知見が得られたため、今後の課題とともに報告する。

# シンポジウム

テーマ

「地域医療に役立つ最新の医療」



## 「マイクロサージャリーを応用した先端的乳房再建術」



福岡大学医学部形成外科学教授  
大慈弥 裕之

こんにちは。ただいまご紹介いただきました福岡大学形成外科の大慈弥と申します。永田先生、ありがとうございます。きょうはこのような機会を与えていただきまして、ありがとうございます。きょうの私のテーマは、乳房再建のお話をさせていただこうと思います。

皆様ご存じのように、女性の中での癌として乳癌の罹患率、それから死亡率も最近増えています。まだ西欧には及びませんが、成人女性の20人に1人、西欧では8人に1人が罹患すると言われております。

手術の方は、以前はハルステッドという手術がなされていたのですが、現在では乳房温存というのが主流になってきました。7～8割が乳房温存で行われる施設もあります。その乳房温存は、乳房の形を維持しようという目的もあるわけですが、温存手術をしても中にはこのような変形を残す方もおられます。

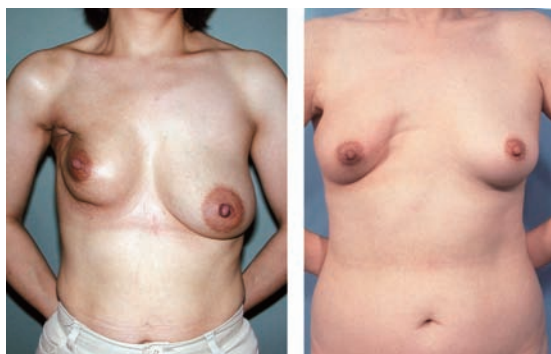


図1. 乳房温存術後の変形

乳房切除 (mastectomy) を受けると、このように乳房は欠損します。中には両側乳房がなくなる方もおられます。

そのような乳癌術後の変形に対して我々は乳房再建術というのを行っております。代表的な乳房の再建手術には3つの方法があります。1つは人工乳房と言われる乳房インプラント (シ

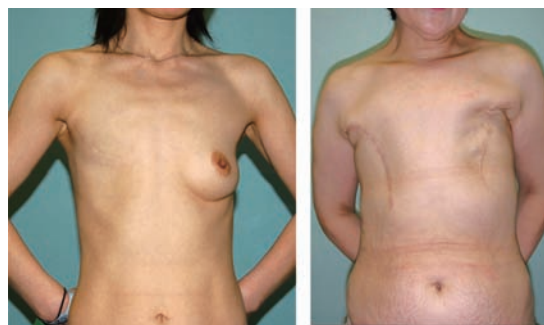


図2. 乳房全摘術後の変形

リコン製のインプラント) を挿入する方法です。もう1つは広背筋皮弁 (背中の筋肉と皮膚)、それから、お腹、下腹の脂肪を持ってくる方法。これを我々は腹直筋皮弁と呼んでいます。このような方法があります。



図3. シリコンインプラント  
(左はスムースタイプ、右はテクスチャードタイプ)

これはシリコンインプラントです。いろいろなタイプがあるのですが、表面の加工のぐあいにより、スムーズな表面のものをスムースタイプ。それから、最近では表面がこういうざらざらしたものもあります。これをテクスチャードタイプと言います。これらは主に豊胸術、いわゆる美容整形で行う手術を応用したものです。

私たちの大学でもこのシリコンインプラントを使った再建を行うこともあります。この方は、右のskin-sparing mastectomyという方法で乳腺切除が行われました。その後の乳房再建を希望しました。この患者さんの場合、反対側も大きくしたいというご希望もありましたので、両側にテクスチャード型インプラントを入れました。写真は手術後5年近くたった状態です。ほぼ対称的な形ができています。

これは正常に近いほうですが、横向きの写真を見ますと、少し形が違うというのがおわかりになると思います。

このシリコンインプラントによる乳房再建術というのは、短期的には負担が少ない。つまり



侵襲が少ない手術といえます。手術時間も2時間ぐらいで済みますし、体のほかの部位に傷をつけなくて済むという利点があります。このことがよくうたわれております。しかし、乳房インプラントは健康保険がきかない方法です。ひょっとしたら、この春ぐらいからきくようになるかもしれないという段階にきていますが、今のところはきかない状況です。また、こういうものは5年、10年、20年と入れるわけですが、長期的に問題が起きる可能性をはらんでいます。1つはカプセル拘縮というものです。それから、年をとってくると乳房の形も変わりますが、インプラントを入れた乳房は下垂しないため、左右差が顕著になってくることもあります。

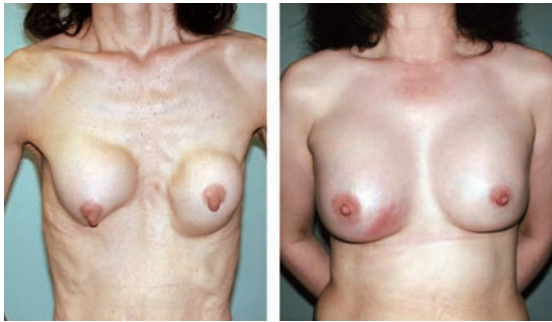


図4. カプセル拘縮

これは有名なカプセル拘縮です。もう40年ぐらいインプラントを入れた患者さんです。右は10年ぐらいですが、インプラントが破れています。これが特徴的なカプセル拘縮の状態です。いずれにしろ、シリコンは異物ですから、当然、体には異物反応が起きてきます。インプラント周囲の線維化が生じます。それがカプセルをつくって硬く厚くなってきます。そうすると、次第に球形になってきます。これに伴い乳房自体も球形になります。患者さんは、変形だけでなく、違和感や疼痛を訴えている方もいます。

これは、カプセル拘縮に対するKaplan-Meierの分析です。インプラント挿入後、1年、2年、3年と長期見てゆき、カプセル拘縮がどれだけの頻度で発生するかを調べたグラフです。青がテクスチャードタイプ、こちらのほうが拘縮は少ないと言われて、今FDAで認可されているものです。これは以前使われたスムーズタイプ。最初はスムーズのほうが成績良好ですが、6年、

7年、10年ぐらいたちますと、最終的には4割ぐらいが比較的高度な拘縮を来すようになります。

もう1つ、患者さんから質問が多いのが、入れた乳房が年をとってくるとどうなるのかということです。この方は先天異常で、こちらにシリコンのインプラントを入れた患者さんです。健側の乳房を注目すると、若いころはしっかり張った立派な胸ですが、10年もたたない間にこういうふうには縮小し、下垂してきます。しかし、こっちのインプラントを入れたほうは相変わらず大きいままになりますので、乳房の左右差が目立つようになります。年をとってもプレストインプラントは出っ張ったままで奇異な感じを与えることもあります。

もう1つの方法は、自家組織による乳房再建です。これは先ほど申しました背中とお腹とありますけれども、多くはお腹から持ってくる方法がよく使われます。下腹部からの組織移植です。中年になってきますと下腹部はたるんできますから、そこから脂肪が取れて乳房が再建できるため、一石二鳥の効果があります。これを腹直筋皮弁と言いますが、2つ方法があります。1つは有茎腹直筋皮弁という方法です。茎がついたという言い方ですが、血管茎をつけたまま移植する方法です。もう1つは遊離皮弁で、血管茎を切り離して持ってくる方法です。20~30年前から有茎腹直筋皮弁による乳房再建術が行われていました。腹直筋を栄養している血管には、上腹壁動脈と深下腹壁動脈があるのですが、有茎の場合はこの上のほうの血管を使って皮弁をぐるっと回し、皮弁を胸部に移動します。これは手技が比較的容易な方法です。欠点は、腹直筋を1本犠牲にしなければならない点です。腹直筋が犠牲になると、腹筋の力が落ちてきて、手をつかないとベッドから起き上がれなくなります。また、下腹部にヘルニアを生じる危険性が高くなります。長期的に腰痛の原因になるとも言われています。腹直筋の犠牲は決して無視はできません。

もう1つの問題は、有茎腹直筋皮弁の栄養血管である上腹壁動脈というのは深下腹壁動脈に

比べて小さいために、皮弁の血流が不足する場合があります。皮弁の血流領域はzone 1、2、3、4に分けることができます。この中で、特にzone 4や2の領域の血流が不足しやすい。この症例では、手術後にZone 2の部分が循環障害になりました。皮弁の部分壊死を来し、本来の目的である自然な乳房の形を再建することが困難になります。また、脂肪が硬化して腫瘍の再発と区別がつかなくなります。

この患者さんは十分なボリュームを持ってこられなかったため、修正手術を行ってもこの程度の乳房再建しかできませんでした。皮弁の血流が維持できなければ、理想的な乳房再建はできません。

有茎腹直筋皮弁で使用した血管は、内胸動脈の最終枝である上腹壁動脈ですが、外腸骨動脈の枝である深下腹壁動脈を使う方法もあります。このCTでごらんになってわかるように、2倍ぐらい血管が太いのです。したがって血流もいいということになります。ただし、この場合、一たん血管を切って皮弁を上を持ち上げた後に、血管をつなぐ必要があります。これを遊離皮弁といいます。血管を切って遊離した状態です。これをfree TRAM flapという言い方で呼びます。Transverse Rectus Abdominis flapという横軸型の皮弁という意味です。筋肉を取る範囲がせいぜい幅3センチぐらいで済みますから、筋の犠牲が余りなくて患者さんの回復が早い、機能的な障害が少ないという利点があります。もう1つの利点は、血管が太くて血流が非常に良いことです。皮弁の血流が豊富だと脂肪が壊死する範囲が少なくて済み、4分の3ぐらいは十分使えます。そうすると、また脂肪硬化をきたす頻度も少なくなります。材料がたくさんあるといい形ができますので、整容性にもすぐれた再建ができます。

遊離皮弁には技術的な問題があります。細い1mm、2mmの動脈と静脈を正確に縫わなければならないので、マイクロサージャリーのテクニックが必要になります。血管の吻合がうまく行かないと血栓を形成して皮弁が壊死に陥ります。マイクロサージャリーの経験が豊富な施設

では、97%程度の成功率ですが、それでも100人中3人ぐらいは壊死になることがあります。それ以外はきれいにつけてくれます。

実際の遊離TRAM flapによる乳房再建をご説明したいと思います。患者さんは、前日に入院していただきますが、前日に患者さんを立たせた状態で胸の形を計測します。左右差、乳房と乳頭の位置、下垂の程度、下腹部の皮膚、脂肪の量を測ります。

撮影した写真をパソコンに取り込み、下腹部の採取部位、栄養血管の位置、皮島の位置をシミュレーションします。

最近MDCTが発達し、皮膚を栄養する0.7mm程度の細かい穿通枝を確認することも可能になりました。これもその患者さんのMDCTですが、臍の周囲に良好な穿通枝を認めます。これは筋肉内の血管ですが、このあたりにいい血管が存在します。したがって、これを残そうということで手術の予測ができます。

手術では、まず胸部を切開し、大胸筋の内側を剥離して、栄養血管である内胸動脈を露出します。次に皮弁を挿入するためのポケットを作成します。テンプレートをを用いて乳房再建に必要なボリュームと皮膚の位置を計測し、それに合う皮弁を下腹部にデザインします。

内胸動脈を確認しているところです。

いい血管もあって、脂肪も充分ということになったら、皮弁を挙上します。脂肪をたっぷりつけて挙上します。

その際、筋肉をできるだけ犠牲にしたくないので、腹直筋を支配している肋間神経は温存し、血管だけを剥離します。

これは取り出した下腹部の脂肪です。臍の部分はくり抜きます。栄養血管である深下腹壁動脈は10cmぐらい付けて皮弁を挙上します。

皮弁を胸に持ってきて、先ほどの内胸動静脈と顕微鏡下に血管吻合します。手術後、血行が安定するまで4～5日かかるので、その間はカラドプラーや肉眼所見から血流を確認して、万が一血流の問題があった場合にはすぐ対応します。

1回目の手術後に、もう一度手術が必要にな

ります。これは仕上げの手術ですが、大体、傷が安定する半年後に行います。初回手術と同様に、前日に患者さんを立たせた状態で、乳房マウントの位置が正確に対称になっているか。それからボリュームが多過ぎるところはないか、あるいは足りないところはないか、傷が目立つところがないか、などを評価した上で、ランドマークに印を付けます。乳頭乳輪の位置も決めます。

手術は仰臥位で行いますが、術中に何回も起こして坐位をとらせ、乳房の正確な位置を観察します。最後に乳頭乳輪をつくって手術を完了します。

ボリュームが多い部分は脂肪吸引をします。これは乳頭乳輪を形成したところです。

以上の方法で遊離皮弁 (free TRAM flap) による乳房再建を行います。これは先ほどの患者さんですが、手術前、それから手術後の状態です。同じぐらいの乳房ボリュームができました。大腿基部から皮膚移植をすることによって乳輪をつくります。乳頭は、この皮膚を入れかえてつくります。将来、医療用の入れ墨で色を合わせることもできます。これが皮膚を取ったところです。横から見ても、ボリュームのいい形ができています。

これは別の患者さんで、大胸筋も取っているハルステッド手術を行った患者さんですが、十分なボリュームの乳房が再建できます。

この方は生食バッグで乳房再建された患者さんですが、それが破れてしまったということで、自家組織での再建をした患者さんです。

これは20年ほど前にハルステッド手術をした患者さんです。かなりお腹の脂肪も多いのですが、欠損が大きいということで、全部組織を使って乳房を再建しました。

この方は両側乳房再建の患者さんで、皮弁を真ん中で割って両方につけた患者さんです。

自家組織の手術というのは非常に大がかりな手術ではありますが、ただ、1回きれいに治るとメンテナンスフリーと言われていています。この方はもう再建して10年ぐらいたつ患者さんですが、毎年来ていただいていますけれども、4～

5年前に1回ぐっとやせたことがあります。そうすると、お腹から持ってきた脂肪もやせて小さくなります。これは去年の写真ですが、最近太るとまた胸も大きくなる。年をとると垂れてくるといふ自然な経過をたどってくれます。

自家組織による乳房再建のポイントは、皮弁の血流維持および皮弁採取部位の機能温存を両立させることです。これにより、長期的に、しかも安全で自然な乳房が再建できます。今は遊離皮弁を使うのが世界的にも主流になりつつあります。ただ、それもさらに進歩してきています。筋肉ももっともっと温存しようとしています。現在では、筋肉を全部外して穿通枝皮弁というところまでたどり着くようになってきています。

これは造影の所見ですが、皮弁を血管造影しますと、この範囲は十分栄養ができます。

これは一番先端的な方法ですが、筋肉を全部外して血管だけを持ってくる穿通枝皮弁です。皮膚に行っている穿通枝、へその近くの穿通枝、足りないところはこうやって吻合して血流を保つという方法で行います。筋肉を手術中にずっと分離しながら、神経を残しながらいきますから随分手間のかかる手術になります。

もっと理想を言うと、筋肉を全く使わずに、皮膚に行っている血管、これは浅下腹壁動脈と言うのですが、それだけを使えばもっと腹壁の機能を温存することもできます。これでもこの範囲ぐらいは血流を十分保つことはできます。

これは最後のスライドです。乳房再建の今後の見通しとしては、乳房再建は再建外科手術として、社会に定着してくるものと思います。大学病院でもインプラントから遊離皮弁まで再建として行っていきたいと考えます。数年以内にはインプラントによる方法も保険診療として認められますから、大学病院や公的な病院でも胸を張ってできるようになると思います。また、自家組織移植のトレンドは遊離皮弁であり、筋肉温存や穿通枝皮弁という方向に必ず向かっていきます。また、この乳房再建というのは、非常に多様な手術方法に対応しないといけないし、高度で洗練された技術が要求されますので施設

が集約化されてくると思います。再建を行う形成外科医の育成システムももっと求められてくるものと考えております。

以上です。ご清聴、どうもありがとうございました。

# 「がんペプチドワクチン療法の開発と創薬化」



久留米大学先端癌治療研究センター  
教授  
野口 正典

皆さん、こんにちは。久留米大学先端癌治療研究センターの野口でございます。本日は、このような発表の機会を与えていただきまして、まことにありがとうございます。

久留米大学では以前から「がんペプチドワクチン療法の開発と創薬化」、これはこれまで文科省の都市エリア事業、それから久留米大学の21世紀COEプログラム等を通しまして開発を続けております。特に21世紀COEプログラムでは、最終評価としまして早急な実用化が求められております。そういう中で我々はこの開発を進めてまいりまして、その開発に至る経過と今後の展望について、きょうお話しさせていただきたいと思っております。

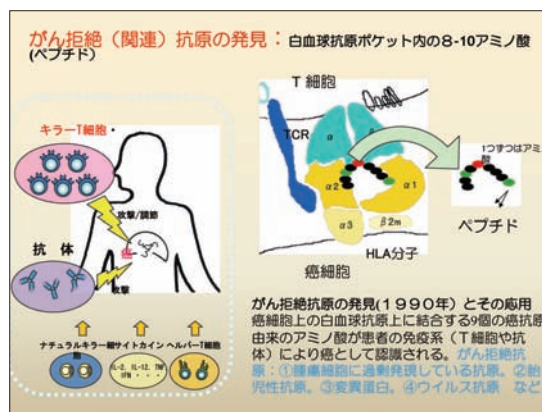
**免疫学の歴史**

- 1796, Jenner: 種痘
- 1800, Pasteur: コレラワクチン
- 1884, Metchnikoff: マクロファージ
- 1890, Behring&北里: 中和抗体
- 1990, Landsteiner: 血液型
- 1901, Bordet: 補体
- 1944, Medawar: 移植免疫
- 1944, Snell: 主要組織適合抗原
- 1945, Landsteiner: 細胞性免疫
- 1954, 長野他: インターフェロン
- 1959, Edelman&Porter: 抗体構造
- 1975, Kohler&Milstein: 単クローン抗体
- 1984, 利根川: T細胞レセプター
- 1990, Boon: **がん拒絶抗原**

ペプチドワクチン開発の基礎になった。

免疫学の歴史といえますのは1796年のJennerの種痘に始まるわけですが、当初はこういうふうには感染症に対する免疫治療ということで発展してまいりました。それから幾つかの大きなマイルストーンがございまして、こういう補体あるいはインターフェロン、それからT細胞レセプターの発見、そしてがんペプチドワクチン療法にとって最も特異的なのは、1990年にBoonのがん拒絶抗原の発見があります。これからがんペプチドワクチン療法、がん

に対する免疫療法が急速な研究の発展を続けています。



がん拒絶抗原の発見、自分の体にできたがんにこういう拒絶抗原があるかどうかというのがありましたけれども、これが1992年に証明されて、それから特異的免疫療法が現在急速に発展しているところでございます。これは、こういうペプチド、8~10個ぐらいのアミノ酸をT細胞が認識してがんをやっつけるというメカニズムでございます。

## 癌ペプチドワクチン候補は1000個以上

- 多数の癌ワクチン候補があり、どの分子が臨床的に有効かについては、ヒトでの臨床研究以外に検証方法がない。
- がん拒絶(関連)抗原は200種類以上
- ペプチドワクチン候補は1,000以上あり
- HLA型は100種以上あるが3種類に大別(HLA-A2,-A24,A3ファミリー)される。
- キラーT細胞の数は、10<sup>10</sup>種類以上
- がん特異的キラーT細胞、10<sup>4</sup>種類以上

どのペプチドであっても同等の作用【癌を特異的に殺傷するキラーT細胞を増殖】有り

このがんペプチドワクチンの候補は1,000以上あることと、HLAタイプも100種類以上ある。大きくは3種類に大別されている。これは動物で検証するわけにはいかない。人間の免疫機構ということで、これは臨床研究でやっていくしか検証する方法はございません。

世界のがんペプチドワクチンの現状でございますけれども、世界じゅうで多くの免疫療法、ペプチドワクチン療法、それからワクチン療法の開発競争が行われておりますけれども、現時点で薬として、日本、それからFDAで認可されたワクチン療法というのはありません。ただ

## 癌ペプチドワクチン開発の現状

通常のペプチドワクチン単独投与もしくは併用療法での臨床研究成果のまとめ:1000例以上にて奏効率2.7%(Nature Immunology, 2004)。我々も34例にて奏効率0%であった。

しかしテーラーメイド型のペプチドワクチン単独投与もしくは併用療法での優れた臨床効果が認められた(2002年から)。

ベンチャー設立し(2003年)標準治療抵抗性の進行癌を対象として治験を開始した(2005年)。

国外企業での開発は全て非テーラーメイド型ワクチンで術後の再発防止を主目的としている。第3相(比較)試験にて有効性が得られず開発断念。

し、ロシアとかでは一部、腎臓がんに対するヒートショックプロテインというのが承認されていますけれども、今現在非常に多くの開発競争がなされている中で、もう1つのブレークスルーが求められているところが現状でございます。

**久留米大学の優位性・有効性**

■最大の優位性は、  
 ・200種以上存在するがんペプチド種を同定し、様々ながん種に共通的に有効となる約40種類を特定  
 ・患者毎の免疫応答性(免疫細胞の活性化効果)の検査技術を独自に開発  
 ・500症例以上の臨床試験を実施し、安全性と有効性を確認

■免疫応答性検査技術は久留米大学のオリジナルで、国内外で特許化

世界発のテーラーメイド型がんペプチドワクチン療法の実現を目指す

国の特許開発特区(スーパー特区)に採択

テーラーメイド型がんペプチドワクチンの開発

がん細胞の遺伝子解析からがんペプチドを同定  
 →ペプチドの選別  
 →免疫細胞の活性化  
 →がん細胞の攻撃

ワクチン候補  
 がん細胞表面にのみ存在するペプチドを  
 目標に、正常細胞ではなく、がん細胞のみを攻撃する。

ワクチン候補  
 がん細胞表面にのみ存在するペプチドを  
 目標に、正常細胞ではなく、がん細胞のみを攻撃する。

久留米大学がこのペプチドワクチン療法を開発するに際し、その優位性・有効性がどういふところにあるかというのをご説明したスライドです。我々は200以上ペプチド種を同定しております、その中からいろいろなすべてのがんに対する共通的な有効なペプチドを40種類ほど特定しております。また、これらに関してはすべて特許あるいは特許申請中でございます。それから、もう1つの特徴として、免疫の評価の仕方、これは今CTL反応、それからIgG反応等いろいろなされておりますけれども、現在のところスタンダード化された免疫応答の評価の仕方はございません。そういう中で、我々のやっている免疫反応性の検査技術というのは一つ独特なものがございまして、将来が非常に有望だと考えております。それから、これまでに探索的臨床試験として500例以上の臨床試験を実施

しております。さらに、昨年4月からはがんワクチン外来ということで、自由診療で既に現在までに300例以上の方にペプチドワクチン療法、1,000回以上の投与を行っております。そういう臨床経験も豊富に持っている優位性と特徴がございます。

それから、当初、ペプチドワクチン療法というのは、従来の予防ワクチンと同様に、がんの中に発現するたんぱくの中の一部のペプチド、脳腫瘍の場合はSART-2だけを投与して反応を見ていたのですけれども、これはあくまでも一次免疫を誘導するような形になりまして、臨床効果が出るまでに非常に時間がかかる。それで、なかなか実際の臨床的に応用できる段階までにはいきませんでした。こういうところの原因を調べていろいろ検討した結果、もともと患

**ブレークスルーは無反応の解析から誕生**

1998 Regime (予防ワクチン)  
 通常のワクチン(決まったペプチドを全員に投与)では免疫反応も臨床効果も皆無

2000 Regime (治療ワクチン)  
 テーラーメイドワクチン(患者にあったペプチドを投与)では免疫反応も臨床効果もあり

CTL反応

ゆっくりで弱い(1次免疫)  
 Time 予想生命期間

早く強い免疫(2次免疫)  
 Time

なぜテーラーメイドワクチンが癌治療薬になるか: 早く強い免疫(2次免疫)を誘導するから

Brain tumor PL1 (PR) : SART2-93, SART3-109, Lck-488 MRP3-1293  
 Brain tumor PL2 (PR) : SART3-109, Lck-210, EGFR-800, PAP-113

者さんに、こういうペプチドに対していろいろな反応、メモリーT cellの中にいろいろながんに対する反応を持った、CTL反応を持っている方がいるというのがわかってきて、こういうのはあらかじめ調べて、そして候補ペプチドの中からこれらを選択して投与すると早期に二次免疫が誘導される。そういうのがわかってきて、2000年からはこういうふうにテーラーメイド型のワクチン投与方法に変更いたしました。それから臨床効果もあるような症例が出てきて、以後このテーラーメイド型ペプチドワクチン療法という形でやっております。

これは、先ほどご説明しましたように我々の技術シードですけれども、こういうふうな同定技術、それと特許も多く取得しております。我々のやっているテーラーメイドの選択技術は、現

### 保有する技術シード

1. ペプチドワクチン候補遺伝子、タンパク質及びペプチド同定技術 (特許取得・申請済み)
2. 個々人のがん患者に適切なペプチドワクチンを選択して投与する **テーラーメイド選択技術** (The Japan Journal) に日本発革新的技術として掲載 (右図)
3. テーラーメイドペプチドワクチン **臨床試験経験 (500症例以上)** 及び (株) グリーンペプチドでの第 I 相・継続投与試験で優れた臨床効果を確認した。  
世界で激しい開発競争が行われている。

がんワクチン: 世界でワクチン開発競争が激化しています。多種ワクチン・テーラーメイド選択は世界で大変革的技術が開発中

テーラーメイドワクチン

1種投与法 多種投与法

### Assay of IgG Reactive to Peptide by LUMINEX™

100 different color beads coupled with peptides

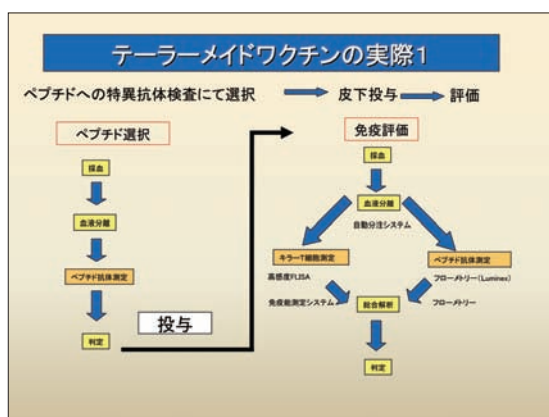
Flow cytometry

Two  $\mu\text{L}$  of serum sample were incubated with at maximal 100 different color beads to which each of the peptides was coupled followed by measurement of levels of binding activity of anti-peptide IgG by means of flow cytometry.

在、世界でこういうワクチン開発の競争が行われているのですが、その開発の流れの中には大きく2つの方向性がございます。1つは、単一ペプチドだけでやっていく、あるいは多数のペプチドを投与する流れ。それから、最初からある程度ある種のがんに関しては1つのパターンということで、共通ワクチンということで決め打ちしてやるやり方。それから、テーラーメイドで個々に応じてペプチドを選択していきやり方、この大きく2つの流れがあるのですが、久留米大学の方式だけがこの両方を満たしたやり方です。ここに書いてあるのは、現在、世界でこういう免疫療法を開発している会社の名前です。

していく、こういう流れになります。

その中で、CTL反応を調べるためには非常に人の手間がかかりますし、20検体ぐらい検査するのに大体2週間かかる。細胞培養したりしなくては行けませんので、非常に手間暇がかかって実用的ではない。いろいろ我々の臨床研究の中ではCTL反応はIgG反応と比較的相関していることがわかりまして、現在、我々 LUMINEX システムというのを開発しました。100検体ぐらいの抗ペプチド血清を1度に抗ペプチド抗体価を測れるようなシステムを開発し、特許をとっております。これにより、非常に少ないサンプルで、コストもかからず短時間に結果を出す。大体1日ぐらいで結果が出るようになっております。



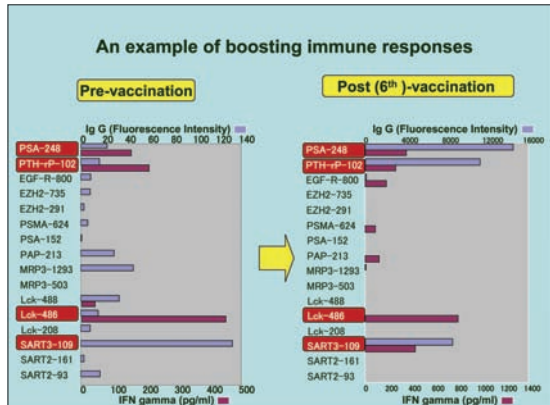
さらに、このワクチン療法、免疫療法というのは、従来から手術療法、それから抗がん剤療法、放射線療法に次ぐ第4の治療法として期待されております。その中の一番のメリットというのは、非常に副作用が少ない。これは実際我々がやっているところですが、皮下に投与するだけで、患者さんはすべて外来での治療になってまいります。

このテーラーメイドワクチンの実際ですが、これは患者さんから実際採血をしまして、血液分離して、まず抗ペプチド抗体の測定を行います。候補ペプチドの中から適格なペプチドを通常最大4種まで選択いたします。これを投与しまして、6回投与ごとにもう1度反応性を確認する。ペプチド抗体とキラーT細胞反応を両方検討しまして、その後また継続して投与

これがテーラーメイドで行います1つの例ですが、この患者さん、投与する前にこれだけの候補ペプチドの中で、IgG反応で、これがブルーのバーになっています。それから、CTL反応はインターフェロン- $\gamma$ を測定しながら見ている。赤のバーです。PSA-248、PTH-rP-102、それからLck-486というのは、赤のバーが非常に高いということで選択され、SART3-109は抗体反応が非常に強いというこ



Institution	n	Date	Title of abstract
Nagasaki Univ.	280	2001.10.10	悪性大腸癌に対する 5-Fluorouracil/イリジウム配合剤による補助療法
		2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
		2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
		2004.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
Kyoritsu Univ.	100	2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
		2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
Miyagi Univ.	100	2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
		2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
Yamaguchi Univ.	100	2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
		2001.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法



### Patients Enrollment: 2000.10- 2008.10

	n	Gender		Ave. Age	PS (ECOG)					Peptides bind for HLA				
		M	F		0	1	2	3	A2	A24	A3s	Mix		
<b>Total</b>	<b>500</b>	<b>353</b>	<b>141</b>	<b>61.8</b>	<b>295</b>	<b>118</b>	<b>31</b>	<b>18</b>	<b>139</b>	<b>332</b>	<b>6</b>	<b>23</b>		
Prostatic ca	174	174	—	67.9	144	25	0	4	48	109	4	13		
Colorectal ca	74	52	22	58.5	31	23	4	0	16	58	0	0		
Pancreatic ca	50	32	18	64.8	33	16	0	1	15	31	0	4		
Gastric ca	42	29	13	58.7	7	16	6	0	14	28	0	0		
Brain tumor	33	18	15	49.6	6	6	8	12	8	25	0	0		
Cervical ca	28	—	28	49.9	16	9	0	0	11	17	0	0		
NSCLC	22	11	11	60.5	14	5	3	0	4	18	0	0		
RCC	13	11	2	57.8	10	2	0	0	3	9	0	1		
Melanoma	12	7	5	57.3	7	2	2	0	4	8	0	0		
Breast ca	11	0	11	54.3	5	4	0	1	4	7	0	0		
TCC	10	9	1	66.6	6	3	1	0	4	6	0	0		
Others	31	16	15	63.6	16	7	7	0	8	16	2	5		

#	Date	Title of abstract
2800	2001.10.10	悪性大腸癌に対する 5-Fluorouracil/イリジウム配合剤による補助療法
2799	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2798	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2797	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2796	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2795	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2794	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2793	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2792	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2791	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2790	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2789	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2788	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2787	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2786	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2785	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2784	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2783	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2782	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2781	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2780	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法
2779	2002.10.10	悪性前立腺癌に対するテラーメイドワクチン療法



とで、この4種がこの患者さんの場合は選択されています。6回投与後に見てみますと、このスケールを見ていただいただけとわかるように、抗体反応、CTL反応も非常に増強しています。こういうところで免疫反応をモニターしながらペプチドワクチンの投与を行っています。

久留米大学はこれまでにいろいろな探索的臨床試験を行ってまいりました。これは全部その倫理委員会に通したリストですけれども、多数の臨床試験を各種のがんに対して行っています。

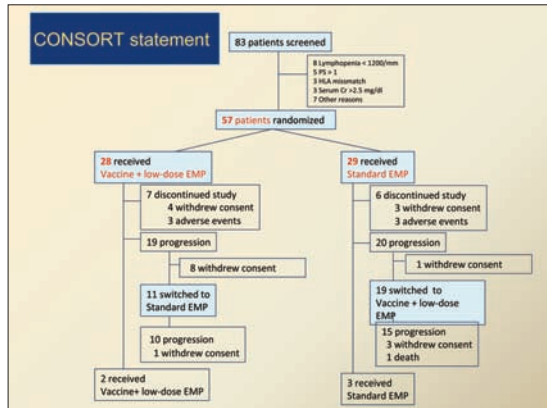
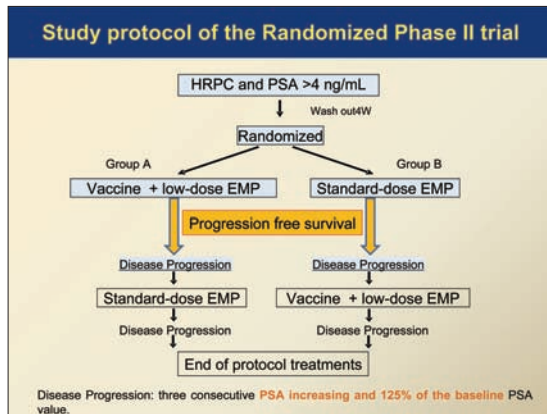
それから、これは全国の11大学で共同試験ということで行った、倫理委員会に通した内容で

ございます。こういうふうに多数の症例に対し、テラーメイド型で治療を開始しました2000年から2008年の終わりまで、その中で現在500例の方に対して探索的臨床試験を行っております。

そのまよめのスライドですけれども、前立腺がんに関しては174例、大腸がん74例、膀胱がん50例、これだけの方に対してワクチン治療を行ってまいりました。

その中で特にきょうご紹介するのは、再燃前立腺がんに対するテラーメイドワクチン療法ですけれども、ご存じのように、前立腺がんというのは現在非常に増加傾向にあり、死亡数も増えています。非常に増加傾向にある中で、進





### Baseline patients' characteristics

	Vaccine + low dose EMP	EMP alone
No. of patients	28	29
Age (year)		
median	70	69
range	60 - 80	52 - 80
EDCC performance status		
0	28	28
1	0	1
HLA typing		
A24 (+)	12	15
A2 (+)	8	8
A24 (+), A2 (+)	8	6
PSA (ng/mL)		
median	29.3	48.8
range	4 - 1086	5.1 - 906
Gleason score		
6	0	1
7	0	6
8	6	5
9	9	11
10	3	3
Site of metastasis		
no	2	4
Bone only	14	14
Bone and nodal / organ	9	9
Nodal / organ	3	2
Prior use of EMP		
yes	19	14
no	9	15

EMP, estramustine phosphate

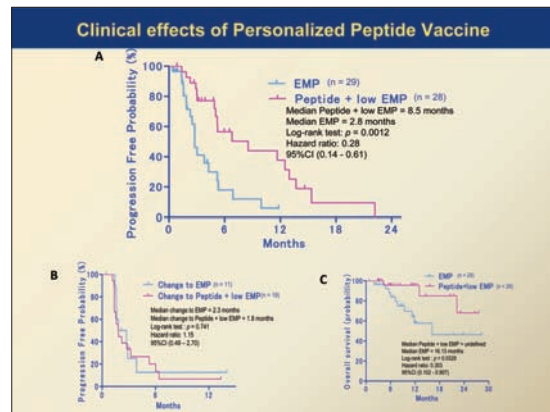
### Treatment related adverse events

Adverse events	Peptide + low dose EMP (n = 28)				Total (%)	Standard dose EMP (n = 29)				Total (%)
	G1	G2	G3	G4		G1	G2	G3	G4	
Local skin reaction	18	10			28 (100)					
Electrolyte disorders	8	8	4		20 (71)	11	3	2		16 (55)
low albuminemia	4	3			7 (25)	6	4			10 (34)
Liver dysfunction	4	2	1		7 (25)	4	2	2		8 (28)
Anemia	3	3	1		7 (25)	1	2	1		4 (14)
Lymphopenia	5	1			6 (21)	4	1			5 (17)
Nausea, vomiting or both	5				5 (18)	5	4	4		13 (45)
Fatigue	4	1			5 (18)	2	1	1		4 (14)
Bone pain	1	2			3 (11)	1	4			5 (17)
Urinary retention	1	2			3 (11)	1	1			2 (7)
Periferal edema	1	1			2 (7)	6	4			10 (34)
Diareia	1				1 (4)	1	1			2 (7)
Hypertension						1	1			2 (7)
Headache						1				1 (4)

### Best response

	Peptide + low dose EMP	EMP alone
PR	6 (21%)	6 (20%)
NC	15 (54%)	8 (28%)
PD	7 (21%)	14 (48%)
no assessment	1 (4%)	1 (4%)
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>29</b>

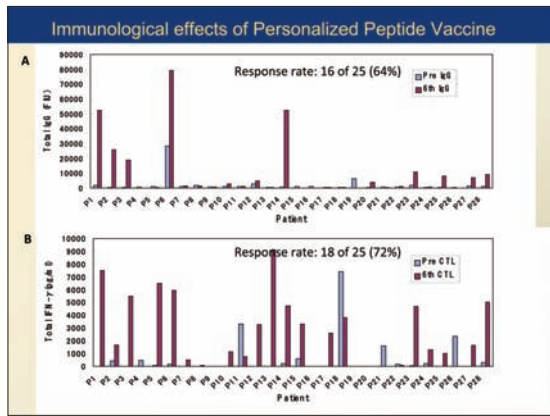
PR: > 50% PSA decline, PD: Three consecutive and 125% increase from baseline PSA levels



行がんの場合の前立腺がんの治療というのは当初ホルモン療法を行いますけれども、ホルモン療法を行いますけれども、進行がんの場合1~2年で効かなくなります。それでホルモン剤のスイッチング等いろいろやりますけれども、そうしても効かなくなってホルモン不応性の状況になってくる。そうしますと、通常15カ月ぐらいで半数の方が亡くられる。そういう中で、その次にご説明する比較試験を行ってテーラーメイドワクチン療法の有効性を検討したのですが、現在はこれにかわって、ここからはドセタキセル (docetaxel) という抗がん剤が2009年から使用できるようになりました。これ

が世界的な標準治療ですけれども、そういうのが行われている。しかしながら、抗がん剤の治療というのはなかなか副作用も多い。それから、前立腺がんの患者さんというのは非常に高齢の方が多々ございますから、なかなか継続して投与していくのは困難なところでもあります。こういうところでテーラーメイドワクチン療法が位置づけられるのではなかろうかと思っております。

これがドセタキセルができる前にスタートしたのですが、ホルモン不応になった患者さんをテーラーメイド型のワクチンとlow doseのエストラムスチン (estramustine)、このと



### SUMMARY

**Toxicity:**  
The most frequent toxicity in the vaccine group was skin reactions at injection sites with  $\geq$  grade 2 (100%), and **vaccine-related severe adverse events were not observed**. These results confirm the safety.

**Clinical response:**  
The median PFS in the first treatment was **8.5 months** (95%CI, 4.7 to 8.8 months) for vaccine group and **2.8 months** (95%CI, 2.0 to 4.1 months) for standard dose EMP group, respectively. The hazard ratio (HR) was **0.28** (95%CI, 0.14 to 0.61) in favor of the vaccine group (log-rank,  $p = 0.0012$ ).

**Immunological response:**  
IgG responses were boosted in 16 of 25 (64%) patients.  
CTL responses were boosted in 18 of 25 (72%) patients.  
Both IgG and CTL response were observed in 13 of 25 (52%) patients.

**These results recommend the further Phase III study of the Personalized Peptide Vaccine plus low dose EMP for the treatment of HRPC.**

### 先端医療開発特区(スーパー特区)

○経済財政改革の基本方針2008(経済財政諮問会議により、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議など試行的に行う「革新的技術特区」、いわゆる「スーパー特区」を創設する。

○従来の特区は行政区域単位での規制緩和だったが、スーパー特区は同じテーマに取り組む研究機関や企業のグループを認定し、その開発プロジェクトの支援や規制緩和などを行うことで、世界に先駆けた革新的な製品の早期実用化を進める。

○その第一弾が先端医療開発特区で、内閣府、文科省、経産省、厚労省が共同実施する事業で、①新型万能細胞(iPS細胞)、②再生医療、③革新的な医療機器、④革新的なバイオ医薬品、⑤その他難病の治療・診断機器の5分野で公募コンペ方式でプロジェクトを決めて規制緩和などを実施する。

○応募143件の中から、山中伸弥京大教授による新型万能細胞(iPS細胞)の医療応用研究など24件が採択された。(11月18日発表)

○採択のメリットとして、研究資金の柔軟な運用、事務処理の低減、早期開発段階から、国審査機関との相談が可能、各種の承認・審査を迅速化などがある。

### 迅速な創薬化を目指したがんペプチドワクチン療法の開発

**事業の概要**  
数年前の世界的に30%の増加を遂げたがんの患者数は年々増加を続けています。国立大学医学部研究科(遺伝子工学)と共同で、がんペプチドワクチン療法を開発するプロジェクトを推進しています。がんペプチドワクチン療法は、がん細胞を攻撃する免疫細胞を活性化させることで、がん細胞を攻撃する。特に、がん細胞を攻撃する免疫細胞の活性化は、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促進する。がんペプチドワクチン療法は、がん細胞を攻撃する免疫細胞の活性化を促進し、がん細胞の増殖を抑制し、がん細胞の死を促進する。

**研究体制(東京大学科学研究科)**  
期待する成果の社会的意義・有用性  
①がんペプチドワクチン療法による生存率向上  
②がんペプチドワクチン療法による副作用の軽減  
③がんペプチドワクチン療法によるがんの予防  
④がんペプチドワクチン療法によるがんの診断  
⑤がんペプチドワクチン療法によるがんの治療

**成果実現に向けたロードマップ(5年間の研究計画及び最終目標)と特区の必要性**  
①第1年: がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ②第2年: がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ③第3年: がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ④第4年: がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ⑤第5年: がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発)

**基礎となる特許・シーズ等の確保**  
①がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ②がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ③がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ④がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ⑤がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発)

**研究体制**  
①がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ②がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ③がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ④がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発) ⑤がんペプチドワクチン療法の開発(がんペプチドワクチン療法の開発)

### 知的クラスター創成事業(グローバル拠点育成型)提案

#### 久留米高度先端医療開発クラスター

久留米地域の「知」を結集させて革新的がん医療(治療・診断・予防)を開発し「久留米高度先端医療開発クラスター」を形成する

東京ヒアリング資料

平成21年5月28日

提案者: 福岡県、久留米市  
中核機関: 株式会社久留米リサーチ・パーク

### 研究開発テーマと目標

テーマ	産	学(研究用、病院含む)	達成する目標(開発・実用化)
治療	がん、肝臓がん及び膵臓がんに対するチラーメドがペプチドワクチン療法の開発	久留米大学、九州大学、九州がんセンター、近畿大学、熊本大学、福岡県医療センター、北海道大学 他	がん治療ペプチドワクチン 肝がん治療ペプチドワクチン 膵臓がん治療ペプチドワクチン
	がんワクチン/ミミック免疫情報に基づくがんワクチンの有効性予測診断キット及びがんワクチン副作用診断キットの開発	九州大学、久留米大学、福岡大学、産業医科大学、香取大学、東京理科大学、埼玉医科大学 他	有効性診断キット 副作用診断キット
診断	がん研究・診断用新規バイオマーカーの開発	九州産業大学、京都大学、九州大学、産業技術総合研究所、東北食品研究所、炭化化学繊維研究所 他	がん等のDNA、タンパク、抗体分子標的新規検出試薬 がん抗体等タンパク質高速培養装置

きのstandard dose、これがそのときドセタキセル以外でこういうホルモン不応性のときに使われる薬剤でございました。この両群にランダムイズドしてprogression-free survivalを検討するという内容です。この場合、PDになればクロスオーバーするようなプロトコルデザインになっております。

これがCONSORTのステートメントですけれども、83例の方がエントリーされ、HLAのタイプとかいろいろな問題がありまして、57例がランダムイズドされております。28例がワクチンとlow doseで、29例がstandardのエストラムスチンという流れ、どちらも19例、20例が増悪

しております。

患者背景は、年齢、PS、HLAタイピング、Gleason score、転移、ほとんどの症例が骨転移症例です。90%以上が骨転移症例の方々です。

こういう方で、副作用としては、ワクチン投与後はほぼ100%、投与部の皮膚反応、それもグレード1からグレード2の皮膚反応が起こる。それから、一部嘔気・嘔吐とか下肢のedemaとかありますけれども、これはlow doseのエストラムスチンの副作用です。一方、standard doseのほうは、まずグレード3~4のこういう重篤な副作用も発現している。それから、こういうところでも非常に強く出ている。そういうア

### 研究テーマ①: 肺がん、肝臓がん、膀胱がんに対するがんペプチドワクチンの実用化研究

**参画組織**

◆久留米大学、九州大学、九州がんセンター、近畿大学、熊本大学、福岡医療センター、近畿大学、北海道大学、(株)グリーンペプチド、(株)アストラゼネカ、(株)伊藤ライフサイエンス、(株)エビバックス

**研究者**

◆野口正典、由谷茂、高森信三、佐田通夫、田中正俊、末金茂隆、伊東恭悟、山田亮、七條茂樹、山中龍也、小松誠和、角間辰之(久留米大学)、中西洋一、内藤誠二(九州大学)、松本和将(北里大学)、工藤正俊、植村天寿(近畿大学)、藤堂省、神山俊哉(北海道大学)、加藤益弘((株)アストラゼネカ)、郡高秀((株)グリーンペプチド)、佐藤静治((株)伊藤ライフサイエンス)、AnnieDe Groot((株)エビバックス)

**目的**

肺がん、肝臓がん、膀胱がんに対するペプチドワクチン療法を世界に先駆けて開発し、創薬化を図ることを目的とする。ランダム化比較試験にて臨床効果が確認された場合には、速やかに製薬企業への技術移転を図り(平成24年度内)、医薬品承認のための大規模治験を企業にて実施する(平成25年度内)。

### 標準治療抵抗性再発前立腺がんを対象とした適格性診断マーカーの同定

サンプル: 久留米大学で治療を受けた標準治療抵抗性再発前立腺がん164患者の中から生存期間が300日を超えた20患者と300日を下回った20患者を対象とし、適格性診断マーカーの同定を行った。

実験: 治療前の患者血液の単核球からmRNAを調整し、21,215 genes (48,803 probes) を搭載したillumina® microarrayにより遺伝子発現プロファイルデータを作成した。

患者間のGene expression profileの違い

Survival rate vs Survival time (d) showing a significant difference (P=8.99 x 10<sup>-11</sup>) between Long-term survivors and Short-term survivors.



### がんペプチドワクチンの開発ロードマップ

ワクチン	非臨床試験 試験用レベル 動物試験	(橋渡し)臨床試験 (前期) (後期)		治験			ゴール
		I相	II相	III相			
前立腺がん						H21	H25承認申請
脳腫瘍							H26承認申請
肺がん			知的クラスター				H25 H24技術移転
肝臓がん			知的クラスター		スキップ (ランダム化比較試験で 有効性が証明されるため)		H25 H24技術移転
膀胱がん			知的クラスター				H25 H24技術移転

### テーマ2: 各種がんワクチン効果予測診断キット開発

～副作用がなく、最も有効なワクチン投与のために～

**①有効性の予測診断**

がんワクチンゲノミクスによる有効性解析 → 遺伝子発現プロファイル → 適格者は投与(効果が期待できる) / 不適格者は非投与(他の治療を選択できる)

**②副作用の予測診断**

抗体による副作用解析 → 特定のペプチドに対する抗体価を測定 → 副作用なしでは投与続行(効果が期待できる) / 副作用有りで中止(他の治療を選択できる)

ワクチン投与に不可欠な「予測診断キット」を実現

### ～世界レベルのメディカルバイオクラスターを目指して～

がん医療を中心とした世界最先端の研究開発

知的クラスター創成事業を核とした総合的な取組を実施

関連企業・人材集積: 医薬・医療機器、食品、研究者、バイオベンチャー

高度医療都市の整備: 久留米大学がんワクチンセンター、患者・家族

世界に通用する新技術・新製品・新市場の創出

高度先端医療開発クラスターとしての持続的発展と企業・研究者・患者、そして地域住民に魅力的な地域づくり

世界のがん研究・医療拠点へ

ドバースイイベント結果でございました。

これはベストレスポンスです。partial responseはどちらも変わらないのですけれども、特徴的なのはNC、ステイブルな方が非常にワクチン投与群に多い。それから、PDが少ない。当然こちらのほうがPDが多くなってきているというベストレスポンス結果です。

これが最終的なprogression-free survival、治療を開始して最初の治療ですけれども、これでhazard比0.28より高いところで、このワクチン投与群のメディアン、progression-freeが8.5カ月、それからstandard doseが2.8カ月、統計学的に有意にやはりワクチン投与群の無病増悪

期間が長いという結果でした。これをクロスオーバーさせると大きな差は出ません。クロスオーバーさせていますので何とも言えませんけれども、overall survivalでも非常にワクチン投与群が長い、そういう結果です。これは免疫反応もかなり良好な結果でした。そういうところから、これはどうしてもフェーズⅢのスタディーに進めて明らかな差を示して、創薬化に結びつけたいと考えています。

それから、久留米大学は2008年にスーパー特区に採択されております。国の特区事業というのは各地域だけでやるのが従来でしたけれども、このスーパー特区に変わって、1つのプロジェ

クトに対して全国のいろいろなところが共同に特区を形成して行っていくプロジェクトです。この中で先端医療開発特区、その中でiPS細胞とかいろいろなものの中に含まれて我々のがんペプチドワクチン療法が採択されております。

久留米大学、札幌医科大学、国立がんセンター、東京大学、これを4つの拠点としまして、55の日本国じゅうの病院で共同にやっております。久留米大学は、C型肝炎ウイルス由来ペプチドに対する肝がんの発がん予防、そういうところをテーマとして行っております。

さらに、昨年、これは文科省の事業ですが、知的クラスター創成事業に採択されました。

この研究テーマといいますのは、大きくはがんペプチドワクチン療法の実用化というテーマでいっていますけれども、肺がん、肝臓がん、膀胱がんに対するテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の開発、これは臨床試験を中心に無作為化臨床試験、フェーズⅡスタディーを共同研究としてやって、その結果から創薬に結びつけるものです。もう1つはがんワクチンのゲノミックス、キャンサーワクチンゲノミックスということで、免疫療法が効く人・効かない人が遺伝子情報から何かわからないか。それから、副作用診断キット、こういう免疫療法の副作用を診断できるような免疫学的なキットを開発しようというもの。それと、がん研究の診断用新規培養ツール開発。この3つの大きなテーマで採択されました。

これは実用化研究ということで、久留米大学、九州大学、多くの施設に参加していただきまして、臨床試験を行って創薬化を図ることを目的としております。

これは、昨年、仕分けがございまして、仕分け作業の中では中止が提言されました。それで非常にやきもきしたのですけれども、福岡県、久留米市、いろいろな方の努力のおかげで一応採択されまして継続も決定しております。現在、

久留米大学にこういう事務局を置きまして、免疫学講座で免疫機能検査を測る。それから、ワクチン部門でペプチドを管理し、膀胱がんに関しましては全国9施設、肝臓がんに関して全国6施設、肺がんに関しては全国5施設で共同研究、症例数としてはトータル240例を目標に臨床試験、無作為化比較試験をやるようにしております。それから、有効性の予測診断ということで、がんワクチンゲノミックス、抗体による副作用解析、こういうことも研究のテーマとして挙げております。

これは前立腺がんの長期生存例と短期生存例のプロファイルをマイクロアレーを使って見ましたけれども、ごらんのように、短期生存例と長期生存例で明らかにプロファイルが異なります。現在いろいろこのデータをもとにもっとこれを進展させるように研究をしております。

これががんペプチドワクチンの開発のロードマップですけれども、前立腺がんに関しましてはもう第Ⅰ相の臨床試験を終了しまして、継続投与試験も終了。これは、メーカーと一緒にタイアップになって、来年度から第Ⅲ相の臨床試験に移行予定でございます。それから、肺がん、肝臓がん、膀胱がんに関しましては、知的クラスター事業の中でフェーズⅡの臨床試験を行って有効な結果が出れば、製薬会社に技術移転をして創薬化に結びつけていく。そういうロードマップでございます。

久留米大学では、このがんワクチンを中心として高度医療都市の整備ということで、将来的には久留米大学のがんワクチンセンターを設立する。それに伴い、こういう開発に関連して、関連企業、人材が集積されて、それから世界に通用する新製品、新市場の創出を図りながら、世界のがん研究あるいは医療拠点へいくように努力を続けていきたいと考えております。

以上でございます。ご清聴、ありがとうございます。ありがとうございました。

# 「安心安全な社会を実現する医療福祉ロボット」



九州大学大学院医学研究院  
先端医療医学部門  
災害・救急医学分野 教授  
橋 爪 誠

永田先生、ご紹介、ありがとうございます。九州大学の橋爪でございます。本日は、このような講演の場を頂戴いたしまして、大変光栄に存じております。

本日は、医療福祉ロボットということで、私どもが現在開発を含めてやっていることを中心にご紹介させていただきたいと思っております。その中で特に遠隔診療と精密手術、画像誘導下の治療をご紹介させていただければと思います。

まず1つ目は、急性期医療の課題です。福岡県は全国の中でも非常にいろいろご尽力をいただいているところがございますけれども、「早期に治療を開始する」という意味では、救急車や消防本部で覚知して現場到着まで約6分。全国平均より福岡は比較的いいほうでございますけれども、病院到着まではやはりどうしても25分かかります。それまでに心拍の再開ができていませんと、大学まで患者さんが運ばれてきましてもなかなか社会復帰にいかないというのが現状でございます。福岡県では、MCの強化あるいは連携強化の目的で、ヘリの訓練であるとかメディカルラリー、あるいはDMATの訓練、災害訓練といったことを積極的にやっております。

しかし、もし誰かが心肺停止になった時に、バイタルサインをセンシングをする機器が至るところに設置して異常事態を知らせるシステムがあれば、即座に迅速な人命救助を開始できるのではないかと考えております。

現在の医療システムでは、現場から病院まで救急車等で患者を搬送してきて、ここで初めて治療が始まるわけですが、現場で早く適切な医療を開始できないかということを考え、今いろいろな試みがなされております(図1)。



図1

その1つとしてプレホスピタルケアロボットを私どもが開発し、愛知万博でご紹介させていただきました。これはいす型のロボットですけれども、これに患者さんに座っていただきますと、バイタルサインを自動的に測定し、最寄りの救護所あるいは病院と自動的に通信ができて、もし必要があれば遠隔からの治療もできます。また、GPS機能がございまして、救急車が来るころまで患者さんを搬送することができます。

座りますと、心電図測定、血圧、脈拍、血中酸素飽和濃度の測定を行い、もしその方が登録されておれば生体認証を行って最寄りのところに情報が行く。遠隔からの診察が開始され、もし異常な不整脈が見られれば、遠隔からでも応急手当てができる。これはGPS機能付で、センサーがございまして、周辺を確認しながら救急車が来るころまで遠隔操作で搬送できる。救急車が来るまで6分かかかるわけですが、それまでに少なくともプライマリーケアが完了しているといったものでございます。

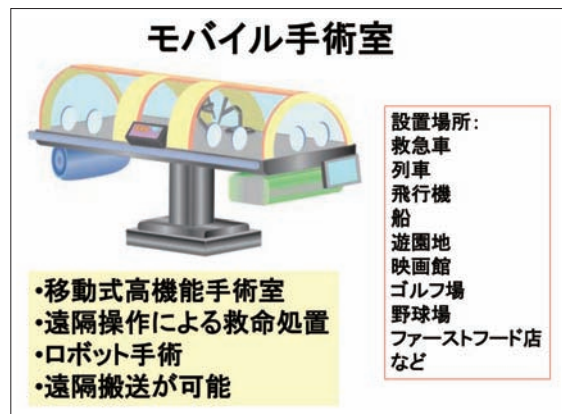


図2

最終的には、救急車だけではなくて、列車、飛行機、船、あるいは遊園地であるとかゴルフ

場であるとか、いろいろなところにいろいろなタイプのもが設置されるとよいと考えています。いわゆるモバイル手術室と呼んでいます(図2)。病院に行かないと治療ができないのではなくて、これに収容すれば遠隔操作でも手術ができるようになると思っております。

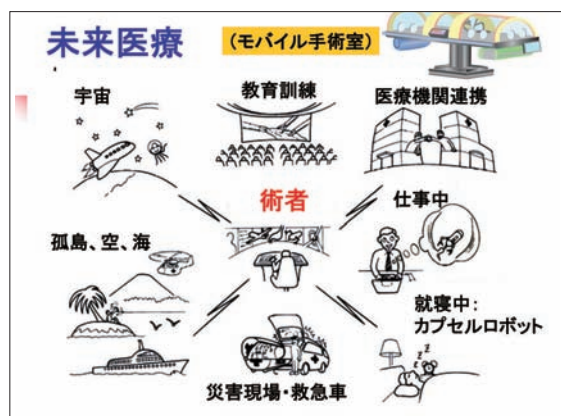


図3

このように、どこにいても直ちに治療を開始できる。将来的には、いつでも、どこでも、だれもが高度の医療を受けられるシステムが可能になるのではないかと考えております(図3)。

次は、少し話は違いますが、要介護者の支援のための筋力トレーニングロボットの開発でございます。

さらに、これは車いすロボットですが、こういったものの開発も現在やっております(図4)。従来の車いすはどうしても介護していただく方が必要でした。このロボットは、後ろ向きに座るのではなくて、前向きに滑り込むような形で乗れる車いすロボットでございます。これですと1人で乗れますので、自宅でもトイレなどいろいろなところに、あるいは外にでも1で行けるようになるのではないかと考えております。若い人に聞きますと、自分たちもこれに乗って遊びに行きたいという方が非常に多いようです。そういう向きもいいのではないかと。これは電動いすですので、エコにも一役貢献できるのではないかと思います。国内で今パートナーを探しているところです。デンマークでこれを実証実験することがほぼ決まっております。

私共は宗像市にベータ国際ロボット開発センターを設立致しました。11機関が集まって医療



図4

福祉ロボットの開発を中心に今やっているところでございます。

さて、次の話題は実際の医療現場でどのようなロボットを開発しているかを少しご紹介させていただきます。未来型手術室としていろいろなことが現在考えられております。

いわゆる未来の手術室というのは情報統合型の手術室になるだろうということで、病院から遠隔手術、術前の計画、術中のナビゲーション、シミュレーション、あるいは低侵襲手術など、必要な情報を術者の手元に集めながら手術ができる。

手術支援ロボットとして有名なのがこのda vinciでございます。これが昨年9月の時点で全世界で既に1,300台入っております。日本ではようやく7台が入ったところでございます。

米国のベンチャー企業がこれを開発したわけですが、術者はこういうふうにもコンソールの中をのぞきますと、患者さんのお腹の中が3次元で見えます。手で操作いたしますと、手術台の上に乗ったようにして存在しますこのロボットアーム、これは4本ございますけれども、こうやって自分の思いどおりに動かすことができます。4本のうちの1本はカメラアームでございます。ロボットアーム先端がこのように7自由度、いわゆる人間の手首のように自由自在に動きますので、開腹手術に慣れておられる方は全く開腹手術でやっているのと同じような感覚で手術ができます。

2000年から九大もこれを導入いたしまして、胃癌の手術を始めいろいろな手術にフィジビリティスタディーをやっております。

実際には全世界で見ましても泌尿器科領域での普及が非常に進んでおりまして、アメリカでは泌尿器科領域での手術、特に前立腺の手術の7～8割方はロボットでやられているということでございます。

ロボット手術のもう1つの特徴は遠隔手術ができるということです。メイド・イン・ジャパンでつくった手術支援ロボットを使って、平成14年には日本国内で初めて富士山と東京を結んで遠隔手術に成功いたしました。

その後、ソウルと九大、さらにバンコクと九大とを結んで、遠隔手術を行いました。バンコクー福岡間は、約4,000km離れておりますけれども、4,000km離れてもメイド・イン・ジャパンのロボットで遠隔からブタの手術ができるところまで現在来ております（図5）。

このようなインターネットの回線がインフラ



図5

としてあれば、大体10MBが使える状況であれば、まず問題なく手術ができます。

バンコクと福岡は4,000km離れておりますが、画像の遅れとしては、最初どうしても遅れが500ms以上ございましたけれども、300msを切るところまで現在来ておりまして、術者が画像の遅れをそんなに強く感じることはなくなってきております。

次の話題は、皮膚を全く切らない手術の話です。もう皆様ご存じでいらっしゃると思いますけれども、口のほうから、あるいはお尻の側から軟性鏡を入れて、口からは、胃にウインドーを少しあけて腹腔内の手術をする。下のほうからは、特に女性であると陰から、transvaginalに入って、腹腔内に到達して手術をするもので

ございます。

これはNatural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: NOTESと呼ばれておりますけれども、世界で初めてやられた虫垂の切除術でございます。器具は口から胃のほうに到達して、胃に小切開をあけて、そこから手術をするものでございます。使っております器具は全く通常の内視鏡室にあるような器具でございます。虫垂の根本まで周辺を処理いたしまして、電気凝固でこのように止血いたしまして、これを完全に遊離したところでここにワイヤーをかけます。根本をしっかり結紮いたしまして、これを切り離すわけでございます。右側がちょうど盲腸の側で、根本のところになります。ここに虫垂が見えております。このように輪っかで、最初からこのように1本しか鉗子が出ておりませんが、これですべての手術をやっております。そして、結紮したところから少し遠位端のところまで電気を通しまして切開する。最後をよくごらんいただければと思いますけれども、お腹の中をよく洗った後、切り離しました虫垂を把持いたしまして、これを口から出してまいります。何でインド人かというのが後でよくわかりますけれども、これをつかみまして、いわゆる腹腔内の内視鏡手術ですね。ずうっと口のほうに持ってきまして、口ひげでインド人じゃないかなとわかります。こういうふうな手術をすることが実際に人間でもう既に始まったということです。

この数年のうちにあらゆる臓器がこうやって口から、あるいはお尻から出る日も近いということを示唆しております。

そうはいいまして、非常にプリミティブな器具を使って手術をしておりますので、今ごらんいただきました鉗子に相当するところを、このような内視鏡先端に取りつけることのできる内視鏡ロボットを今私どもは開発いたしております。術者はこのように机の前に座って、ジョイスティックを動かすだけでこういう手術ができます。遠隔の手術操作は、先ほどバンコクの手術でござんいただきましたように、既にそういったことが可能になっております（図6）。

このような先端につけた内視鏡ロボットを

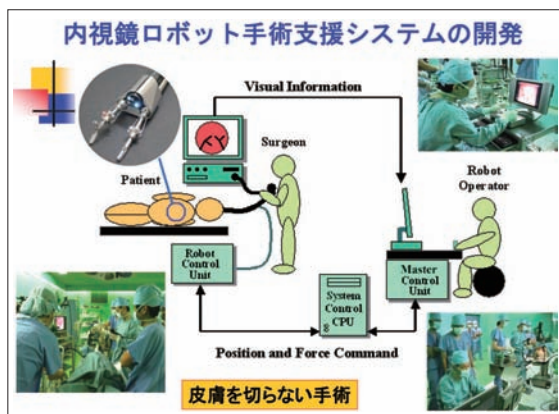


図6

使って、九大病院とバンコクのChulalongkorn 大学とをやはりインターネット回線で結んで、ご遺体の手術を遠隔操作でやることに既に2007年に成功いたしました。ですから、こういうことも既にできる段階まで来ております。

このようないろいろなタイプがありますけれども、この下2つが私どもが開発しているロボットで、内視鏡先端にこのような内視鏡ロボットがくっつきます。右端のこれは全くのワイヤレスのカプセルロボットでございます。カプセル内視鏡の先端にさらに小さなアームがついたものでございますけれども、これはまだ少し時間がかかるようでございます。

このようなロボット手術をもっとより正確に実施するにはどうしたらいいかというのが次のナビゲーション手術の話題です。

このような術前の画像を、術中の内視鏡画像の上に重ね合わせる。3次元空間上で位置座標をこのような3次元位置計測装置を使って重ね合わせることで、腹腔鏡像の上にCTからつくった肝臓癌の位置を重ね合わせる。

あるいは、このように尿管を内視鏡画像上に重ね合わせる。

あるいは、腎癌のとき、赤が腎臓癌、グリーンのところ、ここだと安全に手術ができますということを立体的にこのように術者に提供することで、より安全で確実な手術ができるようになるものと考えております。

これは前立腺の手術ですけれども、Cleveland clinicのGill教授と一緒にやったものです。前立腺を重ね合わせる。あるいは、neurovascular

bundleのすぐそばに癌があるわけですが、このように重ね合わせて見せることで、神経温存の手術も可能になると考えております(図7)。

このナビゲーション手術はほかのいろいろな

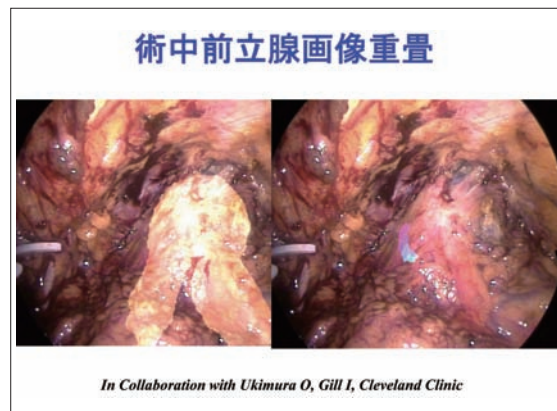


図7

領域に応用できます。これは耳鼻科の人工内耳挿入術です。通常はこのように側頭骨からドリルを使って内耳のところまで穴をあけていくわけですが、私どもの開発しましたナビゲーションシステムを使いますと、ドリルの方向をこのように3次元画像上で確認することができます。顔面神経がここに走っていて、その奥に蝸牛がございます。そこまでドリルで穴を掘っていくわけですが、すぐそばに顔面神経がありますので非常に慎重な手術を要するものです。これがナビゲーションシステムを使いますと、あらゆる方向からこうやって解剖学的な位置関係を確認しながら手術を進めることができます。現在、精度が0.6mmを切る段階まで来ております。

このようなことはコンピューターの技術が進んだことで可能になりました。術中にアナトミーを確認するだけではなくて、仮想化内視鏡の技術も進んでおります。上が実際の気管支鏡、下が仮想化気管支鏡です。ほかの臓器との関係をこうやって確認しながら進む。

これは大腸のNavi-CADと言われるものですが、左下が仮想化内視鏡、上が大腸を切り開いた像、これを手術前からこうやって全長にわたって確認することができます。癌がどこにあるのか、ポリープなのか、憩室なのか、こういったことをいろいろな角度からこうやって確認し



ながら、あるいは手術中にそういうのを確認しながら手術を進めることができるようになりました。

さらに、最近3D画像がはやっておりますけれども、手術用のドーム型3Dの開発を今進めております。これを使いますと、多くの人が平板の3Dよりもドーム型の3Dのほうが非常によく奥行き感を感じることができます。85%の人が奥行き5mmまでは非常に判別が可能であるということが、アンケートでも実験でも確認することができました。今これを臨床試験で確認しているところでございます。

次はDDSの話題です。ナノ粒子をいろいろなたんぱくを使ってつくることができますけれども、私どもはこのようなものをつくっております。この真ん中に抗癌剤であるとか、そういったものを封入することができます。50～200nmのオーダーであると細胞内への移行が非常にいいと言われております。これに標的をサーチするアンテナに相当するものとしていろいろなものをくっつけるわけです。

今、集束超音波治療装置を開発しております。癌細胞に対して正確に超音波照射をする。そして、先ほどのナノ粒子にポルフィリンをつけておきますと、正確に超音波で当たるところから活性酸素を出すことができます。そうすることで癌細胞をやっつけることができるわけです。

無論、集束超音波治療装置だけでも深部にある標的に対して数秒で50～60℃まで加熱できるわけですが、同時に、このようなナノ粒子にポルフィリンをつけておきますと、それだけでも活性酸素を発生して治療ができる。この一連の治療をトータルにロボットでやるような仕組みを現在つくっております。

次はMRIガイド下の治療用ロボット開発の話です。MRIガイド下に内視鏡手術ができるロボット、MRIガイド下にラジオ波焼灼ができるロボット、あるいはHIFUと言われる集束超音波治療ができるロボットを開発しております。

これは私共が開発したMRI画像誘導下手術支援ロボットです。2007年にロボット大賞最優秀賞、

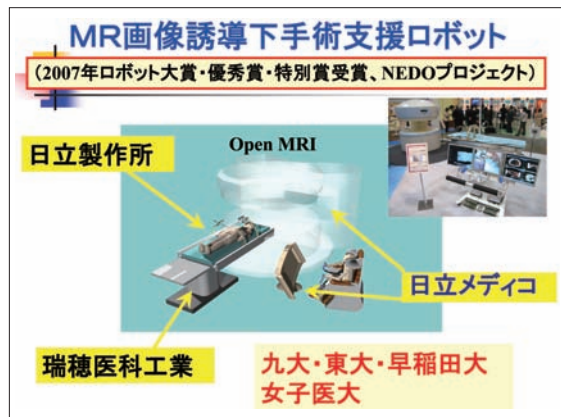


図8

審査員特別賞を受賞いたしました(図8)。

このようにオープンMRIの中に入るロボットで、アームが4つあって、この開口部、40cm余りしかありませんけれども、その中に入る小型のロボットでございます。術者はナビゲーションの画像を見ながら手術を進めることができます。

あと、このような新しい医療機器を、ドクターの方々に慣れていただくために、トレーニングセンターを5年前から開設いたしております。既に全国から約900人近くの先生方が、ロボットだけでなく内視鏡外科手術も含めてトレーニングに来ていただいております。

また、来年の春には先端医療イノベーションセンターが立ち上がりまして、研究開発から臨床試験までできる施設が完成する予定でございます。

このように、医療福祉のロボットというのは、いろいろなものが今後考えられます。基本的には情報統合型の治療システムを開発すると同時に、先ほどの野口先生の話にもございましたけれども、やはり産官学一体となった臨床試験のシステムを構築していきませんと、日本で幾ら開発しても、それを世界にアピールして日本から世界に発信することは不可能であると考えております。今後とも何卒よろしくご指導ご支援の程お願い申し上げます。

本日はまことにありがとうございました。

# 「ワイドQRSを伴う心不全の治療： 両室ペーシングの有用性と限界」



産業医科大学第2内科学 教授  
尾 辻 豊

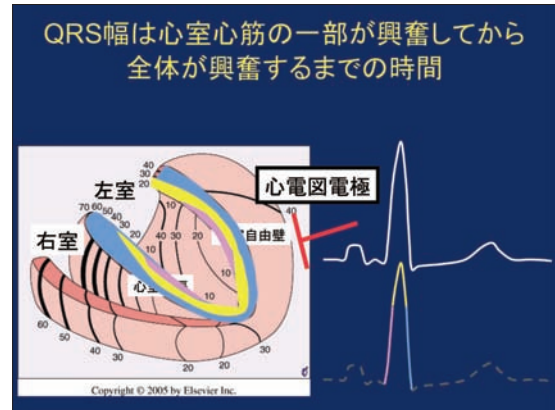
どうもご紹介ありがとうございます。産業医科大学の尾辻豊と申します。今日は、ワイドQRSあるいは左脚ブロック、これをペーシングで治す治療法についてお話をしたいと思います。

心電図によって左脚ブロック（ワイドQRS）を診断するわけですが、左胸部誘導で幅広いポジティブなQRSが出たときに左脚ブロックと診断ができます。QRS幅はそもそも何

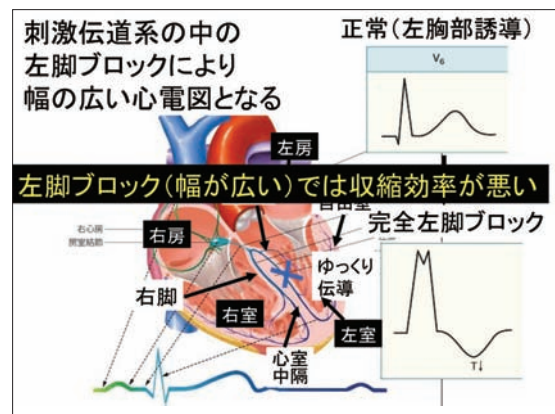


なのかと申しますと、心房から房室結節を通過して心室に刺激伝導系を伝わってきた興奮は、まず左心室の真ん中からやや心尖部寄りの内膜を興奮させます。ここで活動電位が立ち上がりまして、周囲はまだ静止電位で電位は低いまです。心電図電極は、胸の電極にしても手足の電極にしても心臓の外にありますので、この電位により心電図電極に向かってくる流れが発生いたします。そうしますと、心電図ではポジティブな波が記録されることとなります。この一瞬後にこの刺激は外側に伝搬されていきます。一番外側の心筋はまだ興奮していませんので、まだポジティブな波が記録されます。そして、この一瞬後にすべての心室の筋肉が活動電位になります。このときにはもはや電流は流れません。心電図上はポジティブな波形がもとに戻る

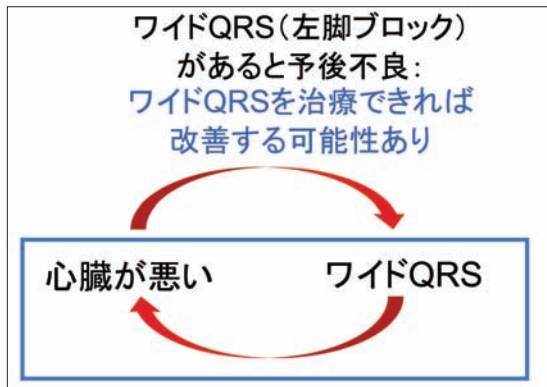
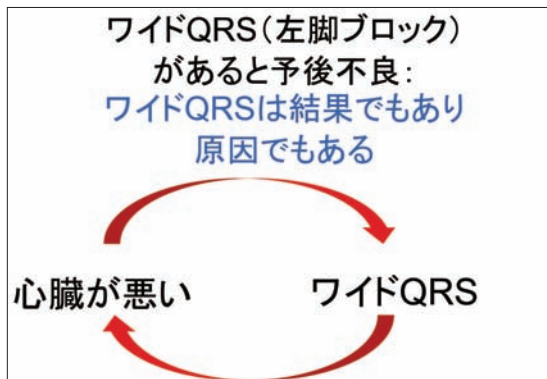
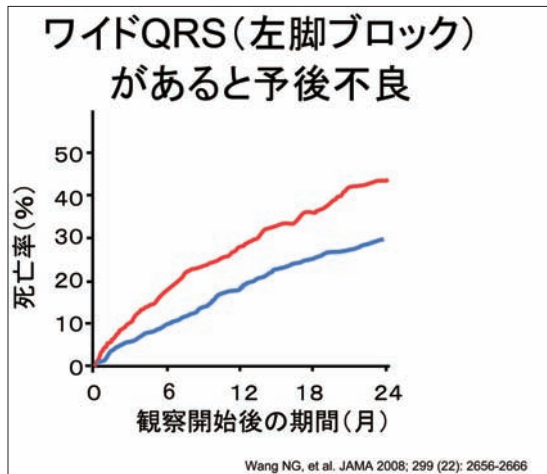
こととなります。それで、QRS幅というものは、心室心筋の一部が興奮してから全体が興奮するまでの時間ということとなります。



そこで、刺激伝導系ですけれども、心房から房室結節、心室の中の刺激伝導を伝えていくわけですが、右脚、左脚とありまして、この左脚がブロックされると、左脚の末梢の左室自由壁のあたりにゆっくりと伝導が進んでいくこととなります。そうすると、完全左脚ブロックと呼ばれる幅の広いQRSが左胸部誘導で記録されることとなります。左脚ブロックでは、心室が一度に収縮せず、速く収縮するところと後から収縮するところがあって、収縮効率が悪いこととなります。この左脚ブロックがあります

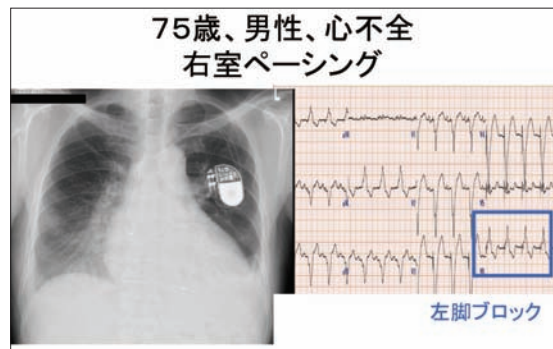
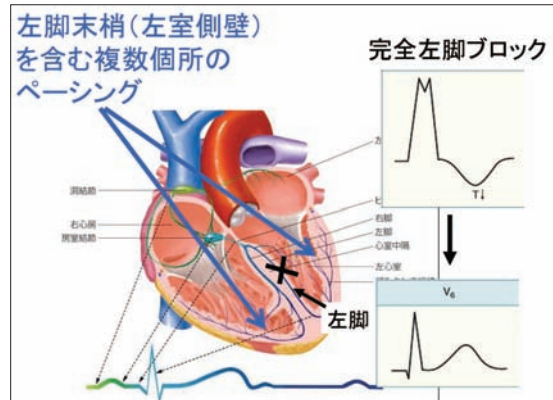


と、予後が不良です。脚ブロックがある症例のほうが、ない症例と比べて死亡率が有意に高いということは常に報告され続けています。このワイドQRSあるいは左脚ブロックですが、心臓が悪いので左脚ブロックになるというのがもちろん根本ですが、ワイドQRSがあると心臓の収縮効率をさらに悪化させて、ワイドQRSが心臓を悪化させることもまた事実であります。心エ

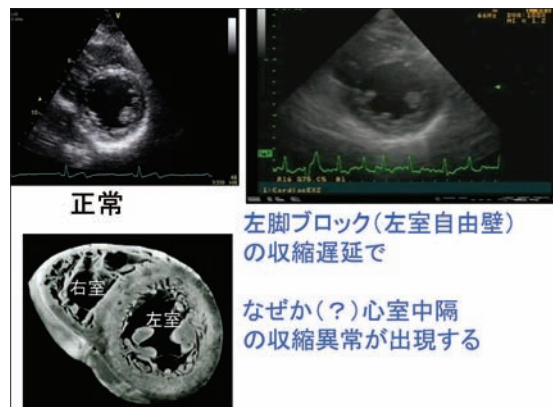


コーで観察した正常心臓の輪切りであります。心室中隔と左心室自由壁です。これは協調して同時に収縮するわけです。これがなぜか左脚ブロックになりますと心室中隔がびくびくと動くようになりまして、自由壁が縮んだときに中隔は内側に来ない、むしろ逆のほうに動くようなことが起こってきます。これが左脚ブロック(ワイドQRS)による心臓のポンプ機能低下であります。これを非同期と言ったり、dyssynchronyと言ったりいたします。根本は心臓が悪いのでワイドQRSになるわけですが、ワイドQRSを治療できれば心臓の悪循環をある程度断ち切れるという可能性がありますので、部分

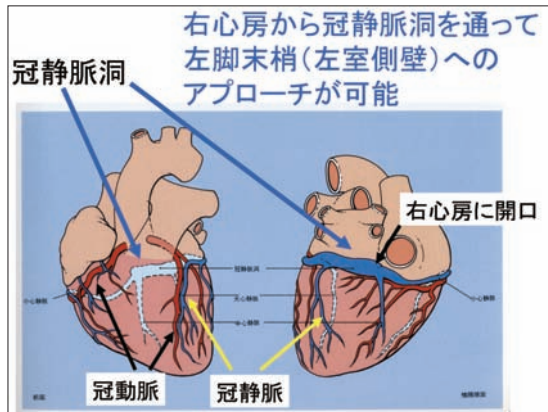
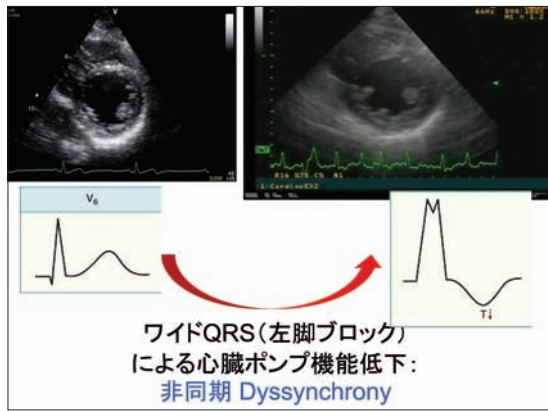
的にはよくなるのが期待できます。



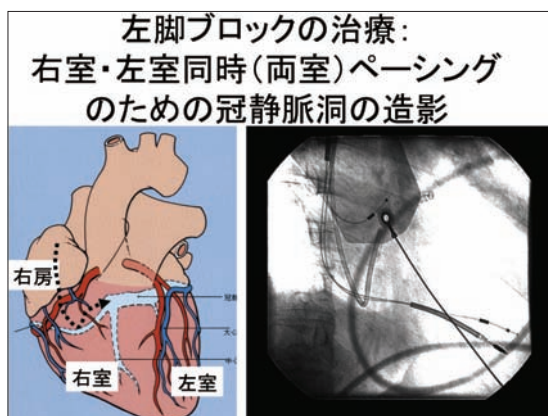
症例を提示いたします。75歳、男性、心不全でありまして、心臓が大きくて、両側に胸水がたまっております。この症例は、房室ブロックがもともとありまして、そのために右心室にペーシング、ペースメーカーを入れております。心電図波形はペースメーカーによる左脚ブロック、V6で幅の広いポジティブなQRSです。こ



の左脚ブロックがありますと、左室の自由壁が遅れて収縮するということですので、左脚の末梢を含む複数箇所のペーシングをすることによって、そういった非同期を治療できるというような考え方が出てまいりました。左脚の末梢をペーシングすることによりQRS幅をもっと狭いものにしよう。そして、心臓がよくなるだろうというような考え方です。この左脚の末梢

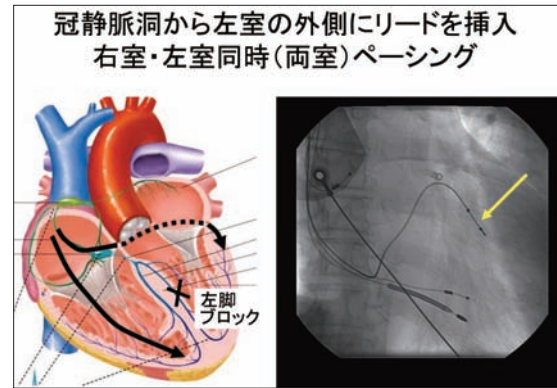


へは冠静脈洞を通してアプローチすることができます。これは心臓を前から見たシェーマですが、心筋に血液を送る冠動脈から心筋に血液が送られまして、心筋に酸素、血液を供給した後には冠静脈となりまして裏側に帰っていきます。これは心臓を裏側から見たところですが、冠静脈洞になりまして、右心房に開口するというような構造になっております。この冠静脈洞あるいは冠静脈というのは、左心室の側壁のところまでずっと続いているわけです。そこで、冠静脈洞を経由して左室の側壁をペーシングしようという発想が出てくるわけです。これは右心

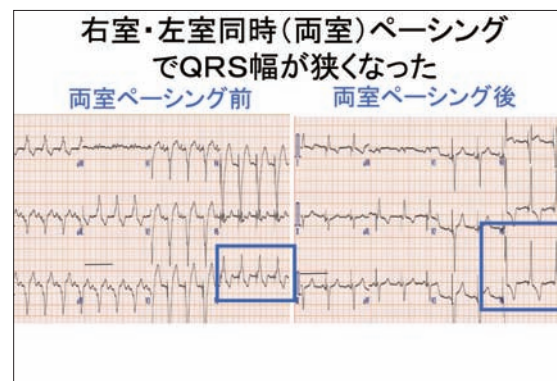


房から冠静脈洞にカテーテルを入れまして、そ

こを造影しているところです。これが冠静脈洞でありまして、ここに見えてきておりますのが左心室の側壁にある冠静脈であります。このあたりをペーシングしたいわけです。そのペーシングしたい場所を造影で見るわけです。そして、

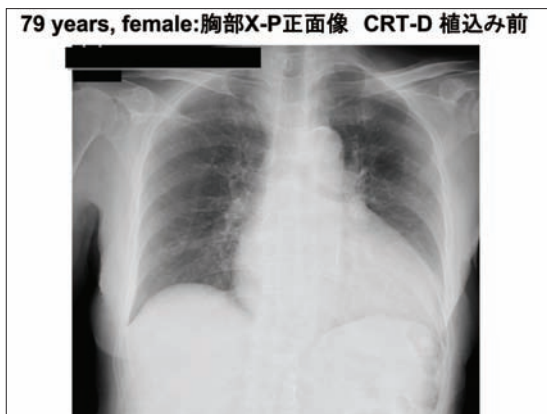
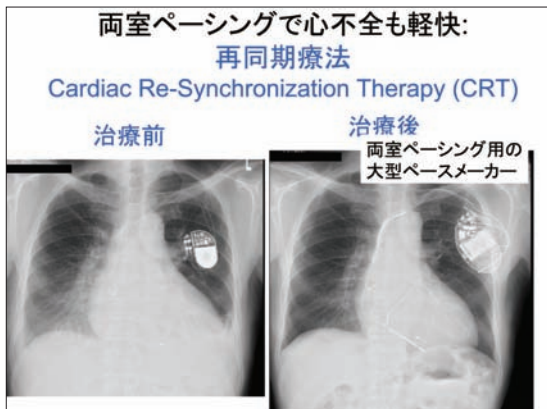
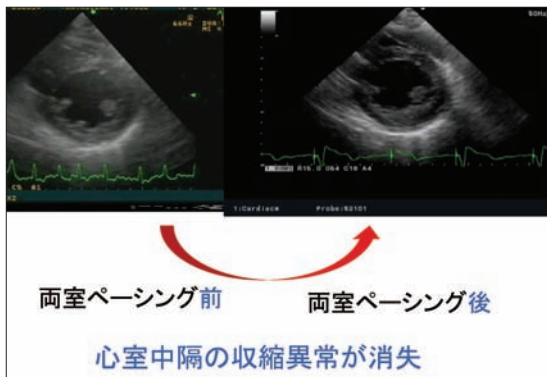


これが右心室の心尖部に入れたペースメーカーのリードです。もう1本は、冠静脈洞から左室側壁の冠静脈に入れたペーシングリードで、先端がここです。この2箇所です同時にペーシングしてやれば、QRS幅が狭くなってうまくいこうという発想でございます。両心室ペーシ



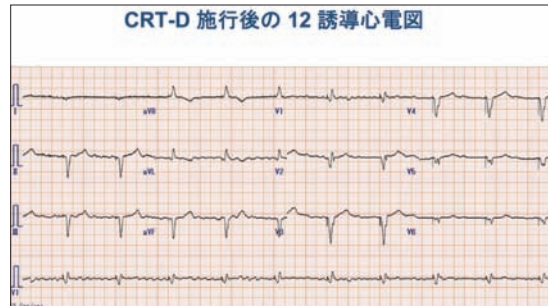
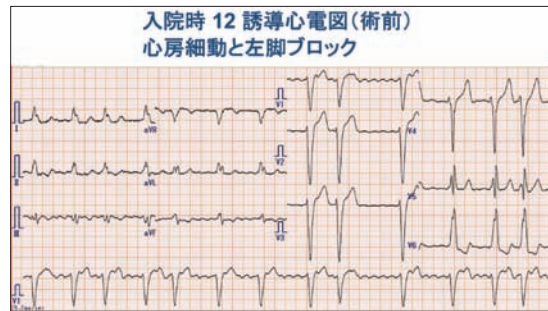
ング前はQRS幅が広がったわけですが、両室ペーシングをした後はQRS幅がより狭くなっております。

両室ペーシング前には心室中隔がびくびくと動きまして、自由壁と一緒に動かないわけですが、両室ペーシングをした後にはそのびくびくという動きが消失しまして、少しでも、自由壁と一緒に内側に動くというように変わってきております。左に見える左室よりは右に提示している左室のほうがポンプ機能が良好であるということになります。こういった治療をすることによって、これだけ大きかった心臓が随分小さくなりまして、両側の胸水も消失してお



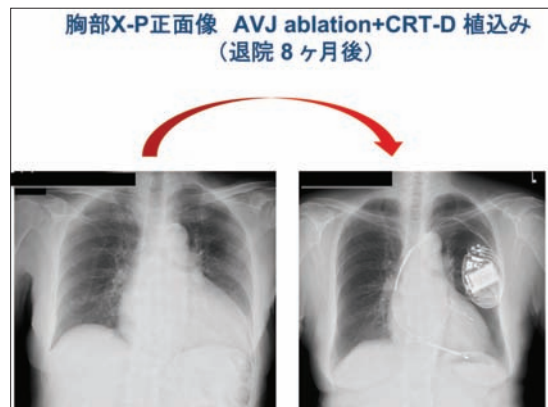
ります。これは、心臓病自体はなくなりませんが、著効と言えると思います。こういった治療を、非同期を改善するという意味で再同期療法あるいはCardiac Re-synchronization Therapy : CRTと省略いたします。ペースメーカーは通常のペースメーカーよりも現在は随分大きいペースメーカーになります。

これは別の症例です。79歳、女性で心不全があった人です。心臓は随分大きいです。そして、この方は心房細動と左脚ブロック（ワイドQRS）です。これに対しましてCRTをしたところ、QRS幅が随分狭くなってきております。そして、心拡大も随分小さくなりまして、左の胸水などもほぼ消失しております。これも随分



よくなっているというふうに判断できると思います。

このCRT療法のガイドラインはいっぱいありますのでとても覚え切れませんが、大まかには、左心室の動きが悪くて、QRS幅が130ms以上。正常では100msないぐらいですので、十分なワイドQRSを持った心機能低下が1つの適応であります。2つ目には、房室ブロックなどの徐脈によって、とにかくペースング療法をせざるを得ない。なおかつ、心臓の動き、ポンプ



国内におけるCRT植え込みのガイドライン  
(不整脈非薬物治療ガイドライン2006年改訂版)

Class I

- 十分な薬物治療を行っても改善しないNYHAクラスIIIないしIVの慢性心不全で、左室駆出率35%以下、QRS幅130msec以上の心室内伝導障害を有する場合。
- 十分な薬物治療を行っても改善しないNYHAクラスIIIないしIVの慢性心不全で、左室駆出率35%以下、かつ徐脈に対するペースング療法の適応がある場合。

Class IIa

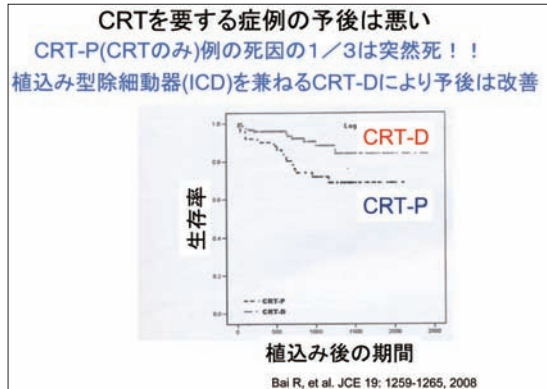
- 十分な薬物治療を行っても改善しないNYHAクラスIIIないしIVの慢性心不全で、左室駆出率35%以下、かつ右室ペースングが行われていて、両室ペースングにより心機能改善が期待できる場合。

およそ7割の症例が改善する(responder)  
Responder と Non-responder の鑑別は困難

機能が悪い。こういった人にはペースメーカーを入れるときに両室ペーシングをするべきである。こういったのが2つ目の適応になります。そして3つ目は、最初の1つ目と似たような意味合いになりますが、心臓の働きが悪くて、既に右室ペーシングが行われていてQRS幅が広い人がよい適応になります。

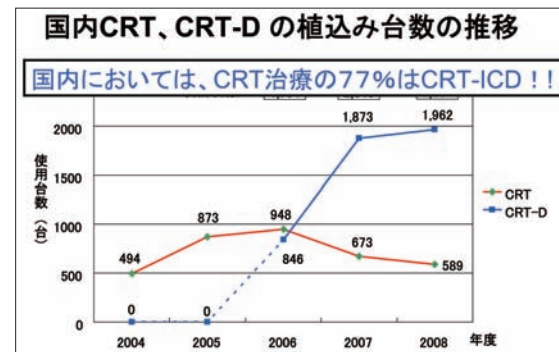
このCRTですけれども、およそ7割の人が反応いたします。それをresponderと言いまして、3割の人は改善しません。これがnon-responderで、responderとnon-responderの鑑別をすることが現在も大きなテーマになっておりますが、これはなかなか困難であります。こういったガイドラインに沿ってCRTをやっても反応しない場合は今のところあきらめるしかありませんが、しかし、半分以上の症例が改善を示すことも事実でございますので、ガイドラインに合っているような人においては積極的にこの両室ペーシング、CRTをやっていくべきであると考えております。

ただし、CRTを要する症例の予後は悪いで



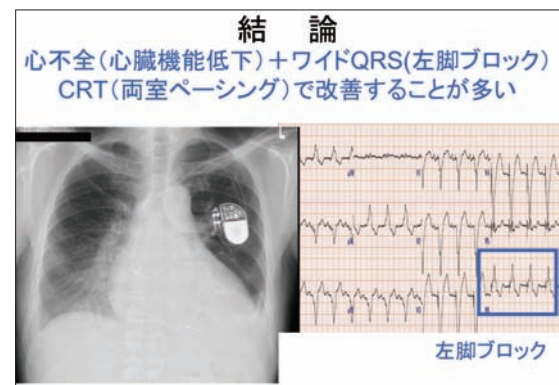
す。末期心不全ですので、CRTをやっても、やらないよりはいいということでありまして、やってもやはり予後は悪いわけでありまして。このスライドの中で、CRT-PというのはCRTだけという意味であります。ペーシングをするだけという意味です。CRT-Pをした症例は予後が悪いわけですけれども、その死因の3分の1は突然死であります。ポンプ機能が悪いワイドQRSの人は、心室細動などで突然死をする可能性が随分高いです。そこで、植え込み型除細動器(ICD)を兼ねるものがCRT-Dと呼ばれるものでありまして、このCRT-Dを行うことに

よってCRT症例の予後が随分改善いたします。これが国内のCRT及びCRT-Dの施行症例数



です。2004年から始まっておりますが、当初はCRT-Pです。心内除細動器の機能がついていないものがメインだったわけですが、途中からどんどんCRT-Dの症例が増えてまいりまして、現在ではCRT治療の77%がCRT-Dになっております。CRTを行うときにはDの機能までつけたほうがいいかを十分検討してから行う必要があると考えます。

結論でございますけれども、心不全+ワイド



QRS(左脚ブロック)がありますとCRTで改善することが多いということで、左脚ブロック+心不全の症例は循環器内科とコンサルトすることが重要なことではないかと思えます。

当院では、このCRTを行っておりますのは安部治彦先生であります。ちょっと下が写っていないのですが、彼は187cmありまして、一緒にこういう記念写真を撮るときには、私たちは1段ずつ階段を上りまして、彼だけが一番下の段に立って写真を撮るような状況です。体格もそうすけれども、非常に臨床力も頼りになる人でありますので、症例がございましたらご紹介をよろしく願いいたします。

ご清聴、ありがとうございました。

## 「スキルス胃癌への道」



福岡県臨床外科医学会  
大岩外科医院院長  
大岩 俊夫

ご紹介にあずかりました大岩でございます。私は、確かに地域に役立つ最新の知識をここで話すつもりでおりますけれども、最新の治療法を言うのではございません。むしろ最新の治療法を使われるに当たって、これだけのことは知っていてやっていただいたほうがいいのではないか、そういうような意味できょう述べさせていただきます。

「スキルス胃癌への道」ということですが、スキルス胃癌は大変予後の悪い病気です。また、若くして人を倒すことから社会的にも注目されている疾患であります。その上、スキルスはよくわかっていない謎の部分が多くあります。特にその成り立ちがよくわかっておりません。ですから、診断の難しさまで加わり、最も始末の悪い胃癌であります。では、スキルス胃癌とは何か、定義を明らかにしておく必要があります。

### スキルス型胃癌

### Borrmann IV型胃癌

### Linitis plastica型胃癌

日本語では硬性癌とも呼ばれ、明らかな腫瘍を形成せず、びまん性に固く、組織学的には癌細胞がばらばらと広がっており、豊富な線維性間質の増殖しているものを言います。似た言葉にBorrmann IV型胃癌があります。これもびまん性胃癌をあらわす言葉ですが、スキルスのほかに多量の粘液を産生する癌も含まれています。

いわゆる膠様腺癌とか、または粘液結節型腺癌と言われるようなものでありまして、これもレントゲンで見ますとBorrmann IV型に見えます。ところが、一番変わっている点は手でさわったときの感触ですね。こういう粘液産生癌は、むしろゴマ豆腐を握ったようなぐにやりとした感じでございます。それに対してスキルスは非常に固い。これは成り立ちが違っておりますので別物と考えて、そのことをわきまえて使われるのがよろしいでしょう。また、linitis plastica型癌と言われるものがございます。これはエックス線で伸展が悪く胃の發育不良のように見えるものですが、中村恭一先生の定義により、胃体高位の大彎に広がったスキルスと考えてください。

では、スキルスとはどのような發育進展の道をたどって形成されるものでしょうか。在来このような研究はレトロスペクティブスタディーによって行われるのが通例でしたが、これだけでは決して核心に迫ることはできません。なぜなら、レトロスペクティブスタディーで得られる情報は、内視鏡所見か、せいぜいレントゲンぐらいで、組織診断は得られていないことが多く、ここで癌と診断がついたらそこで手術されるわけですので、良好な情報になり得ないであります。それにレトロスペクティブスタディーの可能な症例はおおむね診断の見落とされた症例でありますので、各施設が余り公表したがりません。したがって、症例を多量に集めにくいわけであります。私のこの研究でも、レトロスペクティブスタディーのできた症例は2例にしかすぎません。

では、病理学的所見をもとにしてはどうかということになりますが、病理学的所見というのは、剖検時あるいは標本をつくったときの一断面をあらわしているのでありまして、その先でも後でもないということが病理学の矜持、襟を正して守るべきルールということになります。外科材料でもただ1例のみについて言うなら同じであります。しかし、多量の外科材料を扱うときは若干異なった意味を持ってきます。なぜなら、多くの手術材料の中には既にスキルスに

なって摘出されたものもあり、また、それより少し前に発見されて摘出されたものもあるでしょう。あるいは、将来スキルスになるはずのものが早期のうちに見つけれ、切除されたものもあるかもしれません。外科材料とはそういった症例の混在した山であります。整理されずに放置しておけば単なるごみの山ですが、厳正な基準で分別を行えば宝の山になるわけであります。

**症例選定の基準**

**II c型(M)胃癌**  
胃体部または前庭部にある未分化型 II c で粘膜に限局、Openの潰瘍を伴わない。粘膜での癌の広がりあまり広くない。50歳台以下。

**II c型(SM)胃癌**  
胃体部または前庭部にある未分化型 II c で粘膜下層の浸潤、Openの潰瘍を伴わない。粘膜での癌の広がりあまり広くない。

**限局性スキルス様胃癌**  
未分化型胃癌で豊富な線維化を伴ってINF-γの浸潤形式を持ち、癌部の組織像はスキルスと同じながら癌巣が限局性(平均3.0cm)で筋層または漿膜に及ぶ。

**広汎スキルス胃癌**  
未分化型のびまん性胃癌、豊富な線維化を伴いINF-γの浸潤形式を持つ。

そこで、私はこの研究を進めるに当たり、大岩外科で過去25年間に手術された胃癌400例の中から、スライドのような厳正な選定基準により、スキルス胃癌及びスキルス胃癌への発育進展の途上にあると考えられる症例を選び出し、それらを形態学的に早期のものから進んだものへと順序よくジグソーパズルを埋めるように配列し、スキルス胃癌への発育進展の道を探ってみました。スライドはその選定基準ですが、コンセプトは未分化型の胃癌であり、INF-γの形式で癌細胞はばらばらと進展し、進展に伴い豊富な線維化が認められ、さらに、粘膜面での癌の広がりが余り広くなく、かつ、オープン潰瘍、つまりⅢを含まない、しかも年齢層が若いということでもあります。

**表1.選定規準によって選出された症例数**

	II c 型 早期 胃癌		限局性スキルス様胃癌		広汎スキルス胃癌	
	20例		15例		13例	
	M	Sm	筋層(MP)まで	漿膜(SS,SE)	展開容易 Linitis plastica	展開困難
症例数	10	10	5	10	6	7
集中なし	5	3	0	2	2	3
集中あり	5	7	5	8	4	4

スライドはこのようにして選出された症例で

ありますが、II c 型早期胃癌のうち、M癌が10例と、SMつまり粘膜下まで行ったものが10例の計20例。次は、後で詳しく説明しますが、限局性スキルス様胃癌15例と本物の広汎スキルス胃癌の13例であります(表1)。



スキルスの最も初期は胃体部または胃角部付近に生じた未分化型 II c胃癌であると言われており、私にも異存はありません。中でも最も初期のものは、ただ陥凹だけの純粋 II c と呼ばれるもので、スライド左側の1列であります。これが純粋 II c でございまして、その次の列は集中を伴った II c ですけれども、これもやはりM癌ですね。次の2列は粘膜下層までいった II c であります。



次のスライドは、この研究を進めるに当たり私が特別に考案したグループで、限局性スキルス様胃癌の症例であります。これは筋層または漿膜までに及んだ進行癌であります。未分化型の癌がばらばらと広がり、多量の線維化を伴うものであります。この部分だけを顕微鏡下で観察すると、次に述べるスキルスと変わりはありません。ただ、限局性で、直径平均3cmぐらい



であります。内視鏡で見ますと、いわゆる IIc + IIa類似進行癌と呼ばれるものに近いものです。私の重視したいことは、次のスキルス胃癌の病変主座にこの限局性スキルス様胃癌のどれかに似た形を見つけることができることであります。



この13例は広汎スキルス胃癌であります。では、ここでスキルス胃癌の分類について私見を交えて述べてみます。スキルスは、主病変の部位によって2種類に分けて考えるのがよろしいかと思えます。1つは、主病巣が胃体高位大彎に広がったlinitis plastica型癌と、もう1つは胃角から前庭部にかけて存在するもので、報告者によって名前が異なっていますが、腺境界領域型としたり、単に狭窄型としたりしています。私は、胃が固くて、展開してはり付け固定が困難な形としました。この2つの型は、肉眼形態がやや違っており、病理組織で見る細胞も少し違って、この2つを区別しておかないとジグソーパズルがうまくつながりません。このスライドで、左の列と次の列の最初の1例までがlinitis plastica型のスキルスでありまして、残りは非常に固くて、展開固定の困難なスキルスでございます。現在の段階では、限局性スキルス胃癌から広汎スキルスに進展するかどうかは確証を得ているわけではありません。その間を埋める症例が少ないからであります。しかし、この後述べる症例などを見ますと、限局性スキルス様胃癌はやはり広汎スキルスの前段階ではないかと考えています。それを証明するため、病理組織所見を述べてみます。

これは粘膜内の IIc の組織像でありまして、

表2.粘膜(M)限定未分化型 IIc胃癌(10例)  
組織学的所見

	集中	組織像	リンパ管浸襲				血管浸襲			リンパ節転移
			Ly0	Ly1	Ly2	Ly3	V0	V1	V2	
症例 1	なし	Por2	○				○			なし
症例 2	なし	Por2>Sig	○				○			なし
症例 3	なし	Por2	○				○			なし
症例 4	なし	Sig>Por2	○				○			なし
症例 5	なし	Sig+Por2	○				○			なし
症例 6	有	Por2>Sig	○				○			なし
症例 7	有	Por2>Sig	○				○			なし
症例 8	有	Por2+Sig	○				○			なし
症例 9	有	Por2>Tub2	○				○			なし
症例 10	有	Sig	○				○			なし

症例1から症例5までは集中がないもの。症例6から症例10まではあるものですが、組織像は大抵Por2かSig、それにtub2が混じっていることがある。リンパ管侵襲はありません。血管侵襲もありません。リンパ節転移もありません(表2)。

表3.粘膜下層(SM)浸潤の IIc未分化型胃癌  
組織学的所見

	集中	組織像	リンパ管浸襲				血管浸襲			リンパ節転移
			Ly0	Ly1	Ly2	Ly3	V0	V1	V2	
症例 11	有	Por2+Sig		○			○			なし
症例 12	有	Por2			○		○			なし
症例 13	有	Por2	○				○			なし
症例 14	なし	Por2		○			○			なし
症例 15	有	Por2	○				○			なし
症例 16	有	Por2>Tub2			○		○			なし
症例 17	有	Por2+Sig	○				○			なし
症例 18	なし	Por2	○				○			なし
症例 19	有	Sig	○				○			なし
症例 20	なし	Por2>Sig	○				○			なし

次は、粘膜下層、SMまでいった IIc であります。これはほとんど集中があるということになります。集中なしというのもありますが、これは近ごろよく pre-linitis plastica 型癌と言われるものに相当するかと思えます。SMまでの IIc で特異な点は、組織像は変わりませんが、リンパ管侵襲が出てまいります。血管侵襲は余りないのですが、リンパ節転移もこの症例ではありませんでした(表3)。

次のスライドは限局性スキルス様胃癌でありますけれども、組織像はほとんど変わりありません。集中のないのはわずか2例で、ほとんど全部あります。特徴的なことは、リンパ管侵襲がすごく多くなり、しかもLy3というようなひどいものもあります。血管侵襲はごくわずかです。ところが、リンパ節転移がございます(表

**表4.限局性スキルス様胃癌  
組織学的所見**

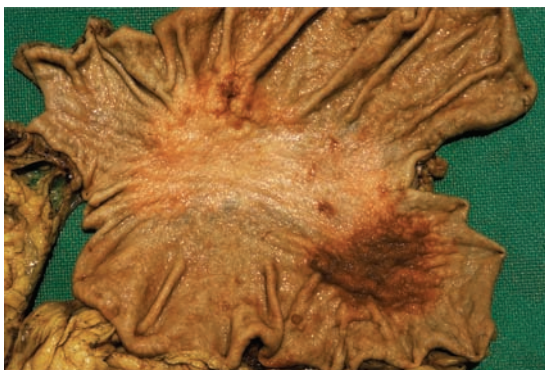
症例	浸透度	集中	組織像	リンパ管浸襲			血管浸襲			リンパ節転移	腫瘍の大きさ	
				Ly <sub>0</sub>	Ly <sub>1</sub>	Ly <sub>2</sub>	Ly <sub>3</sub>	V <sub>0</sub>	V <sub>1</sub>			V <sub>2</sub>
症例 21	mp	有	Porz+Sig	○				○			なし	30×27
症例 22	mp	有	Porz	○				○			なし	20×20
症例 23	mp	有	Sig	○				○			なし	25×15
症例 24	mp	有	Porz>Tubz				○	○			有(+++)	46×39
症例 25	mp	有	Porz>Tubz		○			○			有(+)	25×20
症例 26	Ss	有	Porz			○		○			有(++)	30×30
症例 27	Ss	有	Porz		○			○			有(+)	38×34
症例 28	Ss	有	Porz+Sig				○	○			有(+)	30×25
症例 29	Ss	有	Porz+Sig		○			○			有(+)	32×35
症例 30	Ss	なし	Porz		○			○			なし	35×30
症例 31	Ss	有	Porz+Sig			○				○	なし	23×21
症例 32	Ss	有	Sig		○			○			なし	37×22
症例 33	Se	なし	Porz>Tubz		○			○			有	25×20
症例 34	Ss	有	Porz			○		○			なし	20×20
症例 35	Si	有	Porz			○		○			有	35×25

**表5.広汎スキルス胃癌  
組織学的所見**

症例	原発	集中	組織像	組織像M層	組織像	リンパ管浸襲			血管浸襲			リンパ節転移	
						Ly <sub>0</sub>	Ly <sub>1</sub>	Ly <sub>2</sub>	Ly <sub>3</sub>	V <sub>0</sub>	V <sub>1</sub>		V <sub>2</sub>
症例 36	容易	有	Porz	Porz+Sig+tubz	Se			○		○			+
症例 37	容易	有	Porz	Sig	Se	○				○			++
症例 38	容易	有	Porz	Porz	Se	○				○			+
症例 39	容易	少ない	Porz	Porz	Se	○				○			++
症例 40	容易	有	Porz+Sig	Sig	Se	○				○			—
症例 41	容易	少ない	Porz	Porz	Se	○				○			—
症例 42	やや困難	なし	Porz	tubz	Se			○		○			+++
症例 43	困難	なし	Porz	Porz+Sig	Se			○		○			—
症例 44	困難	有	Porz	Porz	Se	○				○			—
症例 45	困難	有	Tubz>Porz	Porz>tubz	Se					○			+
症例 46	困難	なし	Porz	Porz	Se			○		○			+++
症例 47	困難	有	Porz	Porz	Se					○			+
症例 48	困難	なし	Porz>Tubz	Porz+Sig	Se					○			+++

4)。

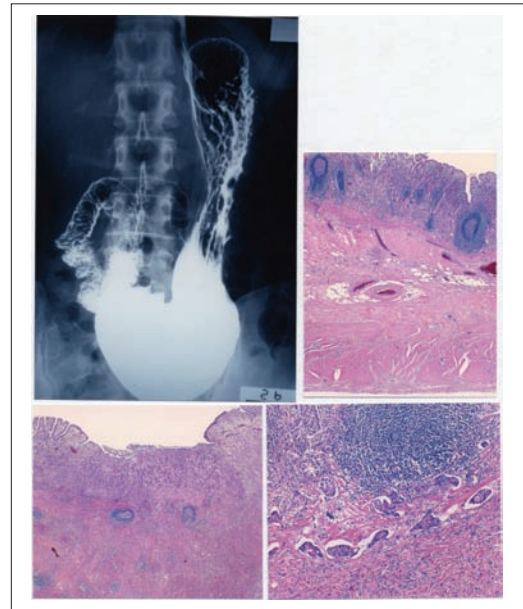
次のスライドは広汎スキルス胃癌であります。広汎スキルス胃癌になりますと、表の左側は全体の組織像で、右側は表層部に近い部分であります。表層部と深部が違うかどうかということを確認するのにやったのですが、大体同じです。リンパ管侵襲を見ますと、非常に高度になっております。血管侵襲は余りありませんが、リンパ節転移が多くあります(表5)。



次に、症例をお見せします。これはlinitis plastica型癌のスキルスのうちでも初期像と考えられます。病変の主座は胃角部やや前壁にあります。限局性スキルス様胃癌と似ています

けれども、実はこの体上部大弯に、ちょっと色が変わっておりまして、ひだがお厚くなって腫れたようなところがございます。この所がスキルスの癌であります。

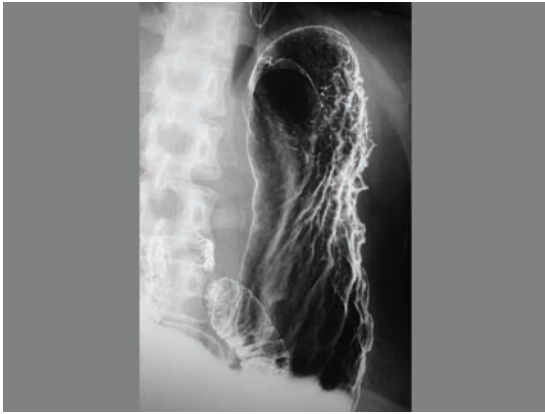
ところが、この2つの病変の間は連続して浸潤していないということがございます。



これはレントゲン像でありまして、こういうような固さがあったら、まずlinitis plastica型癌と考えていただいて間違いありません。これは主病変の組織像、こちらが上のほうの組織像です。その間には連続性の癌はなくリンパ管侵襲だけです。この症例を素直に考えれば、小弯側に非常にリンパ節転移が多いものですから、このところからこちら側へと異常リンパ流によって胃壁内を大弯側に転移したと考えるべきであります。

この症例は、胃体部にIIa+IIc類似進行癌と言える病変を認めるレントゲン像です。

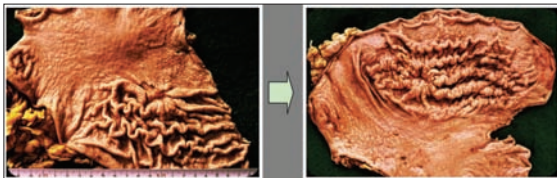




でも胃体高位大弯側、大弯側を見ますと、こういうように著しい伸展不良がありまして、これは全くlinitis plastica型癌の特徴であります。こういうもので胃炎はありません。

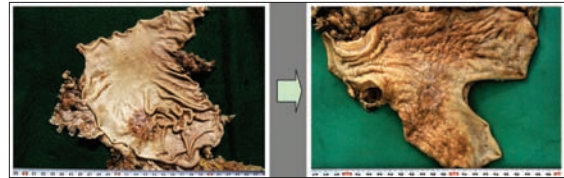


これが摘出した胃癌であります。ここに主病巣がございます。主病変から離れて大変にずうっと広がった癌がございます。しかもこの2つの病変の間には直接浸潤像はございません。ただし、漿膜下のリンパ管に癌を認め、リンパ節転移も高度であります。したがって、リンパ行性に胃壁内を胃体高位大弯に進んだと考えるべきであります。

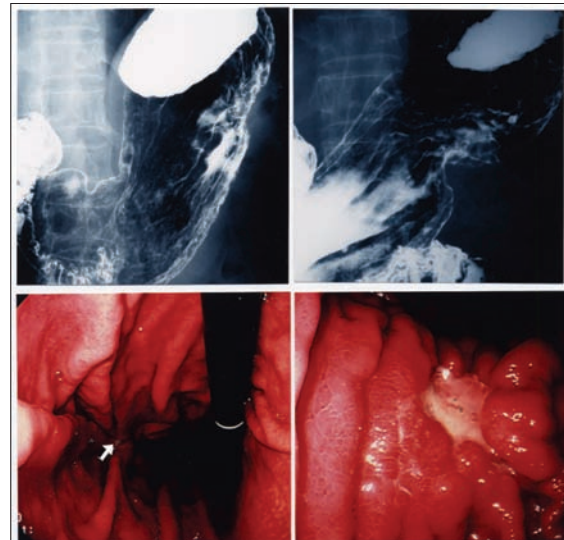


次のスライドも同様のものですが、左側は限局性スキルス様胃癌で、右側はこの主病巣が全体に広がって広汎スキルスになったと考えられます。

次のスライドも左側は限局性スキルス様胃癌の病変でございますが、これが進んでくると多



分こういう形になって、右側の様なスキルスになると思われます。主病巣は両方共よく似ていると思います。



この症例は私にとって悔恨の1例であります。1年前、集団検診の内視鏡検査で異常なしとされました。ところが、その翌日にエックス線で見ますと、大弯側に硬化像がありまして、ここにニッシュがございます。限局性スキルス様胃癌をうかがわせる所見であります。このとき内視鏡のやり直しを命じておけばよかったです。昨日内視鏡はやっていることですから、2カ月ほどしてからまた再検しましょうと申しておりましたけれども、来られませんでした。ところが、1年後に来られたのがこれでございます。硬化像はさらに広がっておりまして、癌は多分ここにあったんだと思うのですけれども、それがこんな形になった。はっきりしてきたのがちょうど1年後でございます。この症例を見れば、限局性スキルス様胃癌が1年後にlinitis plastica型のスキルスになったと考えるべきでしょう。

これが摘出された標本でございますけれども、ここに原発巣がございます。それがぐわっと広がっているわけでございます。これらの症例



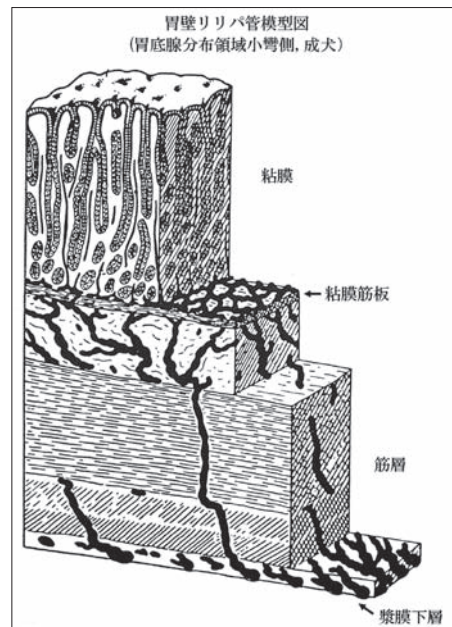
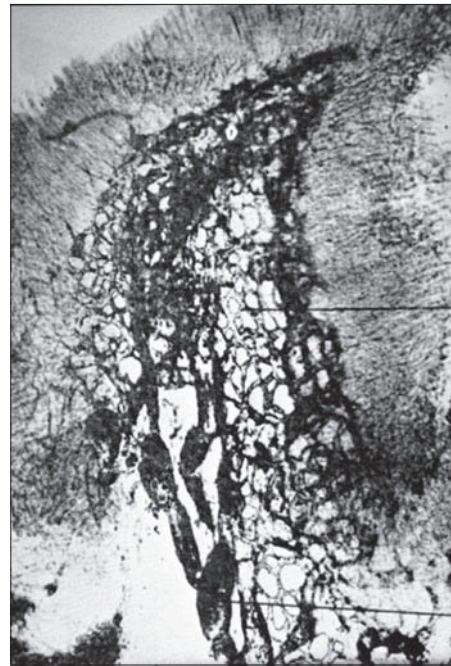
から既におわかりのように、癌がスキルスに進展していくには、胃壁内を直接広がっていくもののほかに、リンパ管による浸潤が重要なものとして浮かび上がってくるわけであります。



例えば今のような症例は、多分最初はこのようなものだったと思うのですが、後にはああいう拡がったスキルスになったわけでございます。

このスライドは、私が50年前に胃壁内リンパ管の構築について研究したときのものです。胃壁内の粘膜から墨汁を注入し、透徹標本にしたものであります。細かい網目の所が全部粘膜内のリンパ管でございまして、これは粘膜内の粘膜筋板の直上にあります。非常にきれいなパターンをつくった網目でございまして、これには弁はございません。ところが、ここに大きいのがたくさん見えておりますが、これが粘膜下のリンパ管でございまして、弁がございます。

この模式図は、私の研究の結果、胃壁内各層のリンパ管の構造と密度を示したものであります。粘膜にあるのがきれいなリンパ管網でありまして、粘膜筋板を通過して、粘膜下層に極めて密度の濃いリンパ管網がございます。筋層面にはただ貫く管があるだけで、ほかはありません。



漿膜下層には小彎側と大彎に密であります。特にこの粘膜下層のリンパ管を見ると、ちょうどヘチマのスポンジを見るような感じでございます。極めて密であります。

このスライドは粘膜下層のリンパ管を銀染色したものであります。粘膜のここに細かい網目が見えているのは内皮細胞で、内皮細胞の細胞と細胞の間が銀で染まっている線でございます。これが弁でございます。この標本では見えませんが、マロリー染色を併用してみますと、この内膜の外側にごくわずかの膠原線維があるだけであります。つまり、この薄いリンパ管壁



は未分化型胃癌により容易に侵され、また胃壁内を正常、または閉塞によって流れを変えたリンパ流によって伝搬していくことが推論されます。実は胃のリンパ系に関する研究は既に110年も前にCunéoという人が行っております。非常に立派な研究でありまして、Cunéoによれば、胃には4つのリンパ流があることを図示し、その図は多くの外科の教科書にも載せられているほどであります。フランス語で書かれておりましたのでよく読めなかったのですけれども、実は胃のどの層から墨汁を注入したのか、よくわかりません。つまり、研究方法がよくわからなかったものですから、私は、これを胃の粘膜側、粘膜下層、それから漿膜と各層から入れて実験してみたのですけれども、Cunéoの流れはほぼ正確でございまして、これを凌駕するものは出てきませんでした。一方、私と同時に研究した原口という先生がおりまして、成犬を使った胃からの流出リンパ管結紮実験によりまして、結紮後、十数日で正常とは違った方向に流れていく異常リンパ流が生ずることを報告しております。既に私が述べましたように、限局性スキルス様胃癌からスキルスになりますと、多数のリンパ節転移とリンパ管浸潤があり、こうなりますと胃壁内を正常リンパ流とは違った方向に流れるリンパ流が生じ、その異常リンパ流によって広がりを見せるようになり、スキルスの診断は一層困難なものとして多彩な形態を示すようになるものと考えられます。

次のスライドは5年生存率でありまして、5年以上たったものだけで見たものでございます。

表6. 5年生存率

	IIc型早期胃癌		限局性スキルス様胃癌		広汎スキルス胃癌	
	粘膜	粘膜下	筋層	漿膜	展開容易なもの	展開困難なもの
症例数	8	8	3	8	4	4
生存	8	8	2	7	1	0
死亡	0	0	1	1	3	4
5年生存率	100%	100%	83.3%		12.5%	

手術後の5年生存率であります、IIcであれば、粘膜内であれば、粘膜下層であれば、100%であります。ところが、限局性スキルス様胃癌になりますと83.3%。しかし、これでも非常に良好な成績であります。ところが、スキルスになりますと12.5%、もうほぼ全滅に近いわけでございます、ただ1例だけ7年間生きたのがおりましたが、それも7年後に癌死しております(表6)。このことを考えてみますと、最初はゆったりとした発育であったものが、限局性スキルス様胃癌から、広汎スキルスに変わっていくときにドラマチックな変化が割に急速に起こったことをあらわしていると思います。その変化とは何か。それは胃壁内のリンパ系を介した広汎化と同時に、リンパ管と腹膜を介しての全身化が起こったものと考えられます。このために、リンパ節郭清とともに胃全摘術を行っているにもかかわらず、外科医の手の届かぬところまで転移が進んでおり、予後が不良になったものと考えられます。

これが最後の結論であります、今回の研究で1)、2)、3)がノイエスであります。(1) 広汎スキルスへの発育進展の過程を探るために、その途上にあると考えられる症例を選定して順序よく配列し、進展の筋道は多分こういうことであろうということを考案した。(2) 限局性スキルス様胃癌は広汎スキルス胃癌になる前段階として非常に重要なものと考えられる。(3) スキルス胃癌の進展に関し、癌が横に拡散的に広がっていくもののほかに、胃壁内をリンパ行性に伝搬するものもあると考えるべきであります。4)、5)、6)はこれに付随した臨床的に大事なことでありますが、(4) 限局性スキルス様胃癌のときまでに発見し、広目の胃切除を行うこと

### 結 論

- 1) 広汎スキルス胃癌への発育進展の過程を探るため、その途上にあると考えられる症例を選定して順序良く配列し、進展の道すじを推定する方法を考案した。
- 2) 限局性スキルス様胃癌は広汎スキルス胃癌になる前段階として重要なものと考えられる。
- 3) スキルス胃癌への進展に際し、癌が横に拡散性に拡がって行くもの他に、胃壁内をリンパ行性に伝播するものもあると考えべきである。
- 4) 限局性スキルス様胃癌のときまでに発見し、広めの胃切除を行うことが広汎スキルス胃癌への進展を防ぎ、治療成績を向上させるこつである。
- 5) そのためにはX線透視診断を重視し、内視鏡と併用して診断をすることが重要である。
- 6) スキルス胃癌を診断する際、大きい皺壁の所を生検してもおおむね癌を発見することはできない。確実に陥凹病変部から大きめの材料を採取することが肝要である。

は広汎スキルス胃癌への進展を防ぎ、治療成績を向上させるこつであります。(5) そのためには、エックス線透視を重視し、内視鏡と併用し

て診断することが重要であります。(6)、スキルス胃癌を診断する際、大きい皺壁のところをどれほど生検してもおおむね癌を見つけることはできません。確実に陥凹病変部から大き目の材料を採取することが肝要であります。このためには、おおむね病変部は硬いですから、病変部を斜めに見ますと、鉗子が斜に出ますから、つるつと表面をこするだけで大きいのが取れません。真正面に見て取ろうと思ったら、側視型またはK型という斜視のものを使って、真正面に持って行ってがっちり取らないと診断ができないということでございます。

以上でございます。

## — 総合討論 —

○永田座長 ただいまから総合討論に移ります。

ただいまご登壇していただきました5名の先生方と総合討論ということにしたいと思いますが、一つ一つ非常に演題が違いますので、1個ずつご質問等がございましたら、近くのマイクまで進んでいただきまして、所属とお名前についてご発言をいただきたいと思います。

最初は、大慈弥先生の「マイクロサージャリーを応用した先端的な乳房再建術」でございますが、どなたかご質問、ご発言等がございましたら、今言ったような形でご発言をお願いいたします。どなたかいらっしゃいませんか。

乳房再建術自体は保険の適用ですね。

○シンポジスト (大慈弥) はい。先ほど申しましたように、自家組織、皮弁、筋弁、背中やそういう自分の組織を使った乳房再建術というのは、同時再建の場合も二期再建もすべて健康保険が適用されるようになりました。

○永田座長 これは、乳癌で切除された方は今ほどの程度、ほとんど受けられるんですか。

○シンポジスト (大慈弥) まだまだ非常に少ないほうだと思います。はっきりしたデータは覚えていないのですが、欧米の割合からいうと多分5分の1ぐらいの方だと思います。

○永田座長 半年後に乳頭と乳輪をおつけになるということですが、あれはちょっと聞き逃したのですが、入れ墨がどうのと。横から見ると……。

○シンポジスト (大慈弥) いろいろな方法があるのですが、乳輪と乳頭は別なんです。乳頭は反対側の乳頭を半分そいで移植する場合がありますし、それから、皮弁といいまして、局所の皮膚を入れかえて乳頭の高まりをつくる。ただ、その場合は色が白いままですから、のちに医療用の入れ墨で黒くします。乳輪は大腿の基部、外陰のところから皮膚を移植しますと色素沈着により茶色になります。もっとも医療用の入れ墨を使う場合もあります。

○永田座長 感覚はどの程度まで……。

○シンポジスト (大慈弥) 神経をつなげば感覚は早いと言われてはいますが、通常はそういうことはしませんで、だんだん周りから少しずつ感覚は戻ってきますが、やはり正常の部分に比べると鈍い感覚になります。

○永田座長 成功率が97%で、3%ぐらいは血行不良になるということですが、全部が無くなるわけではないですね。

○シンポジスト (大慈弥) このマイクロサージャリーの怖いのは、だめな場合は全部だめになるんです。皮弁は直径1mm~2mmの血管のみで栄養されるので、万が一、動脈あるいは静脈に血栓ができますと皮弁の全部がだめになります。従ってall or nothingの手術と言われてはいます。ですから、もしうまくいかない場合の犠牲は大きい訳です。そういう場合は、backup flapと言いまして、次の皮弁を、僕らの場合は背中の皮弁ですが、まずお腹でやってみて、どうしてもだめな場合にはそのバックアップとして背中のほうを使うところまで準備して手術をするようにしています。

○永田座長 それをカラードップラーでチェックするということでしたけれども、これはだめだというのはどの辺で、見る前に、肉眼的よりも早くわかるということですか。

○シンポジスト (大慈弥) まだ客観的なものははっきりした基準が出ていないのですが、一番はやはり経験的に目で見ると。皮弁の場合、色がわかりますから、動脈の血栓の場合は当然白くなりますね。paleになって冷たくなる。静脈の場合は鬱血してどんどん紫斑も出てきますので、それで大体わかるのですが、ただ、血流がぎりぎりの場合はなかなか判断に苦慮することがありまして、そういう場合にああいうカラードップラーであったり、温度計であったり、そういうものを基準にして見ながら判断します。

○永田座長 大慈弥先生、どうもありがとうございました。

どなたかほかになければ、次の野口先生のが

んペプチドワクチン療法に進みたいと思います  
が、よろしいですか。

それでは、野口先生のがんペプチドワクチン  
療法につきまして、どなたかご発言、ご質問が  
ございますでしょうか。だれか言ってもらわな  
いと、座長として非常に困るんですけど。どう  
ぞ遠慮されずに何でもお聞きになってよろしい  
と思います。先ほど途中で発表がありましたよう  
に、久留米大学としても最後の知的クラス  
ターが仕分けにかかって、だめと発表があった  
ときはもうびっくり仰天でございまして、でも、  
復活したということで非常に喜んでおりますが、  
そういう事情で……。

○会場参加者（廣瀬） 治療というのですけれ  
ども、予防までやっているんですか。

○シンポジスト（野口） 今、がんペプチドワ  
クチン療法というので我々が主体にやっている  
のは、治療ワクチンということでやっておりま  
す。ただし、これはC型肝炎が肝臓に非常にな  
りやすいということで、C型肝炎に特異的なペ  
プチドを開発しました。C型肝炎患者さんを対  
象としまして、肝臓の再発あるいは進行予防、  
そういうことで現在臨床試験としては行ってお  
ります。将来的には、C型肝炎の患者さんは非  
常に多うございますから、これが開発されると  
非常に福音になるといって期待しております。

○会場参加者（廣瀬） 先生のおっしゃるよう  
に、確かに癌が免疫に関係あると本当に言い出  
したのは15～16年前ですよ。ですから、こ  
こまで非常に進んだ研究をなさっていると。私  
から考えて、世界的にも非常によい研究をして  
いると。地方の学会でなくて、これは本当に世  
界的なことをやっていたらと私は思います。  
本当によいお仕事をなさって、心から感謝  
の意を表します。

○永田座長 廣瀬先生、どうもありがとうございます。

あと、皆さんいろいろ聞きたいと思いき  
れども、多分みんな聞きたいのは、費用と、前  
立腺、先生がご専門のところがいいと思いき  
けれども、どのくらいかかるか。私が知ってい  
るあれでは、もう希望者が殺到して一時的な

かなか受けられないということを知ったので  
すけれども、現在のそういう状況。費用が幾ら  
かかるのか。それから、ぱっと申し込めば、当然  
すぐ始められないでしょうけれども、可能な  
かどうか。それから、どのくらいの期間がか  
かるか。その3点について教えてくださいか。

○シンポジスト（野口） まず費用に関して  
ですけれども、500例ぐらい探索的臨床試験を  
行いました。これはすべて研究費をもとにして無  
料でペプチドを、そういう臨床試験に参画して  
いただくという条件でやっておりました。安全  
性と有効性がある程度わかってまいりまして、  
それからいろいろマスコミとかにも話が乗りま  
して、全国からぜひ受けたいという方が非常に  
多数来られるようになりました。昨年4月から  
がんワクチン外来を久留米大学で開設しまして、  
それと自由診療という形で安全性が担保されて、  
その上で、ただ自由診療といいますが、一応  
倫理委員会にすべてプロトコルを通しました。  
臨床研究のもとで自由診療という形でやるとい  
うことで、混合診療を国が認めておりません  
ので、我々のところでワクチン投与だけを行う。  
それから、紹介の先生のところでは従来の治療、  
検査等はやっていただいて、お互い連絡をとり  
ながら、その治療効果を見ながら臨床研究を  
やるというやり方で昨年4月から自由診療でや  
っております。

具体的な費用としましては、ペプチド代と、  
それからアジュバントという油にまぜてペプチ  
ドを使いますので、これが非常に高くかかります。  
それから、免疫機能検査代、人件費等々を  
入れまして、ほとんど我々として収益はないの  
ですけれども、6回投与で約60万円、そういう  
値段でやっております。そして、来られた方は  
進行癌の方が非常に多うございますから、6回  
を1クールという形で行っております。そうい  
う中で少なくとも2クール、12回投与をお勧め  
してやっているとこでございまして。

○永田座長 2クールですと期間はどれくらい  
かかるんですか。

○シンポジスト（野口） 最初、免疫の場合、  
ある程度ブースティングが必要ですから、6回



投与、1クール目は週に1回投与、それから2クール目は2週間に1回投与で6回。それから免疫反応と臨床効果を見て、患者さんの希望があれば、その後は月に1回あるいは3週に1回投与で、患者さんの希望に応じて継続可能である、そういうやり方でやっております。

○永田座長 その外来に行けば、現在は適応があればオーケー、大丈夫なんですね。

○シンポジスト(野口) 最初、がんワクチン外来を昨年4月にやりましたときに、我々も限られた人間と限られた施設でやっておりますので、非常に予測がつかなかった。どのくらい来られるかわからなかった。そういうところで、完全予約制でインターネット上で応募していただきまして、資料を請求していただいて、それを患者さん個人ではなくて、紹介の先生に紹介状をつけていただいて、適格症例だけを受け付けるということで、最初60名ほどで公募したのですけれども、1時間でもうパニックになりました。その後いろいろと我々も体制をつくりかえまして、現在ではすべての癌種、オールステージ、そういうところに対応可能ということで、インターネット上で応募いただければ——これは、直接来られてもできないようにして、完全予約制にやっております。ですから、していただければ、現在の公募状況の中ではほとんどの方が受診できるのではないかと考えております。

○永田座長 どうもありがとうございました。

どなたかご質問はございますか。ないようでございますので、私が1人でしゃべっておりますけれども、次はロボットについてでございます。タイトルでは医療福祉ロボットですけれども、いろいろな種類のロボット、あるいはナビゲーションとかいうお話でしたけれども、どなたかご質問がありますか。

○シンポジスト(大慈弥) 先生のご講演、大変興味を持っていたのですが、今、大学病院のほうで医療安全をやっている、年間に450件近く転倒・転落のインシデントが起きています。我々のグループには弁護士が2人入っているのですが、その対策をかなりしっかりしておかないと数千万単位で訴訟に負けてしまう。そ

ういう中で先生の、前から座ってそのまま移動ができるというのは安全面でも非常に大切なツールになるのではないかと思うんです。特にインシデントを見ていると、移動のときに大概転ぶんです。ベッドから車いすへ移るときであったり、トイレですね。ああいうのがもっと自由に使えるようになればいいなと思ってますけれども、その辺の将来の展望があったら教えていただきたいんです。

○シンポジスト(橋爪) ありがとうございます。

先ほどのいわゆる車いすをロボット化したものは、どうしてもご家庭であるとか、病院の中でもそうですけれども、介護をする人が必要である。それを何とかご自分だけで移動できないか。それから、アンケートでもかなりの方が、トイレに行くのが介護の人を介してでないといけないというのは非常に辛い、あるいは外にも自由に行きたいという希望が非常に多くございまして、そのためにはどうしたらいいかということから、九大のリハビリテーションセンターの高杉先生が中心となってつくったものでございます。今までは後ろ向きに座っていたのが前向きで座るということで、1人で確実に乗れるのは実証できているのですけれども、今、先生がおっしゃいました安全面のところで、本当に転倒することがないかどうか。そういったことも含めて、デンマークとかシンガポールといったところで実際のフィールドを使っての実証実験を今から進めていくところでございます。

本当は日本の企業からパートナーをぜひつけていただいて実証実験をやりたいのですけれども、なかなか日本企業のメーカーの方はパートナーとなっていただくところは少のうございませう。そこが非常に残念ではございます。もう少しそういったところを詰めた上で実際に製品化という形にしていきたいと思っております。

○永田座長 先ほど画像を見ながらロボットをやるのですけれども、先生方は専門医制度とか、専門性というか、だれでもがやっているものではないと思いますけれども、その辺の制度というのはどういうふうにご考えておられるのですか。

○シンポジスト(橋爪) 今世界で動いている

手術ロボットは先ほどご紹介いたしましたda Vinciですけれども、これがようやく10年かかって昨年11月に日本でも医療機器として薬事がやっと通ったんです。厚生労働省からの条件として、トレーニング体制をきちっとすることと、その条件の資格の中に、日本内視鏡外科学会での技術認定資格を持っている人がいる施設で行うといった条件がついています。今後ロボット手術を安全に普及させていく上では、そういったことがクリアできないと使用できないことにはなろうかと思っています。

○会場参加者（廣瀬） 日本にはda Vinciはどれぐらいあるんですか。

○シンポジスト（橋爪） 残念ながら、先ほど7という数字が書いてありましたけれども、まだその程度でございます。

○会場参加者（廣瀬） 日本でつくることはできないですかね。

○シンポジスト（橋爪） 実際には日本製ロボットは開発段階ではできているのですが、それを製品化してくれる企業、日本のメーカーがなくて、それ以上進んでいないというのが実情です。

○会場参加者（廣瀬） 要するに、日本の政府の研究費が物すごく少な過ぎると思います。ですから、やはりそれを何とかしないと私には思えませんけれども、そこは根本的な問題じゃないですかね。産学連携だけでやっていけないので、官がどうしても入ってこなきゃいけないので、日本の医療研究費というのは非常に少ないんです。アメリカの10分の1以下ですから、これは絶対にお互いに努力して何とか増やすようにしましょうよ。

○シンポジスト（橋爪） ありがとうございます。ぜひ廣瀬先生のほうから言っていただくと大分違うと思いますけれども、特に治療機器でございますね。治療機器が日本は壊滅的な状況でございます。ぜひこれを日本から世界に出せるようになったらと思っています。

○会場参加者（廣瀬） デイスポも輸入していますから、実にばかばかしい話なんです。

○シンポジスト（橋爪） ありがとうございます。

○永田座長 橋爪先生、最後ですけれども、ドクターとしては非常に特異な分野に進まれたと思いますけれども、どうして先生はこういうあれに行こうと思われたのかなと思ひまして、非常に難しいですよ、物理とか、そういう理學系というか。

○シンポジスト（橋爪） 私自身は消化器外科が専門で、門脈圧亢進症、食道静脈瘤であるとか肝硬変症であるとか、そういったものを対象とした治療をずっと歩んできました。門脈圧亢進症の治療自体が手術全盛の時代から内視鏡治療の時代へと大きく変わってきてまして、ちょうど外科全体がオープンな手術から内視鏡を使った手術、あるいはロボット手術へと変わるのよりも少しステージ的には早く門脈圧亢進症の治療というのは進んでいます。九大は昔から井口教授が門脈圧亢進症の手術をやっておられましたけれども、杉町教授の時代になって内視鏡手術から次にロボット手術へと変わってまいりました。ただ、無論これは自分一人ではできなくて、全国のいろいろな大学の先生、工学部の先生と一緒にやっている仕事でございます。

○永田座長 どうもありがとうございました。

それでは、次に尾辻先生に、心不全の両室ペーシングの話でございますが、どなたかご質問ございますか。整形外科医にとりましては非常に苦労しておるのですけれども、座長として。

先生、途中でできないということもあるんですか。ずうっとカテでやっておられて……。

○シンポジスト（尾辻） はい。右房から冠静脈洞に入れて、そして左室側壁の冠静脈までペーシングカテーテルを進めるというのが技術的になかなか困難でありまして、私たちのところで年間20例ぐらいやっています、この3年ぐらいで50～60例ぐらいで、そのうち2人できなかったです。1人はアノマリーで冠静脈洞が2本ある。2本とも小さいというような人と、もう1人は小さくて、場所が通常のところよりもちょっと違って、カテーテルがそちらに行かなかったというようなことであります。ですので、3%とか5%とかの人でうまくいかないことがあり得ます。

○永田座長 これも先ほど橋爪先生にお尋ねしたのと同じですが、かなり専門性が要ると思うんですが、これをしていいという専門医もあるんですね。

○シンポジスト(尾辻) はい。日本心不全学会と日本心電学会が共同でこういったものの認定医をつくっております。その認定医が2人以上いる施設で行うこととなっております。

○永田座長 そうしますと、福岡県では大学病院は全部できるんですか。

○シンポジスト(尾辻) 大学病院はすべてやっていると思います。

○永田座長 安心しました。

○シンポジスト(尾辻) 大学病院以外でも行っており、一番症例が多いのは小倉記念病院です。

○永田座長 ありがとうございます。どなたかご質問ありませんか。

○会場参加者 基本的なことで失礼いたしますが、きょうはおもしろい話をありがとうございました。よく電車とかで優先とって、電気、心臓のペースメーカーとかが入っている方たちの近くでは磁石があるといけないとかいうのを聞いたりするんですが、このペースメーカーの場合は強い磁場が入ったりするといけないとか、何かあるんでしょうか。

○シンポジスト(尾辻) 通常のペースメーカーと同じであります。電子レンジは良いのですが、IH電磁調理器やIH炊飯ジャーは危険で50cm以上離れなければいけません。携帯電話であれば、22cm以内の近くで使うとよくないとか、そういうことは通常のペースメーカーと同じになります。そして、金属ですのでMRIも当然できません。

○会場参加者 最近CTでもちょっと危ないという話が出ているんですが……。

○シンポジスト(尾辻) そうですね。CTもそうです。冠動脈CTとかヘリカルCTでデバイスに放射線が直接当たることは禁忌だと思います。

○永田座長 どうもありがとうございました。

それでは、最後に「スキルス胃癌への道」のご講演をいただきました大岩先生にどなたかご質問があればお願いしたいと思います。

○会場参加者(岡村) 九州がんセンターの岡村です。先生のスキルス胃癌への情熱は大変感心して聞かせてもらいました。2つほど。

先生の研究の一番のポイントは、限局性スキルス様胃癌、ここに目をつけられたことだと私は思っているんです。基本的に早期癌の段階からスキルスに行く時間的経過がなかなかわからないものですから、先生がそこに目をつけられたのだと思うんですが、1つのポイントは、限局性スキルス胃癌の発見の頻度がどのくらいあるかというのがわかれば、もし発見の頻度が非常に低いということであれば、この時期が非常に短いということになりますね。そういう意味で、頻度がどのくらいあったかというのは、発生頻度といいますか、その分布の頻度。

○シンポジスト(大岩) 頻度と言われますと、大体この400例の中でIIcを20例出したんですけども、限局性スキルス様胃癌は15例出しているわけです。大体これぐらいの頻度です。別に症例を隠したり、のけたりしていないので、大体これぐらいはあると思ってもらっていいと思います。

○会場参加者(岡村) いわゆる多い少ないといふところから見ると、どの程度になりますか。早期癌のIIc型に比べて……。

○シンポジスト(大岩) 限局性スキルス様胃癌の期間はそんなに短くないと思うんです。だから、こんなたくさん見つかるのであって、要するに、IIa+IIc like advancedはどここの研究会でもいっぱい出てくるんです。ということは、この期間はかなり長いということが言えると思います。ところが、それからスキルスになるまでの期間が短いんです。それを私の見たところでは1例は1年ですものね。もう1例は6カ月です。そんなに短いものだから、その間の病変が見つかりにくいんです。ただ、私のところでは2例見つかりしております。本当のスキルスと限局性スキルス様胃癌との間をうめるのがきょうお見せしました2例あります。だけれども、非常に少ないということが言えます。ということは、短いと。

○会場参加者(岡村) ということは、限局性

までの段階で見つければ何とかいけると。

○シンポジスト（大岩） そうなんです。それまでの間に見つけていただくのが絶対大事なことであります。

○会場参加者（岡村） それはどういうふうにしたら見つかるのですか。

○シンポジスト（大岩） やっぱりきめ細かいレントゲンと内視鏡をするということですね。ただ、内視鏡だけで全部わからぬかと言われたら、内視鏡の器種を変えたりしながら熱心にやればみつかるかも知れません。しかし東京でもしゃべったし、おとといは長崎でもしゃべったのですけれども、レントゲンを撮らないで内視鏡だけで見たら、見つからぬことがあるわけです。特に今のような細径の内視鏡を使って直視型の内視鏡でされたら、見つからぬことがあるわけです。

だから、私への質問で、スキルスというのは胃炎みたいに穴のあいていないスキルスがあるんですかと聞かれました。そんなものはないですよ、私は見たことがないと言ったんですけども、その先生は、内視鏡で陥凹が見えなかったと言うんです。だから、見えていないんです。現に見えておっても、遠くであれば見えにくい

んです。だから、特にスキルスが疑われる場合は、内視鏡とレントゲンを併用してやっていただきたい。それで硬化したようなところがあったら、そのところをできれば側視型で見たい。これが私の言いたいことです。これは、八尾先生もそんなことを言っておられますね。

○会場参加者（岡村） どうもありがとうございます。

○永田座長 どうもありがとうございました。

大岩先生には非常に経験に基づく話で、もっとお話を聞きたかったのでございますけれども、私の不手際もありまして時間がオーバーしてしまいました。

きょうは5名の先生方に、大岩先生は非常に経験に基づく貴重なお話をさせていただきましたし、ほかの先生方には最新の医療というか、最先端の医療についてお話をさせていただきました、我々会員に大変勉強になりました。どうもありがとうございました。

今後ともご発展を祈念して、このシンポジウムを終わらせていただきます。どうもありがとうございました。



# 特別講演

テーマ

「日本の医療と介護の活路を拓く」

日本医療経営学会理事長

秀明大学名誉教授

元ニューヨーク医科大学外科教授

廣瀬輝夫



# 「日本の医療と介護の活路を拓く」



日本医療経営学会理事長  
 秀明大学名誉教授  
 元ニューヨーク医科大学外科教授  
**廣瀬 輝夫**

今回、横倉会長のお招きいただきまして、崩壊寸前の日本の医療と介護の活路を拓くかという話をさせて頂くわけですが、学問的な話というよりも、やはり一番大切なのは現行の医療と介護制度に対応して我々はいかにして医者として生きていけるか、医療機関として健全な経営ができるかということもやはり大きな問題だと私は思うんです。ですから、学問的な話はほとんど抜きにしまして、実際どうしているか、どうしたらいいかという事を取り上げたいと思います。

私自身、実は鳩山首相のシンクタンクで医療介護部分科会会長として提出した、緊急提案

十ヶ条は次のようですが、しかし、本当に日本の医療をよくするためには中長期にはどうしたらよいかという次の十二ヶ条をお手元に差し上げましたが、それについて詳しいことを説明するより、実際に世界での医療介護制度から見てどういう状態になっているかということをお話しして、そして医療経営を健全にやっていくためには病院や診療所はどうしたらよいかということに主力を注いでお話ししたほうが、皆様のおためになると思いますので、詳細については私の著書の「日本の医療・介護のあるべき姿」をもし読んでいただければ、実際に日本の医療ではどういうことが問題になっているかということがよくおわかりになると思います。

本題に入ってお話ししたいと思います。現在日本も世界も経済不況に陥っておりまして、一遍にいろんな改革をしようと思ってもできません。要するに、10年間日本も診療費を10%近く切り下げで来ているわけですから、それを一遍に元に戻すわけにはいきません。しか

**緊急提案十ヶ条**

1. 診療費支払は、過去十年間に10%削減されており、本年度経済成長予測の2倍に当たる4%に増額し、70%が年債に陥り経済的破綻に瀕している医療介護機関の再建を図る。
2. 医療と介護から不当な営利的搾取を排除するには、営利および株式会社による医療介護機関の課税を倍増し、公益および教育研究医療機関や介護施設の財政を健全にするため課税免除し、地域の医療介護施設を擁護することにより国民の医療と介護への不安感を除去する。
3. 診療費支払を医師支払と医療介護機関支払とに分割し、医師支払は直接支払とし、医師の診療意欲の増大で医療の質の改善を図り、一般診療医には軽度、専門医には大幅に支払を増大し、医療機関勤務医と一般開業医師との収入格差の逆転で勤務医の流失を予防する。
4. 地域中核病院の産科医、小児科医、救急医の不足を補うため、一般開業医、助産師の院内診療を認可し、社会福祉士、保健師、介護士などのコ・メディカルの参入を促進する。
5. 自己および所属会社の営利のために専念するケアマネージャーの従業は廃止し、地域の保健所と非営利医療介護センターを統合し、所属の社会福祉士や介護士を介護に従事させる。
6. 医療および医療関連研究費の公的補助を倍増し、先進国並みの研究費を支給し、近年遅れている医療技術、製薬、医療器具の開発の促進を図り、国民の健康福祉を維持する。
7. 医師不足を補うために、医学校受験資格、国家試験を設け合格者には理科系大学卒業生から医科大学3年次までの編入受験と医学部定員増加により年間約4千人の在学生増員を図る。
8. 国家試験を三分し医科大学就学後2年度に基礎医学の試験、第4年度に臨床医学試験を実施し、第5年度からは実施臨床に従事させ卒業後、2年間のインターン制を廃止し、卒業1年の訓練修了生に対して第3次国家開業医試験合格後医師権を与え、一般開業を許可する。
9. 労働能力のある高齢者および失業者の介護への参加を促進させるため、外国からの介護士への支給は据え置き、日本人介護士への支給額を倍増して介護での人員の充足を図る。
10. 地域の医療や介護に精通している都道府県政府に主導権を与え、地域中核病院、保健所、介護福祉センターの機能を改善し、地域の医療介護を促進させるために、地方政府への交付金の増額を行い、地域の医療介護費の格差の是正に対しては、地方税を許可する。

**中長期提案 十二ヶ条**

1. 厚労省から厚生省を独立させるか、文部省と合併して、厚文省または、厚生人文省とする。または医学、看護、薬学、コ・メディカルの教育制度を厚生労働省の管轄下に置く。
2. 医科大学を分離して、医系理科大学（フレディカル）3年と医科大学4年にする。医師不足の是正に医学校入学生定員を50%増加させるため、三校増設と定員一万とする。
3. 国民皆保険の改善を止め、「いつでも、どこでも、誰でも」の主旨を尊重し、自己負担は一部に反し、財源は不必要と無駄使いの多い公共事業補助金より捻出する。
4. 後期高齢者医療保険を撤廃し老人医療保険のみとし、自己負担を廃止し国税より支払う。医療介護事業より営利会社を撤退させ、公共および篤志医療介護機関のみを認可する。
5. 介護保険を抜本的に改善し府県より地域政府指導に切り替え、中央政府の都道府県への分配金と地方税を増額し、篤志団体および慈善団体に扶助金を支出する。
6. 医療費、介護費の地域による格差は特別地方税で補填し医療の質を確保する。消費税は健康被害のあるタバコ、アルコール税のみ引き上げ、医療介護費のみに出る。
7. 国民医療費をGNP 500兆円の8%から他の先進国並みの10%に引き上げ、国民年間医療費32兆円介護費7兆円を合計50兆円にし、医療規制強化と医療費削減を止め、医師と病院会による自主的な医療倫理規制と不必要治療および過剰請求を禁止する。
8. 急性病床の90万床を40万床とし、入院日数を現在29日と60%、10日に削減し、占床率75%を96%までに上昇させ、療養病床を20万床に削減し、医療の効率化を図る。
9. 専門医制度を確立し、ことに老人病、救急医、悪性腫瘍療法医の専門医を養成する。医師生涯教育の義務化を施行し、医師の質の向上により患者の安全と福祉を確保する。
10. 高齢者医療と介護に有効とされる民俗伝統医療を活性化するために漢方を主軸とした総合大学を教員設置し、日本の統合医療を確立する。
11. 特殊地域を廃止し、営利企業の進出を阻止するために、自由診療、混合診療は禁止し保険で認可されていない先端治療に対しては、特別診療費の請求を許可する。
12. 定年退職後の有能な高齢者を不足している介護士に誘致するために日本人介護士への給与を引き上げ、外国人による介護士に対する給与は凍結する。



し、直ちに少なくともその一部の2%位は戻さなくてはなりません。いろんな医療と介護の問題に対する、緊急及び中長期提案をいたしました。政府のほうが果たしてそれをどこまでやってくれるかどうかということに問題があるわけです。

先づ、中央政府年次歳出の使途別を見ますと、日本の公益事業費は58%で中国と同じなんです。おもしろいでしょう。中国のような発展途上国と日本が同じであって、先進国平均の30%と比べていかに多いか。そのため、日本の社会保障費は20%のみで非常に少ないということが先進国の平均50%に比べたらわかります。もちろんドイツやスウェーデンは福祉国家と言われているので、そういうものは70%前後で非常に多いのは当然ですけれども、そういう事実も知っていると思いますが、アメリカも日本と同様に30%で大して社会保障に使っていないということがおわかりになると思うんです。ですから、アメリカ一辺倒の方式でやってもしょうがないわけです。

一方国民負担率をごらんになりましても、社会保障の負担率が日本は14.4%で非常に少ないわけでございまして、アメリカの10.1%よりは少し多いのですが、少なすぎるということがよくおわかりになると思うんです。実際に租税負担率も22.5%で少ないんですけれども、それにしても社会保障の負担率は非常に少な過ぎます。

医療提供体制の各国の比較につきましては、一番の問題は平均在院日数が35.7日で非常に多いことです。それから、人口1,000人当たりの病床数が14床で独佛の8床、英米の3床と比較して非常に多いわけです。ですから、そういう点をこれから改革していかないといけないと思います。病床100当たりの看護職員数も日本は少ないわけです。アメリカが233人ですから、日本は63人といいますと4分の1以下の人間で過大な労働をしながら従事しているわけです。ですから、これは病床数が多いためでもあります。しかし、この点やはり医師も足りないし看護師も足りないということのはっきりおわかり

になろうかと思えます。要するに、人口1,000人当たりの看護師の数は先進国並みの9人ですが、他の先進国と異なり病院には補助看護人や篤志奉仕をする人が居りませんので、日本は看護従事者も非常に少ないわけでございます。

又、先進国としては国民総生産に対して7.8%で医療費が非常に少ない。イギリスも6.9%と少なかったんですが、最近は8.3%となりましたが、今10%にふやしているわけです。ですから、日本も他の先進国並みの10%にふやさなければ国民全体の健康を維持していくことは非常に無理になっているということでございます。各国の医療効果を比較しまして、例えばアメリカの国民総生産に対する国民医療費というのは14%です。今16%を超えています。ですから、1人当たりの費用というのは4,187ドルです。日本は2,370ドルですから半分以下なんです。ですから、少ない医療費で非常に効果の高いことをやっている。それで、ごらんになったらわかるように、平均寿命は81才でアメリカの77才に比べるとずっと長い、世界でも長いほうでございますから、非常に日本の医療は優れているわけです。そのため乳児死亡率も日本は3.9、アメリカは6.5というわけです。医師数も問題なんです。日本は人口10万人に対して170人しかない。アメリカは230人もある。ところが、日本の170人というのは、実際に診療している医師ではないんですね。研究している医師もあるし、いわゆる医療管理をしている医師も入れて170人ですから、アメリカの230人というのは診療医師のみの数なんです。ですから、そういうごまかしがあるわけです。それから、病床数でもわかるように、日本はアメリカの4倍になるわけです。要するに、社会的入院が多いということです。本当に入院していなくてもいい者が入院しているということがおわかりになると思います。在院日数は日本は35日、アメリカは6日で、ほとんど先進国は1週間前後の在院日数なんです。ですから、その改善は急務です。

1人当たりの社会保障給付金を見ますと、医療費が年金とか福祉に対してほかの国に対しては非常に少ないわけです。ですから、年金やそ

の他にお金を使っているけど、医療にはほとんど使っていないことがわかりになると思います。

各国の医療の支出を見ますと、韓国が5.5%で一番今のところは少ないのですが、ハンガリー、デンマークやオランダとかは9%でそういう国に対しても日本は7.3%で非常に少ないというわけでトルコやアイルランドなどとほとんど同じであるというわけでございます。ですから、これは先進国並みに10%まではふやさなければ非常に無理であるということがはっきりわかりになると思うのです。

医療費の支出をごらんになりましたら、景気がよかったときはいいんですけど、日本はGDPに対してゼロシーリング、8%から7%以上はふやさないという政策がありましたものですから、診療費を改定した際にどんどん景気が悪くなると医療費を削減してきたわけですね。ですから、10年間に10%も減っているというわけでございます。92年からほとんどふえていないし、むしろ減ってきているというわけでございます。96年度からの診療報酬の改定をごらんになりましたら全部マイナスなんですね。薬価と本体と別々にしていますが、実際は薬価で減らした分、全体では平均2%とか3%、毎年、毎年、ずっと減ってきたわけです。

日本の人口が将来減ってくるというので医師は要らないとか何とかいっていますけど、実際は老人がどんどんふえてくる。医療費というのは高齢の人間に対しては余計にかかってくるわけですね。それに対して、高齢者が1970年に7.9%だったのが20%になりまして、それが2025年には27%になるわけでしょう。そうすると医療費は結局減らないわけです。日本は人口が今1億1,500万人いるのが8,900万人になるから、医師も余計には要らないし、医療費も減るだろうということを考えているのが間違っていると私は思います。

更に、75歳以上の医療費のかかる人々が増々ふえてくるかという傾向ですから、現在の8.9%が2025年には16.7%と倍増します。結構な事だと思いますが、一方老人の医療費の推移をごら

んになりますと、91年の9.7兆円から現在12兆円、余りふえていないんですよ。国民の医療費が32兆円近いんですけども、老人の医療費というのはむしろ最近減らされているわけです。ですから、これをもっと削ろうという考えを取り入れて後期高齢者保険とか何とかという超高齢者を差別する保険制度をつくっていますけど、それは間違っていると私は思います。

一番の問題は、医療費支出と医療費収入との均衡関係なんですけど、どうしても患者さんが増加すれば医療費が上がります、もちろん。それから、人口が高齢化すれば医療費も上がる。それに対して政府は何をするかという、医療機関とか医師に対する診療費の削減をするわけです。その削減だけでは効果がないから医療規制を強化するというわけで、それによって長期の均衡点を維持するためにGDPの8%にしようというわけですね。そうすると、医師としてはどうしてもそれに対抗するために医師の仕事をふやすわけですね。又先端医療を施行すればどんどん医療費がふえてきます。そうすると、それに対して政府は何をするかという、医師への診療費支払いの制限をする。医療機関への医療費の支払いに規制をつくるということをして、需要と供給の関係で需要曲線と供給曲線との均衡をとるための構造のみを重視しているわけです。ですから、そこをどこに力を置いているかということによって長期の均衡点というのは今は、真ん中にありますけど、それだけではなくて医療の質を確保し向上するには本当はこの均衡点を上昇させ現在の7.8%か10%にしなければいけないんですね。それを政府が理解していないということが大きな問題です。

要するに、医療の改善の目標としては安全であること、有効性があることが重要ですが、もちろん最近になってからやっとわかってきた患者中心志向であるということも言っているわけですがそれでは結局医療費がどんどん上がってしまうというわけで、それに対して医療費抑制のため適時性とか、待ち時間を少なくするとか、効率性を上げるとかいうことを改善目標に挙げ始めていますが、こういうことだけでは現在は

うまくいっているわけではないんです。医療指導項領としては、最初は平等であること、普遍性があること、だれでもいつでもどこでも近接性があることが大事とされているのですがアメリカなんかは近接・容易性という点では日本より劣っているわけです。それから包括性があるということも必要ですね。そのうちに今度は経済上の問題が起こってくると、医療費というのはある程度まで制限しなければやっていけないというので経済的合理性と医療費削減という考え方が出てきたのです。それが75年ぐらいから始まってどんどんひどくなってきています。現在アメリカでやっているのは、無制限に診療をやってもいけないので、いつでもどこでも誰でもというのは出来ないで制限医療ということをはじめています。メディケイドというのは困窮者に対する医療ですが、オハイオ州などでは上から下まで番号をつけまして、いわゆる風邪なんかは診てはいけません。エイズとか癌の末期になってからはメディケイドでは診ないというようなことをするわけです。それは非常に非人道的ですが……。日本はそういうことはしていませんが、アメリカはやっているわけです。ですから、何もアメリカの医療をまねする必要はないので今はそれが制限医療だけではなくて配当医療となっています。ですから、私的集団保険会社が既往症や重病のある患者の新規加入を拒否したり、私的病院が末期患者を受け入れないというようなことをやっているわけです。日本の後期高齢者の医療制度というのは、要するに配当医療とか制限医療を導入しようとしたわけです。ですから国民の反感を買ったわけですけれども、そういう考え方が最近日本にも入ってきているというわけです。

ここで医療経営の問題点に移りますが、日本の医療経営は、医療経済の観点のみから経済学者が主力を占めているわけです。ですから、経済的に考えて、いかにして医療費を削減し、なるだけ政府の負担がかからないにしようかということが主なんです。ところが、医療経営というものはそういうものではなくて、一番大事なことは医療倫理なんです。ですから、医療

経営というのは医療経済や医療管理だけではなく、唯上手に管理していけばいいという考え方は間違っています。医療経営の一番の問題になるのは倫理学ですがそれ以外に社会学とか人文学とか、それから人間学ということも大事であるということを私は言っているんです。要するに、医療倫理というのは非常に大事であるし、そのためには患者に対する義務および患者の権利確保だけでなく、医者も義務もありますけど日本では医者の権利はほとんど無視されているわけです。ですから、医療法の第21条については私は詳細に前掲の著書に書いてありますが、民法ではなく明治時代につくった刑事訴訟法をそのまま使っているというわけがございます。ですから、そういうこともこれから改良していかなければいけないと思います。

更に、医療経営学士というのは日本にはほとんど存在しないわけがございますけれども、倫理的な立場から医療経営をするということが一番大事であって、専門知識も勿論大事ですが、基礎知識もなければいけません。ですから、医療経営をするには、医療を殆んど知らない者のみで経済的な概念から医療施行をするべきではないというのが私の主張なんです。

医療経営の指標としては、問題は市場原理を取り入れなければ結局医療経営はうまくいかないというわけですが市場原理を主にしているのがアメリカの営利マルチホスピタルとかマネージドケアで、これに対し、社会的規制、倫理ということを重ねているのが日本の公的医療機関、教育医療機関です。ですから、市場原理で金もうけ主義でやるというのは、ジャーナリストとか医薬品製造販売業とか医療コンサルタントというのはある程度利益を得ることが優先していますが、医療界では、その均衡点を探さなければいけないわけですが、均衡点というのはアメリカでは営利の医療機関だと思っておりますけど、これは間違っているわけです。日本では私的な医療機関でさえ余り営利を目的としていないのです。日本には株式会社など営利を主張している病院が10ぐらい残っているわけですが、こういうふうな医療に営利を

入れることは非常にいけないと思います。例えば、アメリカのマネージドケアで営利のCEOのてっぺんは30億円ぐらい年収をとっているわけです。結局営利マルチ病院や集団保険会社などというのは、30%は営利に使って、株式で株主に配当したり、それから管理者は余計に月給をもらったりして、そして70%しか医療には使っていないわけです。ですから、非営利的なマルチやマネージドケアは非常に少なくなっているわけですが、そういうことはアメリカではどんどんふえまして、私的保険の半分以上が営利なんです。ですから、最近では篤志病院でさえ最近はある程度営利を目的としています。

ところが、アメリカの篤志病院というのは無税なんです、日本は病院には税金がかかります。ですから、市場原理でもうけ主義を主要としないで患者のための医療をしているところには税金をかけるべきではないと私は思うんです。アメリカの病院を見ますとわかるように、効率性とか競争性とかいうものを主にしたものが営利病院であって、患者の権利とか福祉とか医療従事者の義務を強調するというのは慈善病院です。アメリカの篤志病院と日本の一般病院は同じであり、ちょうど両者の中間に属するわけです。もちろん医療経営は一つの企業ですから、やはり全然営利を無視するわけにはいかなのですが、経営の合理性は必要であるけれども、それとともに公共性も必要であるということを理解していただきたいというわけです。

要するに、アメリカでどういうふうに病院が分類されているかといいますと、公立病院は18%で民間の非営利病院は70%ですが、営利病院が12%もあるわけです。ところが、この傾向は欧州なんかに移りまして、フランスでは21%が営利病院になってきました。ドイツが5%でイギリスはナショナル・ヘルス・システムなので、国民皆保険で営利は排除したということをやっていたんですが、結局5%は営利病院が入ってきています。例えば、前首相のサッチャー女史が病気をしても、自分たちのNHS（国民健康組織）ではすぐ医療を受けられないから営利病院に入って自分は2度も手術を受けている

わけです。日本は公立病院は44%で、民間の非営利病院が55%で営利病院は大体1%しかないわけです。ですから、日本では民間の非営利病院が非常にふえてきているのはいいことなんです。こういうものを育てていかなきゃいけないと思います。公立病院も、政府、それから地方政府が力を入れて育てているので、日本のこの割合は丁度いいのですが、ドイツは公立病院が多くて民間の病院が少ないし営利病院が入ってきているという状態なのです。ドイツなんかはまだ日本に近いわけですが、ドイツも営利病院が入ってきているので日本はこれを防止すべきだと私は思います。

病院の施設の数の推移をみますと、日本は施設数が非常に多かったわけですが、それがだんだん減りまして、やはり淘汰されてM&Aも起こりまして、今は一般病院が7,785ぐらいになり、全体でも8,000病院ぐらいになりました。この後、その一部を転換して療養病床にしましたが日本の療養病床というのは、アメリカの老人病院に比べまして程度は余り高くないわけですのでそれをどういうふうに改善したらいいかということが将来の問題だと思います。

私は思うのですが、やはり急性期の病院は今の70万床ぐらいでは存続していけないわけでありまして、占床率が日本は今80%を切っているのですから、それを95%ぐらいまで上げて、そして入院日数を9日位まで減らせば一般病床は20万床は減らせるということでございます。それに対して異論はいろいろございますが、慢性期のリハビリテーションとかは療養型の病床と一緒にして、療養病床の20万床と共に20万床で40万床にしますと、35万床は残ります。療養病床のうちの一部はアメリカの中間型の施設というようなものに転換しなければいけないし、いきなり全部老健施設にしていくことは非常にぐあいが悪いわけですし、日本では中間施設が全然ないわけでございます。例えばアメリカの中間施設スキルドナーシングケアというのが癌の化学療法や腎臓透析とか、それから緩和ケアやホスピスケアなんかを診療しているわけです。それも医療保険で90日間カバーしています。で

すから、退院しても、家に帰れる人は帰り、帰れない人はそういうところに行きます。それから老健施設に入る人もいますが、日本でもそういう施設をつくらなければいけないと思います。

日本の診療所の収入と病院の収入をごらんに入れますと、病院の70%は赤字です。診療所も最近、無床診療所はいくらかいいのですが、有床診療所はどんどん収益率が減ってくる。診療所のほうは医師に対する報酬も入っているからその分だけ高いわけですが、実際には医師の報酬をとったら大半の診療の収入率は最近5年間に15%も下がっているわけです。ですから、それに対してこれから何とかしなきゃいけないということがおわかりになると思います。次に、病院別の収入を見ますと、ますます赤字がふえているわけです。現在、公立病院はほとんど赤字が85%ぐらいになっていますし、黒字病院が非常に少ないのです。自治体病院は黒字病院が9.2%しかないし、赤字病院が90%であります。公的病院は黒字が53%、赤字が46%であり医療法人というのは個人病院ですけれども、それでも73%が黒字で赤字は26%になっています。最近また診療費が削減されてきて、この率ももっと悪くなっております。

収入別の病院数の分布をごらんになったらわかるように、黒字病院が日本は21%しかなく78.3%は赤字病院です。黒字病院でもそれほどプラスの黒字病院というのは少ないわけです。21%のうちの95.1から100というのは、かすかすで赤字病院なんです。黒字病院でも、もうかっているといっても5%ぐらいしかもうかっているわけではないわけです。ですから、本当に病院として健全だと思われる数字はわずか3.5%しかない。それをまた現在さらに診療費を削ろうとしていることは無理であるのはお考えになったらわかると思うのです。

おもしろいと思うのは、私立の医科大学の病床は、国立の医科大学に比べて、最初1951年には1.64対0.42で国立の方が4倍以上あったのに、現在は私立の病床が2.95で国立の病床が1.97ですから、その割合が1.56になっている。ですか

ら、現在では、ほとんど逆転しているわけです。1970年、戦争が終わって日本が落ちついてきたころに0.72になった、1982年には既に逆転しているわけで、私立大学の病院というのも病床数からいいますと非常にふえてきているわけですが病院数ではないです。それでも私立の医科大学数もある程度まではふえているというわけでございます。

日本の教育病院の収支を分析しますと、外来の収入が日本の病院は33%で入院の収入が60%なんですが、そのうち老人保険が33%で国民保険が19%、政管健保は12%でありまして、組合健保は14%、個人支払いは13%しかないわけです。そのために、補助金が18%であるというわけです。更に、研究費が非常に少なかった3%です。そして、医薬品の購入費が25%で、事務管理費は10%しかないわけです。医師の支払いが16%で看護師の支払いが20%であり、この割合は米国に比べますと全然違った形になるんです。アメリカではいかに保険制度がうまくいっていないかというのがわかるのは、個人支払いが17%もあって、メディケイドというのは公的の困窮者医療保険なんです。負担金は連邦と地方州、政府の折半です。メディケアの高齢者と身障者保険でもほとんど政府の負担で、個人の負担は10%であとは個人の積立金から医師に支払っているし、病院のほうに支払っている費用というのは4分の1ぐらいしかありません。医師に対しても私的負担は30%ぐらいしかないわけですから、ほとんど政府がかりなんです。それから、メディケアが3千700万人でメディケイドが3千万人、無保険者が3千700万人と国民の4分の1で非常に多いです。出来高払いの保険というのもどんどん減りまして、普通の保険が5%しかなく、マネージドケアといわれる営利的の保険が30%にふえているというわけです。又、外来収入30%と入院収入60%と日本とほとんど同じですけれども、問題は、回収不能の7%というのは病院に支払いできない無保険者が非常に多いわけですが、これはどうしているかということ、結局政府が支払っているわけです。しかし研究費は7%もあります

日本は3%でしょう。それから、事務費が23%もかかっている。日本は10%です。ですから、日本で一番欠けているのは訓練生に対する年俵とか教育費でこれがメディケアの教育、病院支払いとして大学の経営費の10%も政府から支払われている。そういう訓練生や学生を教育するために医師にまで支払っているのも5%ある。これはメディケアから払われているわけではなく、病院の収入から支払っているわけではないです。ですから、こういうところが教育に対して政府は非常に力を入れているわけです。医療補助者やコメディカルに対する支払いの5%もちゃんと政府から支払われているわけですし看護師には20%払っています。そういうふうな理由で、機材維持費なんかはたったの13%しか使っていないけど、日本では23%から30%使っているわけです。人件費が実に67%使われていますが、日本の病院で50%前後までは病院の経営をなんとかやってくれますけど、60%以上払ったら病院は全然やってくれないでしょう。ですから、そういう意味で人件費が非常に高いということがおわかりになると思います。

その他の問題としては、日本の病院の健全性ということを見ると、流動資産と固定資産のうちで自己資本も固定資産も非常に少ないがアメリカは固定資産も自己資本も多岐にわたります。ですから、それに対して日本の病院の改良の余地としては、やはり何とかして固定資産と、自己資本をふやすということが非常に大事なんです。経常利益をどうして増加するか詳しい事はここでは時間がありませんので抜きにしますが、どんぶり勘定で入ってきただけが利益じゃないということだけはおわかりになると思うんです。

又、病院の経営で重要なのは、病院の経営戦略なんです。それに対しての概念を我々は非常に重要視しているんですけど、一番大事なものは経営は理念と目的がなければ、病院の存在の意義も発展性もなく、外部環境として患者を守ろうという考えがなければ病院の経営はうまくいきません。病院である場合は地域の人口の構成率、例えば老人が多いか、あるいは妊産婦が多

いか、それとも農業地区か、工業地区か、漁業地区にあるか、都市か、僻地か、田園地区にあるかが問題であるので病院の経営や介護の施設は地域的なのです。ですから、地域のことを理解しない中央政府がいろんな細部に亘って指導をするということとはできないわけです。そのため、地域医療がいかに大事であるかということがおわかりになると思います。それ以外に自分たちの内部の状況の把握も必要で、専門科目はどういうものがあるか、どういうことが自分たちは得意であるか、その地域の要望に即しているか、病床数がどのくらいあったらいいかということも一番の内部状況としては大事だと思います。次に経営上では基本である、モノとヒトとカネなんですけど、先づ資産はどれだけあるかです。例えばコロンビア大学病院が今何とかやってくけるのは、ロックフェラーセンターの敷地というのはコロンビアが持っていたわけです。それを売って、そして新しい病院群をつくっているわけです。ですから、もともと資産があったわけです。日本の大学やいろんな大きな病院でもそういう資産がほとんどないので、それをいかにして確保するかということが一つの大きな問題でもあります。

しかし、日本の病院では医療法の規制がございまして、患者診療に関する以外は自分たちでいろんなもうかるような仕事はできないわけです。ですから、メディカルサービス（MS）とか、いわゆる外資を入れたり、PFIとか、いろんな方法がございます。それはどういうことをしたらいいかという細かいことは私の著書に書いてありますので、これを説明していると時間がございませぬので省略致します。その他外部状況として、近接の医療機関がどれだけ病床数を持っていて、どの種類の病院がいくつあるか。それから、ステップダウンとして近隣の療養施設をどういうふうに使っていくか、外来の診察室を拡張するか、救急医療を受け入れるかということが大きな問題でございます。

病院の医療経営というのは一つの企業でございませぬから、医療制度改革の場合と同様にやはりPDCAのサイクルが基本ですから、こういう

ことを勉強していただかないといけません。最初に業務の目的と目標に対して、新たに基準を設定してから、そして基準を見直し、目的を明確にする。次に、業務を標準化する。それで業務を実施するわけです。そして、業務の標準の教育を徹底していく。そして、業務の目的・目標が果たされたかどうか確認する。それが達成されたら、また新しいことをやっていくというのがPDCAのサイクルです。これは使命(MISSION)、目標(OBJECTIVE)、目的(GOAL)、戦略(STATEGY)、戦術(TACTICS)、を考える(MOIST)や独自の強み(STRENGTHS)、弱点(WEAKNESSES)、組織としての機会(OPPORTUNITY)、相手の脅威(THREATS)、を見極める(SWOT)などと共に基本的なものでございまして、やはり経営するためには勉強をしていかなければいけないというわけです。更に医療機関の戦略としては、ABCD分類があります。もちろん花形B部門の、例えば今はやっているPTCAとか開心術とかいうものは維持するのは必要であります。先ほど申し上げたようなA部門の遠隔手術とか内視鏡手術というのはある程度までは金のなる木なんです。ですから、それにも力を入れなければいけないのですが、基本的なB部門の開心術とかPTCAや何かは維持するためには必要であります。それ以外に一番問題なC部門の、問題児というのがあるわけです。救急部、新生児、集中治療室などは将来性はあるが損失にもなります。D部門の小児科は負け犬といまして、産科もそうです。そういうことを理解していかないといけないのでA40%、B30%、C20%、D10%というのが妥当な分割です。ただ、問題は、これだけのものしか考えてはいけないというのは、地区の病院というのは公共性が必要であるから、こういう問題児である救急部を抱えたり、救急医の確保の問題がございまして。その他、小児科および産科も負け犬で人員確保も難しいのですが、普通の個人病院だったらそれを捨てることもできるんですが、公共病院ではそういうことはできないわけですから、それに対してほかの利益のあ

る部門からその損失を補っていかなければいけない。そのような覚悟を持たれないといけません。しかし、どういうものが損であってどういうものが得であるということは知っていなければいけないということです。次に病院の医療の収入状況を米国と比較すると、日本がいかによりにくいということがはっきりおわかりになると思いますけれども、日本の収入は、アメリカの1施設当たりの医療収入の8分の1ぐらいなんです。アメリカでは病床数も少ないけれども、日本は1床当り12万円で米国は82万円なので稼働率が7倍なんです。ですから、米国は人員をふやしても結局マイナスにならないわけです。日本ではそういうわけにいかないというわけです。更に診療費の削減や何かという問題もあるし、診療費が既に安過ぎますから、これはどうしても直していかなければいけないということは事実です。

次の問題は、病院の組織をきちっとしなければいけません。経営陣というのは中核ですから慎重につくっていかないといけないですから、代表を集めて理事会をつくり、そして院長の下に理事による管理機構がないといけません。なかなか日本では理事長制度の導入が遅れているうえに、院長で経営をわかっている人は少ないです。又、アメリカでは部門がはっきりしてまして、例えば死亡原因を調べる部門とか、危険対策の部門とか、広報をする部門とか、非常にしっかりとしています。ですから、そういう良いところはまねしなければいけないと私は思うんです。

それから、病院運営の必要条件として、経営陣としてはいかに戦略的な計画を立てるか。外科部長とか、そういう各診療部長はその部門の管理計画を作成する。科長は、下の連中の実情に即した実行計画をしなければいけないわけです。ですから、それに対してどういうふうにしたらいいかという、病院の経営陣は要約的なデータを作成する。部長は適度に詳細なデータを集めればいいんですが、実行していく連中は詳細なデータを集めて、それを全体に反映していくというわけですから、期間としては短期計

画です。経営陣というのは長期計画を立てなければいけない、部長は中期計画。ですから、はっきりした部門、部門でそういうことを理解していかないと病院の経営はうまくいかないと私は思います。詳細は拙著「医療経営の実際」を参考にして頂きたいと思います。

ここで問題になるのは、新しい技量を取り入れた場合、必ず損失する時期があるわけですね。そして、利益が上がる時期というのがありますけど、必ずどんどんやっていきますと効率が低下してくる。それに対して効率性が上昇するまでに期間がかかるわけです。その費用が変動費も入れてどれぐらいになるかということを最初から計算していないと、いろんな新しい技術を入れた場合、その収益が上がってきて下がってくるまでの期間というのは非常に思ったより短い。ですから、それを理解していただきたい。

そして、今日本のやり方というのは年功賃金、終身雇用が多いわけです。ところで、若い連中は、貢献度は非常に高いけど、賃金は安いわけですね。ところが、年をとると55歳ぐらいになると貢献度は下がってくる、賃金は上がってくる。結局は若い連中の稼いだ金で、年とったというだけで実際にあまり仕事をしていない連中に貢献しているのです。経営の中核になる人は必要ではありますが、ある程度までは終身雇用以外に効率性の雇用者を入れないと、経営上では均衡をとることができないというわけです。

ですから、日本も、アンケートによりますと、病院勤務医師はほとんど年俸制が54%ですね。そして効率性のものはわずか8%の割合で、薬剤師も年俸制が29%で職能的なものが39%で看護師は年俸制35%、職能制が36%で殆ど同じです。そういう割合をどういうふうにしたらいいかということを申しますと、年俸制を少なくしていかなければいけないというわけです。ですが、これを実行するのにアメリカでは、ドクターズフィーである医者に払う費用とホスピタルフィーの病院に払う費用とはっきりして、そしてそのため医師は医師で収入をもらっているからそういうことができるんですが、日本の診療費支払方法では、全体として技術料が

ほとんどなくて、手術に対して金額を支払ってきて、その中から医師や看護師およびコ・メディカルに支払うということになりますから、どうしても年俸制になってくるのです。日本の制度をある程度まで変えて、ドクターズフィーと、ホスピタルズフィーをびしっと分割しないとまずいと思うんです。それから、従業員の増加の仕方ですが、最初増加しますと効率が下がるわけです。結局未熟な者が多いですから効率が上がってくるのにある程度時間がかかるわけです。その期間が過ぎますとだんだんと人数をふやしても効率はむしろ低下してくるんです。というのは、一種の社会主義的な傾向がありまして、お互いに競走がなくなってくると仕事をしなくなるんです。ですから、総仕事量としては必ず下がってくるという一つのカーブを考えていないと、どんどん人数をふやしても効率や利益は上がらないという考えを持って経営をなさたらいいと思います。

技術のサイクルですが、必ず導入期があって、成長期があり、成熟期になり、飽和期があって、それから衰退期になるわけです。新技術を入れる場合、そういう波があるわけですから、これらをうまく重複するように、技術のサイクルをよく理解して、そしてそれに対して新技術を入れなければならないというわけです。ですから、新技術は従来の技術の改良をすると共に入れなければいけないんですが、どこで入れたらいいかということ、必ず重複して入れてくるかが大事なんですね。又、技術の知識のサイクルというのはほとんど毎年、毎年、短くなっているわけです。1959年代には、利益の得られる期間が25年もあったわけです。そして、市場に導入されるまでの研究期間というのはほとんど変わっていないわけです。ところが、利益の得られる期間というのは1960年には3分の2になって、そして70年代には半分になりまして、今は5分の1ぐらいになって5年位しかないわけですね。ですから、研究開発期間というのはほとんど同じぐらいの期間を使って、少なくとも3～4年はかかるわけですね。しかし、実際に市場に導入される期間はほとんど変わらないわけ



です。ですが、実際に利益が得られる期間というのは非常に短くなってきている。新しい技術を入れたらいつまでももうかるんだという考えを持っていると、やはり経営はうまくいかないということがおわかりになると思います。例えば、心臓病治療は、私も自分の専門ですから申し上げますが、要するに私が冠動脈バイパスを創始して25年はよかったですのですが、バルーンによるPTCAが入って12年、それからステントが入ってきて10年、そしてDrug Eluting Stent、いわゆる薬剤を入れたのが入ってきて5年、それもだんだんとだめになってきて今度は再生医療でしょう。再生医療は結局これからどんどん進んでいくわけですね。再生医療は京大の山中教授のiPS培養成功はノーベル賞級の非常に大したものなんですけれども、そういうふうにごんごん改良されてくるということを理解していただいて、やはり前向きに考えて再生医療に将来性があるとするなら再生医療をやらないといけないのであり、又今日シンポジウムでお話しになったロボットの新しい考え方とか、いろんな癌ワクチンの考え方、そういうことがごんごんやられているということは非常に私自身うれしいことだし、九州の地区も世界的なことをやっている方が非常に多いということを理解しまして、本当に今日は感激しました。

国の技術研究開発費というのは、日本は非常に多いんです。GDPの3.3%もあるんです。韓国がどんどん日本に追いついてきている。米国がむしろ全体の研究費としては2.8%で少ないわけです。ドイツなんかは2.5%で遅れているし、中国はもちろん1.4%しか研究開発費なんてないので、いろんな研究開発をするのはよその国のを盗んでやっているわけです。そういうことを言ったらいけないのですけれども。そこで問題も起こっています。日本も中国も研究開発費を何に使っているかというところ、ほとんど医療研究には使っていないんです。医療研究費は、アメリカはGDPのうちの1%は使っているんです。日本は0.1%ぐらいしか使っていないわけです。ですから、さっきも申し上げたんですけど、日本の研究費が余りにも少ない。

政府もそれに対してもう少し理解を持ってもらわないと日本の医療開発というのはどんどんだめになるので、製薬業も遅れてくるし、新医療機械開発はもちろんだめだし、更に問題は優秀な医師の新しい考え方に対する研究補助金というのが非常に少ないということです。

施設の種類の別に見た施設数の年次推移をごらんになりますと一般診療所はどんどんふえていますが、無床診療所がふえて、病院に対抗出来ない有床診療所が減っているわけですけれども、なぜ一般診療所がふえているかというところ、結局病院の勤務医に対する待遇が悪いからです。ですから、ある程度の年齢になると、これではたまったもんじゃないというわけで早くから開業する医師もいるわけです。そういうことを防ぐには、専門医に対してもっと給料をふやさなければいけないと私は思います。

それから、病診連携ですけれども、日本のやり方は、要するにピラミッド型とネットワーク型とあるんですけれども、ネットワーク型は非常に少なく結局ピラミッド型が非常に多いというわけですが、将来どういうふうになってくるかが問題です。この連携の仕方がどちらかに決まらないと病診連携といっても簡単なものではないということをおっしゃりたいと思います。

最近では、診療所の患者数がどんどん減っているのですが一時、1980年には480万人とピークに達したんですが、現在は病院の外来患者数380万人で診療所は370万人で病院の方が多いです。というのは、患者は現在は病院志向が強くなったので、しかも大病院志向なんです。ですから、診療所財政がどんどん苦しくなるのに診療所数はどんどんふえているということは健全な経営には問題なんです。

診療所の従事医師を見ますと、年寄りがどんどんふえてきて、40歳代は25%、50歳代が25%で半数に過ぎず少しはまだふえていますけど、新しく開業する医師に若い者はほとんどいないわけです。ですから、将来、診療所人材構造がおかしくなってくるということは事実です。

診療所の経営で一番大事なものは、病院と同様に地域に高齢者がどれぐらいいるか、産婦がど

れぐらいいるかとか、小児がどれぐらいいるかななどの患者の種類をまず見きわめなければいけません。又、新技術の導入をしないと既存の競争相手との敵対関係がうまくいかないので診療所になりますとどうしてもそういうことを考えていかないといけません。既存の医療機関がどれぐらいあるか、近所に介護とかホスピスとか先端医療をやっている機関にどういうふうで紹介できるとかも考慮すべきです。それから新規診療所がどんどん周りで開業するわけで、ですから、それをポーターのファイブ・フォース・モデルというんですけれども、そういうことを理解していないと診療所の経営はうまくいかないというわけなんです。

次に医師の数ですが、日本の医師がいかに少ないかというのがわかりますが、ギリシャなんかは4.9人います。人口千人に対して4.9人であって、日本は2.0人でしょう。日本は韓国とほとんど変わらないぐらいひどいわけです。ですから、これで診療をしていくというのは、3時間待って3分診療とか言いますが、それは改善するのは無理なわけですから、医師数をふやさなければいけないということは事実です。厚生労働省が1994年に査定したのが、医師の供給数はふえているから医師の必要数より全然余っているので医師を減らせと減らされたんです。ところが、病院勤務の医師をごらんになったら、医師数は少しずつふえています、年齢が高齢化しているわけです。診療所も高齢化なんていうのはもっとひどいわけです。そういうことを全然考えに入れていなかったわけです。

もう一つの観点からみると、脳神経外科医というのは日本は多過ぎるんです。整形外科もアメリカの2倍、外科は1.5倍。一番少ないのは麻酔科とか小児科は0.5、産婦人科が0.8でしょう。そういうわけで、こういう医師の割合、麻酔科とか小児科、産婦人科が少なすぎるということだけ事実なんです。

更に女性医師の問題ですが日本でもアメリカでもどんどん女性医師がふえて、大学に入ってくる連中の50%か60%は女性です。女性医師は男性医師よりむしろ優秀な者が多いのですが、

実際は産休があったり、結婚してやめたり、いろいろ女性特有の問題がございますが、それに対する女子更衣室、託児所などの日本の設備はよくありません。それで女性医師の労働力の点では3分の2ぐらいしか本当は勘定しないわけです。ですから、医師の高齢化と女性医師の増加を勘定に入れなかったということが大きな問題であるというわけです。

医師の平均収入をみますとおわかりになるように、収入格差が非常に多いというわけです。一般病院の勤務医が117万円だとすれば、個人の診療所は233万円ですから、1.5倍以上とっているということで、その率の逆転により勤務医の診療所への流出をさける事が急務です。

それから、看護師の数をごらんになっても、割合からいったら正看67万人、准看42万人と数はふえています、実際の実働人員は3分の2に過ぎず実情では減っているわけです。

日本の長期介護の人口でも、18歳から64歳の175万人というこれに対する在宅ケアの介護ということ余り考えていないわけです。ですから、施設ケアに65歳以上が60万人いて、そういうわけで実際に18歳から64歳までの在宅介護を必要とする者に対するケアがほとんどできていないということが問題なんです。日本は人口の高齢化が非常に早く進んだものだからこういう問題が起こってきたわけです。人口の高齢化率をごらんになったらわかるように、こういうふうに75歳以上の者がどんどんふえてきているということがございます。

介護の問題と対策については今回は時間の都合で割愛させて頂き又の機会にお話ししたいと思います。

そういうわけで、大分はしよりましたが、日本の医療制度というのは根本的に見直さないと日本の将来をどういうふうにしたらいいか、要するに、政府が医療費を削減するのにいかに対応して医療機関の健全性を維持していくかということを考えなければいけないということが今の大きな問題でございます。

以上で私の話を終わりますが、日本はこれから医療や介護の点で生き延びていくためにはほど

うしたらいいか、先端医療の上では先進国並みに進んでいるかもしれないけれども、いかにして全体の国民の健康福祉を維持していくかということが大きな問題だと私は思います。ご清聴どうもありがとうございました。

○座長 廣瀬先生、どうもありがとうございました。ちょっと時間が押しておりますが、今日は廣瀬先生から国のあり方、財政の問題、また医療経営、そして今後日本の医療を建て直すためにはというようなお話をいただきましたが、財源がない中でどうするかというのは大変厳しい問題があるわけですが、どなたか一言ご意見をしたい、質問をしたいという方、よろしゅうございますか。

○質問者 先生、どうもありがとうございました。大変参考になりましたが、一つだけ伺います。医師不足に関連してのお話ですが、日本にNPとかPAを導入することについてのお考えをお聞かせください。

○廣瀬 いわゆる診療看護師や補助医師というのは本当の医学教育を受けていないものですか。いろんな問題があって、本当は医師の監督のもとに診療することになっているんですけども、実際はそうではないのです。アメリカは、麻酔医の3分の2は麻酔看護師なんです。そう

いうことで非常に問題になってはいますが、日本でこのような制度を入れると非常に混乱が起きると私は思います。ですから、それは余りよくないと思いますので、むしろ医師をふやすということが一番の問題だと思うんです。一般の理科系大学を出た者を4年間の医学教育をするために、3年度に試験を受け編入させていきなりふやさないと、今医師の定員をふやしても一人前になるには10年かかるわけでしょう、実際、医師の不足は10年なんて待ってられないと思うんです。五、六年間でちゃんとした医師をつくらなければどうにもならないと思うんです。それで緊急提案としては、今の理科系の大学を卒業した連中に医科大学受験資格(MCAT)を受けさせて、そして医学校に編入試験合格後に進学させ、今年は8,000人の定員を1万人にふやしたんですが、それを1万2,000人ぐらいにふやさないと今後大変なことになると私は思います。

○座長 せっかくいろいろお聞きしたいと思いますが、時間が押しておりますので、それでは廣瀬先生、今日は遠くからお見えいただきまして貴重な話をいただきました。また今後ともお元気で、日本の医療の今後のために貴重なご提言を続けていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

# ポスター優秀賞表彰



## 第2回福岡県医学会総会ポスター優秀賞受賞者

産業医科大学神経内科 赤松直樹  
難治てんかんに対する外科治療の効果

九州大学大学院医学研究院 吉村壮平  
病態機能内科学  
脳卒中データベースを用いた臨床疫学研究：Fukuoka Stroke Registry (FSR)

久留米大学整形外科 山田圭  
小児環軸椎回旋位固定の治療アルゴリズム

永田外科内科医院 永田真人  
軽皮内視鏡的胃ろう造設時の胃壁腹壁固定とイントロデューサー法のための  
新しい器具の開発

福岡大学病院病理部 濱崎慎  
小型肺腺癌における予後因子としての微小乳頭状構造 (micropapillary pattern) :  
臨床病理学的解析と浸潤形態



# 報 告 「新型インフルエンザ について」

福岡県医師会理事

原 口 宏 之



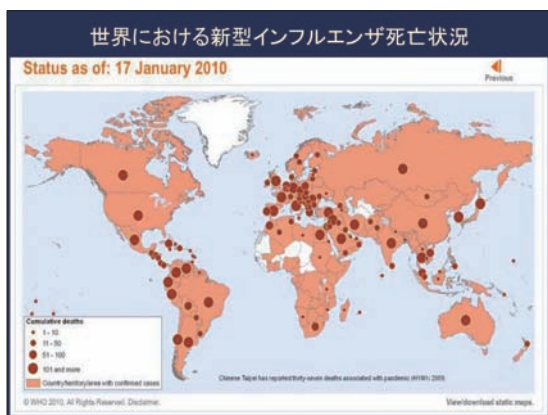


# 「新型インフルエンザについて」



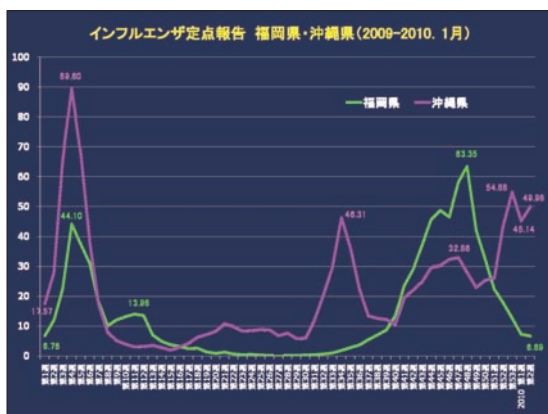
福岡県医師会理事  
原口宏之

新型インフルエンザは下火になって、国産のワクチンが余っている。それに現時点では輸入ワクチンの話まで出てきておりますので、どうなるだろうかということ、今後の見通しを私自身の思いを込めて話をさせていただきます。

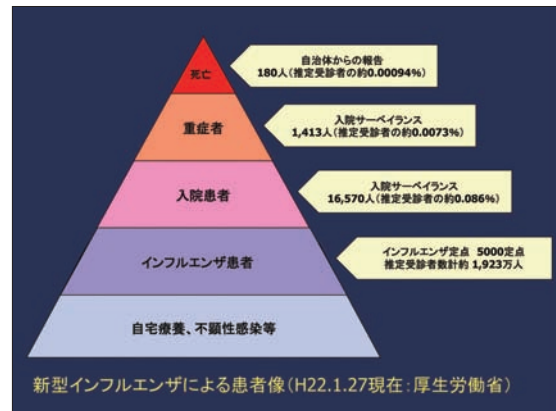


世界での情勢は、WHOも正確な数をつかんでおりませんが、最近の時点では208カ国に拡大し、死亡者も1万4,000人を超えています。アメリカが一番多く、ブラジル、インドが続いて、今インドが急にふえています。したがって、WHOはまだフェーズ6のままであり、パンデミック宣言を継続しております。

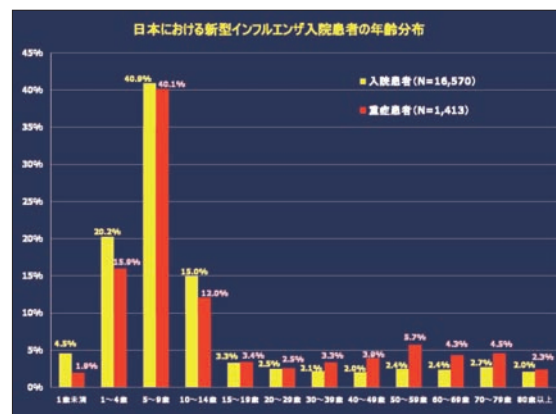
日本のデータは、福岡県の示す経過が一番多いパターンです。全国的なデータも大体同じですが、一番新しい数字では8が9へと少し上がっております。気になりますのは沖縄です。



夏にはやりましたが、一たん下がったのがまた上がってきており、第2波という様相を呈しております。これが全国的な傾向となるのかどうかはまだ見通しは立ちません。

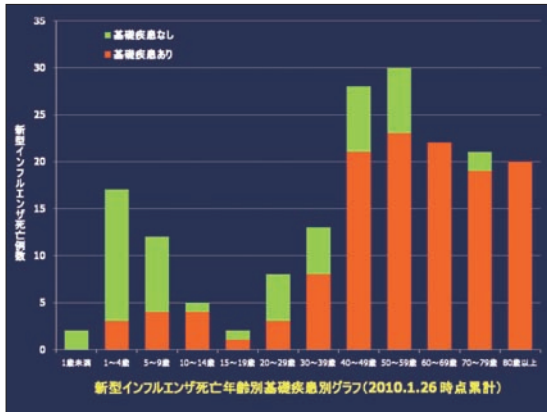


現在、患者のかかっている様子をまとめますとこういう状況になります。インフルエンザ患者が1,900万人で、国民の15%がかかっているとの推定です。正確な数字は入院患者数です。1万6,570人が最近の数字で、重症者は肺炎、脳症等が含まれております。死亡者は180人で、世界的には非常に低いレベルになっています。



入院患者の傾向は、5歳から9歳にピークがあり、19歳以下でほぼ85%になっておりますが、成人、高齢者も少しずつ重症者がふえている様子です。死亡者のピークは40歳、50歳代にあり、高齢者ほど基礎疾患を合併している者が多いのが特徴です。

新型インフルエンザは軽症であると言われておりますが、幾つの特徴があります。肺炎や脳症を起こしやすい等が指摘されております。「ネイチャー」に発表された実験結果ですが、季節性のウイルスも肺に病変を起こしますが、



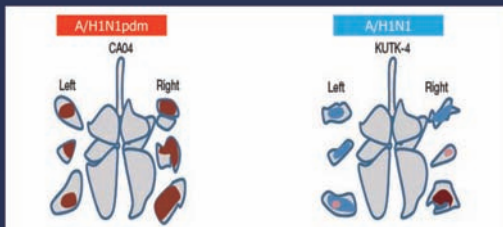
### 新型インフルエンザ(A/H1N1)の特性

※季節性インフルエンザとの比較

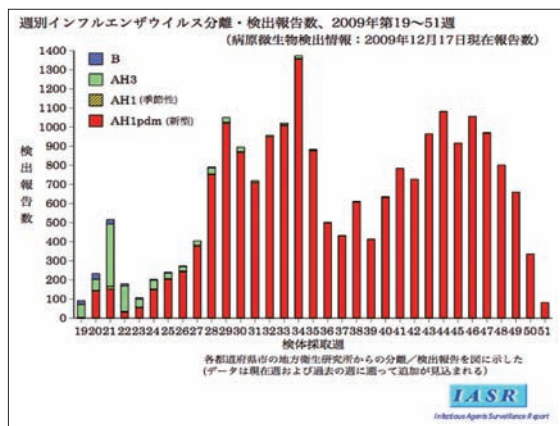
1. 感染力(伝播力)は高いが、致死率は同程度である。
2. 若年層が罹りやすい。(入院患者の85%は19歳以下)
3. 喘息などの慢性呼吸器疾患で重症化しやすい。
4. ウイルス性肺炎が急速に進行する例がある。
5. 急性脳症を起こしやすい。
6. 健康な小児や若者の急死はインパクトが大きい。

### インフルエンザウイルスによる肺の病変

(Y. ITOH, et al; NATURE08260, 2009 改変)

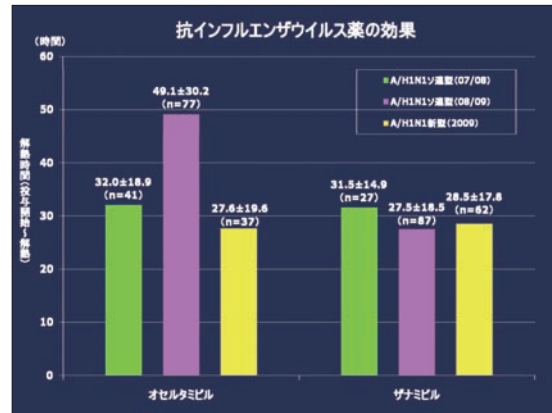


新型のパンデミックウイルスは肺に浮腫、炎症、出血等の重篤な病変を起こしやすいと報告されております。



現在、ウイルスの分離状況は、ほぼ100%が

新型のパンデミックウイルスであります。福岡県の定点観測では、迅速テストでB型が1%以下の割合で検出されておりますが、99%以上は新型となります。



そして、タミフル耐性の問題です。ソ連型は昨年、ほぼ100%耐性となり、解熱時間等が明らかに伸びていると報告されました。新型に関しましては現在のところ感受性タイプの効き方です。

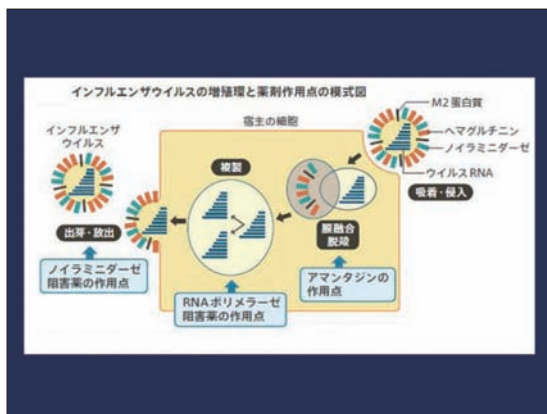
新型インフルエンザ(A/H1N1 pdm) オセルタミビル耐性株の国内発生状況(2009.12.25)	
項目	調査成績
変異型	NA: H275Y(季節性のソ連型と同型)
発生頻度	1.6% <sup>※1</sup> (22/1,403株)、14道府県
診療歴	診療投薬 13株、予防投薬 7株、不明 2株
感受性	IC50値 <sup>※2</sup> : 200倍以上高値(ザナミビル:有)
塩基解析	耐性株と感受性株は遺伝的に均一 季節性とは明らかに異なっている
抗原解析	HI試験では抗原性はワクチン株に類似
※1) WHO : 0.8% CDC : 1.3% ※2) 50%抑制濃度	

新型ウイルスにおける耐性株の発生頻度は、国内では1.6%です。海外でも、WHOは0.8%、アメリカのCDCは1.3%と報告しております。背景としては、予防内服が一つの誘因になっていると指摘されています。それから、耐性株になると50%発育阻止濃度が200倍以上に上昇してきます。しかし、耐性株と感受性株は遺伝的に均一であって、遺伝子の再集合等は起こっていないということです。

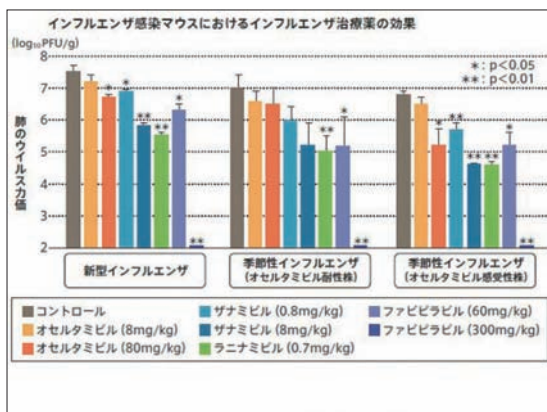
次は、新薬の話題です。ペラミビルは1月27日にラピアクタという商品名で発売されました。これはご存じのように、1回の点滴静注で行われますので、重症者に対しては朗報だと思いま

	ペラミビル	ラニナミビル	ファビピラビル
作用点	ノイラミニダーゼ阻害	ノイラミニダーゼ阻害	RNAポリメラーゼ阻害
服用方法	点滴静注	吸入	経口
投与回数	1回	1回	1日2回5日間(未定)
特徴	経口・吸入投与が困難な患者にも使用できる。重症例には高用量で反復投与も可能。	長時間効果が持続するので、単回吸入で治療が完結する。	発症から投与開始が遅れても、効果が期待できる。
開発	塩野義製薬	第一三共	富山化学工業
開発段階	1月27日発売(ラピアクタ)	申請準備中	第3相

す。日本感染症学会もこれに対するガイドラインを1月27日に提言をいたしております。続いては、ラニナミビルあるいはファビピラビルが開発中であります。



作用機序は、タミフルとリレンザと同様に、ペラミビルとラニラビルは、いずれもノイラミニダーゼの阻害薬ですが、最後の薬はRNAポリメラーゼの阻害薬である点に特色があります。



これら抗インフルエンザウイルス薬の実験結果があります。マウスにインフルエンザウイルスを感染させ、薬物を投与して3日後の肺のウイルス量を調べたものです。新型インフルエン

ザに関しましては投与量が十分であればすべて効いております。それから、耐性株に関しては、オセルタミビルは効果が低下していますが、ザナミビルは効いております。そして、ファビピラビルの抗RNAポリメラーゼ薬については、十分量を投与いたしますとウイルスは検出されないということで、効果が期待されております。

評価基準		ワクチン接種量(HAタンパク量)	
		標準量15 $\mu$ g(皮下注)	倍量30 $\mu$ g(筋注)
HI抗体保有率	40倍以上(>40%)※	78.1%	87.8%
HI抗体陽転率	4倍以上+40倍以上(>40%)※	75.0%	87.8%
HI抗体変化率	(2.5倍以上)※	14.5倍	35.0倍
HI抗体上昇率	4倍以上上昇(>70%)※	83.3%	93.9%

※( ): EMEA評価基準

これは国産ワクチンの有効性の臨床成績です。抗原量15 $\mu$ gを1回投与で3週間後に抗体価の有意の上昇が認められた結果が1回投与の根拠になっております。

対象	抗体保有率	抗体陽転率	抗体変化率
中学生: 56人 高校生: 45人	90%	79%	12.8倍
妊婦: 131人	88.4%	82.2%	12.0倍

接種HA抗原量: 15 $\mu$ g 接種後3週間目で採血  
抗体保有率: 中学生 13% 高校生 31%

その後に中学生、高校生、それから妊婦についても同じ様な臨床試験を行って、1回投与で効果があるという評価です。

副反応に関しましては、1,947万というのは供給されたワクチン量でありまして、実際には、1,300万ぐらいではないかと思っております。それなりの重い副反応もあります。アナフィラキシーも出ておりますが、幸いなことに、全例治癒しています。ギランバレー症候群が疑われた例もありますが、確定例はありません。死亡例については、60歳以上が92.1%で、何らかの重篤な

### インフルエンザワクチンの副反応報告 (～H22.1.18)

種別	年度	接種者数	全報告数	重篤例	死亡例
新型	21	1,947万	2,107 (0.01%)	339 ※1 (0.002%)	114 ※2 (0.0006%)
		1,947万 (関連有)	1,135 (0.006%)	131 (0.0007%)	0
季節性	20	4,740万	—	121 (0.0002%)	2 (0.000004%)
		19	4,164万	—	121 (0.0002%)

※1) アナフィラキシー(ショック):101人    ギランバレー症候群疑:110人  
 ※2) 60歳以上:105人(92.1%)

病気を持っていたという背景があり、ワクチンとの直接の因果関係はないと判断されています。

### 別紙 1 輸入ワクチンの概要

「この表は、いずれも平成21年12月28日現在の状況であり、今後変更される可能性があります。」

輸入ワクチン名、製造者、剤形等についての特許等の申請がされています。

【A】アレルリックス(H1N1) 葛蘭ツクス・スミスクライン株式会社(以下、GSK社)

【B】乳濁細胞培養A型インフルエンザワクチン(H1N1) ノバルティス(株)社(以下、ノバルティス社)

#### 1. 有効性・安全性

##### (1) 有効性

国際的に使用されているインフルエンザワクチンの有効性の評価基準<sup>※1)</sup>を満たす。  
 (国内臨床試験におけるH1抗体価の抗体陽転率、抗体保有率及びGMR(成人1回目接種後約3週間))

	GSK社製ワクチン	ノバルティス社製ワクチン	国産H1N1ワクチン
臨床試験の対象者数	N=100	N=98	N=100
対象年齢	20～64歳	20～60歳	20～59歳
抗原量/アジュバント	3.75µg/有(A503)	3.75µg/有(MF59)	15µg/無
投与方法	筋肉内注射	筋肉内注射	皮下注射
抗体陽転率 <sup>※2)</sup>	94.0%	78.6%	73.5%
抗体保有率 <sup>※3)</sup>	95.0%	80.6%	78.6%
GMR	26.3	12.8	9.28

(注) 臨床試験は、いずれも別の試験のため、厳密な比較はできない。  
 ※1) 抗原量/アジュバント(10～40µg) 抗体陽転率 >40%、抗体保有率 >70%、GMR >2.5  
 ※2) 抗体陽転率: H1抗体価が接種後に10未満でワクチン接種後に40以上、または接種後に10以上でワクチン接種後に24倍以上増加した被験者の割合  
 ※3) 抗体保有率: H1抗体価が接種後に40以上となった被験者の割合  
 GMR: Geometric Mean Ratio、ベータアラタンからH1H1抗体価の幾何平均抗体価(Geometric Mean Titer: GMT)の増加率  
 出典1:「特許等に関する報告書」などパブリックドキュメント参考資料  
 出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 資料1より抜粋

##### (2) 安全性

一般的に、アジュバントを含むワクチンは、副反応の発生率が高くなることが指摘されている。今般の輸入ワクチンの臨床試験結果においても、注射部位の疼痛等の副反応が強く発現する傾向が見られた。

(国内臨床試験における1回目接種後7日間の主な有害事象(成人))

	GSK社製ワクチン <sup>※1)</sup>	ノバルティス社製ワクチン	国産H1N1ワクチン
抗原量	3.75µg	3.75µg	15µg
アジュバント	有(A503)	有(MF59)	無
対象年齢	20～64歳	20～60歳	20～59歳
投与方法	筋注、N=100	筋注、N=98	皮下注、N=100
注射部位の疼痛	98%	68%	36%
注射部位の発赤	7%	17% (紅腫)	38%
注射部位の腫脹	17%	3%	18%
全身倦怠感	46%	3%	20%
頭痛	35%	14%	12%
関節痛	14%	2%	-
筋肉痛	44%	2%	-
重篤な有害事象 <sup>※2)</sup>	重篤な有害事象なし	重篤な有害事象なし	3%

出典1:「特許等に関する報告書」などパブリックドキュメント参考資料  
 出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 資料1より抜粋  
 (注) 臨床試験は、いずれも別の試験であるため、厳密な比較はできない。  
 ※1) 主な有害事象は、いずれかの臨床試験において10%以上発現し、かつ他の試験で発現した事象を指す。  
 ※2) 1回目接種後21日までの事象。  
 ※3) 臨床試験において、強い疼痛、倦怠感などが報告されている。

さて、輸入ワクチンの話題です。実は今日の午前中、東京でアレパンリックス(グラクソ・スミスクライン社)についてのシンポジウムがありましたので出席してきました。その情報を加えて報告をします。国産と比べますと抗原量が4分の1、投与方法は筋肉注射です。効果は、やや高いかというところです。特徴の一つに、アジュバントが入っております。このアジュバントに関しては、抗原量を減らせるということと、抗体の上昇の速さ、強さ、そして長期にわたって有効であるという点が指摘されており、

注目をされております。このGSK社のアジュバントはスクワレンとビタミンEが加わっているという内容でありました。

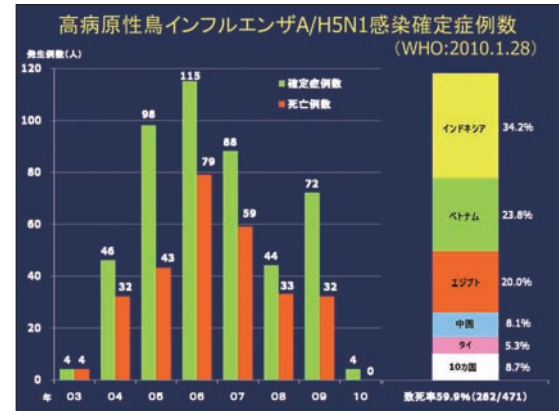
副反応ですが、注射部位の疼痛はほぼ100%。それから、全身症状としては倦怠感、頭痛、筋肉痛等が指摘されております。これも国産に比べるとやや高いという程度です。しかし、重篤な副反応はないとのことでした。

### 3. 2社製剤の比較(申請内容等)

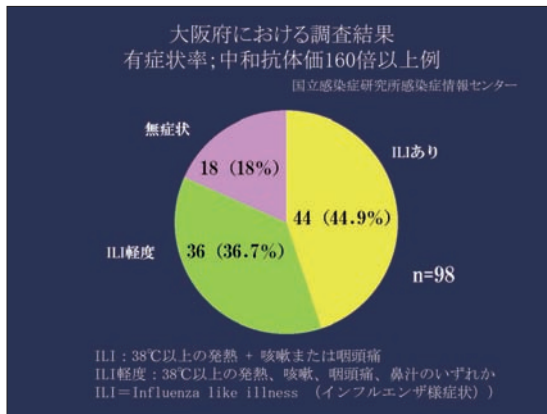
	アレパンリックス(H1N1)筋注	乳濁細胞培養A型インフルエンザワクチン(H1N1)ノバルティス(株)社筋注用	国産H1N1ワクチン
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	(4社)
製造方法	鶏卵培養	細胞培養	鶏卵培養
性状	乳濁製剤(調整後 <sup>※1)</sup> )	乳濁製剤	透明～わずかに白濁
接種時の留意点	接種直前に抗原製剤と専用凍和液の混合が必要	接種時の混合は不要	接種時の混合は不要
用法・用量 <sup>※2)</sup>	6か月～9歳 0.25mL 1回 10歳以上 0.5mL 1回	3～17歳 0.25mL 2回 18～49歳 0.25mL 1回 50歳以上 0.25mL 2回	1歳未満 0.1mL 2回 1～6歳未満 0.2mL 2回 6～13歳未満 0.3mL 2回 13歳以上 0.5mL 1回
製剤の容量 <sup>※3)</sup>	5mL (10回分)	6mL (17回分)	1mL (成人2回分) 10mL (成人10回分)
包装単位	1箱5バイアル(10歳以上50回接種分)	1箱10バイアル <sup>※4)</sup> (170回接種分)	(メーカーにより異なる)
保存可能期間	調整後 24時間	初回の凍液吸引後 6時間 <sup>※5)</sup>	初回の凍液吸引後 24時間
他国での使用実績	有:カナダ	有:スイス <sup>※6)</sup>	—

※1 接種直前に、抗原製剤を凍和液のアジュバントを含む専用凍和液と混合して調整する。  
 ※2 2回接種の場合の接種間隔は、いずれも少なくとも3週間の間隔をおこなうこととする。 出典1:「特許等に関する報告書」などパブリックドキュメント参考資料  
 ※3 国産は、成人1回接種量。  
 ※4 一部、1箱1バイアルもあり。 出典2:平成21年11月11日新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会資料1より抜粋  
 ※5 調整後、包装に向け試験中。  
 ※6 スイスで使用されている製剤は、凍和液用のプレフィルドシリンジ製剤である。

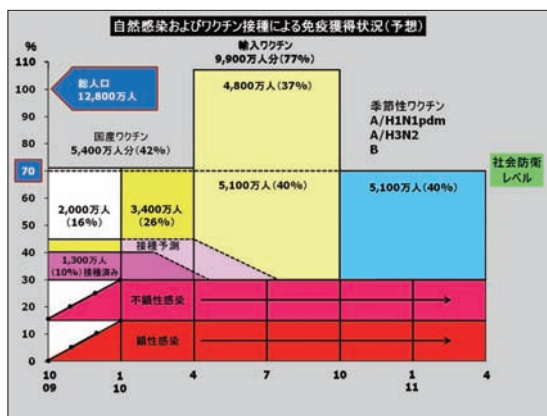
このGSK社のワクチンに関しましては、当日の調整が必要ですが、生後6か月から9歳までは0.25mlの1回接種で、ほぼ100%効いております。10歳以上は0.5mlを1回で済むとの報告でした。



新型インフルエンザのパンデミックの影で忘れられようとしています。鳥高病原性ウイルス(H5N1)は流行しています。ヒトへの感染は2006年の100人をピークに減少していましたが、2009年には72人と再びふえており、今年もまた発生しております。致死率はほぼ60%という状態は続いています。エジプトやインドネシアで発生しておりますので、新型ウイルスとの遺伝子再集合が危惧されております。



今後のワクチン情勢に関する重要な基本データの一つがこのスライドです。この夏に新型インフルエンザが大阪の大倉高校で集団発生しましたが、その有志を採血いたしまして、中和抗体が160倍と有意に高く、明らかに感染をした生徒と職員98人の臨床症状を分析しました。その結果45%はインフルエンザの定義通りの症状がありました。しかし、37%は軽度で自宅療養でよい者であり、さらに無症状が18%いたという報告です。これは、ある特定の集団ですから広く国民に押し広げるのは問題かもしれませんが、確実なエビデンスとして理解すれば、おおよそ顕性感染者が1に対して、不顕性感染者(自宅療養者も含む)も1とみなせると思います。顕性感染は約1カ月で15%になっております。不顕性感染もほぼ同率で合わせますと30%は抗体価を持っています。この国民の抗体保有率を考慮してワクチン接種計画を構想したのがスライドです。



自然感染による抗体価の有効レベルは2~3年間は続きます。国産のワクチンが3月末までに5,400万人、42%が供給される予定です。合

計すれば70%という社会防衛レベルを超える割合となり、再流行を阻止できる可能性があったのです。しかし、年内には約2,000万人分供給されましたが、実際に医療機関等で接種されたのは1,300万人、10%程度です。ワクチン接種による効果の持続は数カ月間といわれており、4~5カ月経つと効果がなくなってきます。本年になって残りの3,400万人分が供給され、現在も進行中ではありますが、接種率は非常に低く、予防効果は極めて悪いと思われます。

輸入ワクチン(9,900万人分)への対応について、厚労省はパブリックコメントを募集しました。その時点では私個人の意見として、輸入ワクチンはもう必要ではないんじゃないかということを送信しましたが、このようにワクチン接種による抗体が短期間で低下する点を考えますと、40%程度は追加接種用として備蓄しておき、残りの37%は、ODAとして途上国に無償供給するという案も考えられるのではないのでしょうか。

秋口に関しては、ソ連型を新型に入れかえて季節性ワクチンをつくることをWHOは勧めておりますので、そうなるかと思いますが、今の製造法であれば早くても10月頃になりますから、このギャップをどうやって埋めるかも問題です。沖縄のような夏の流行という事態も危惧されます。今後どういう展開をしていくか、1月27日に厚労省のワクチン検討部会が開かれておりますので、そこから提案が出てくるものと思われます。

ものをこわがらな過ぎたり、こわがり過ぎたりするのはやさしい。しかし、正当にこわがることはなかなか難しい (寺田寅彦)

↓

**適切に恐れる**

「きちんと伝えること」「きちんと理解すること」

寺田寅彦先生は、「ものをこわがらな過ぎたり、こわがり過ぎたりするのはやさしい。しか

し、正当にこわがることはなかなか難しい」ということを書かれております。『適切に恐れる』というのは非常に難しいんですが、きちんと事実を評価して、正しく国民に伝えていく作業が要るのではないかと考えております。以上です。





## 編集後記

第2回目となりました福岡県医学会総会、無事に終了できたことに対し、関係各位の皆様  
に心より感謝申し上げます。長い年月をかけて昨年ようやく発足したこの福岡県医学会です  
が、昨年はたくさんの先生方、関係者の方々が一堂に会し、第1回目にふさわしい盛会な会  
となりました。そして、今年の第2回目。また担当理事をさせていただきました。継続する  
ことの大変さを感じながら、第2回目がどのような会になるのかと想像を膨らませながら準  
備を進めて参りましたが、当日は第1回目の記録的大雪という天候に比べ、小雨という学会  
にとってはまずまずの天候の中、たくさんの参加者の下、第2回目の歴史を刻むべく、とて  
も盛会であったと思っております。学会長の永田見生先生はじめ準備委員会の先生方に心よ  
り感謝申し上げます。来年の第3回目も未来に向けて一步一步丁寧に進んで行ければと願い、  
編集後記とさせていただきます。

福岡県医師会学術担当理事 瀬戸 裕司

### 福岡県医学会準備委員会委員

委員長	宮崎 良春 (福岡ブロック)	〈福岡県医師会役員〉
委員	高柳 涼一 (九州大学)	池田 俊彦
	山木 宏一 (久留米大学)	松田 峻一良
	黒木 政秀 (福岡大学)	瀬戸 裕司
	辻 貞俊 (産業医科大学)	上野 道雄
	江頭 芳樹 (内科医会)	山岡 春夫
	松本 八州人 (臨床外科医学会)	家守 千鶴子
	浦口 龍夫 (小児科医会)	
	上野 陽右 (北九州ブロック)	
	長末 大典 (筑豊ブロック)	
	和田 治彦 (筑後ブロック)	

### 福岡県医学会誌 第2巻

発行年月日 平成22年5月31日  
発行者 社団法人 福岡県医師会  
会長 松田 峻一良  
〒812-8551 福岡市博多区博多駅南2-9-30  
TEL 092-431-4564 FAX 092-411-6858  
印刷所 祥文社印刷株式会社  
〒812-0016 福岡市博多区博多駅南4-15-17