

令和元年度

福岡県医学会総会記録集

第12回 福岡県医学会総会

The 12th Fukuoka Association of Medical Sciences General Meeting

令和2年2月2日(日)

【会 頭】

福岡県医師会会長

松田峻一良

【学会長】

産業医科大学医学部長

金澤 保

【準備委員会委員長】

北九州市医師会会長

下河邊智久

福岡県医学会

福岡市博多区博多駅南2-9-30 福岡県医師会内 TEL:092-431-4564

第12回 福岡県医学会総会

日 時：令和2年2月2日（日） 10：30～17：00

場 所：福岡県医師会館

1. 開 会 (10：30) 福岡県医師会副会長 上 野 道 雄
2. 挨拶 (10：35) 会 頭：福岡県医師会会長 松 田 峻一良
学 会 長：産業医科大学医学部長 金 澤 保
3. 福岡県医学会賞の表彰および受賞者講演 (10：45～11：40)
4. 次期学会長挨拶 (11：40) 九州大学医学部長 北 園 孝 成
5. ポスターセッション (11：50～ — 昼食中 —)
テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」
6. ランチョンセミナー (13：00～13：30 — 昼食中 —)
テーマ「行動する若手医師に聞く」
JMA-JDN国際担当役員／千葉市立青葉病院産婦人科医長 林 伸 彦
JCHO九州病院小児科 米 田 哲
— 昼 食 (11：50～13：30) —
7. シンポジウム (13：30～15：10) (各20分)
テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」【専門医共通講習⑤地域医療 (任意)】 1 単位
【日本内科学会認定総合内科専門医更新】 2 単位
座 長：産業医科大学医学部長 金 澤 保
 - 1) 「肥満症診療の最近のトレンド」
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 (第三内科) 教授 小 川 佳 宏
 - 2) 「糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療」
久留米大学医学部眼科学講座主任教授 吉 田 茂 生
 - 3) 「地域医療に貢献するための消化器内科医の役割と将来像」
福岡大学医学部消化器内科学講座主任教授 平 井 郁 仁
 - 4) 「卵巣癌に関する最新情報」
産業医科大学産科婦人科学教授 吉 野 潔
 - 5) 「ヒザをまもる：アライメントから考える変形性膝関節症の最新治療」
福岡県整形外科医会／秋山クリニック理事長 秋 山 武 徳

— 総合討論 (15：10～15：40) (30分) —

— 休 憩 (15：40～15：50) —
8. 特別講演 (15：50～16：50)
演題：「人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療」
講 師：東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターセンター長 宮 野 悟
座 長：福岡県医師会会長 松 田 峻一良
9. ポスター優秀賞表彰
10. 閉 会 (17：00) 福岡県医師会副会長 蓮 澤 浩 明

目 次

挨拶

- 会 頭／福岡県医師会会長 松田 峻一良 …… 1
学会長／産業医科大学医学部長 金 澤 保 …… 3

福岡県医学会賞受賞者講演

<特別賞>

肝線維化の進展に関わる内科疾患：地域医療機関多施設共同研究

久留米大学医学部内科学講座講師 川口 巧 …… 7

<奨励賞>

1. C型慢性肝炎における経口DAA療法後の短期肝癌発症予測に関する検討

九州大学大学院医学研究院感染制御医学助教 小川 栄一 …… 10

2. The 24-hour Urinary Potassium Excretion, but not Sodium Excretion,
is associated with All-Cause Mortality in a General Population

(一般住民において24時間尿中カリウム排泄量は全死亡と関連する)

久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科助教 野原 夢 …… 13

3. 2型糖尿病患者における体重減少率と骨折の関連

—福岡県糖尿病患者データベース研究—

福岡歯科大学総合医学講座内科学分野助教 小森田 祐二 …… 16

4. 誤嚥性肺炎の予測因子としての口腔衛生・口腔機能評価の有用性

産業医科大学医学部呼吸器内科学講師 野口 真吾 …… 19

5. 本邦における慢性閉塞性肺疾患では吸入ステロイドが肺炎発症リスクを増加させない
可能性がある

福岡大学病院呼吸器内科学講座助教 平野 涼介 …… 22

次期学会長挨拶

九州大学医学部長 北園 孝成 …… 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」

Session A (外科)

1. 色素レーザー治療経過中に潰瘍を形成した乳児血管腫（いちご状血管腫）の検討
形成外科王丸クリニック/久留米大学形成外科・顎顔面外科 王丸 陽光 …………… 31
2. real worldデータを用いた結腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の短期成績の比較検討
産業医科大学第一外科学教室 田嶋 健秀 …………… 31
3. 難治性蜂窩織炎治療中に発生したアナフィラキシーショックによる死亡例
おか医院/福岡大学法医学教室 岡 毅 …………… 32
4. 局所進行喉頭癌に対するRADPLATの喉頭温存治療
久留米大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座 小野 剛治 …………… 32
5. 産後異常出血（postpartum hemorrhage;PPH）に対して輸血治療を要した他院からの母体搬送症例90症例の後方視的検討
産業医科大学病院総合周産期母子医療センター 森 博士 …………… 33
6. 去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウムの使用経験
久留米大学医学部泌尿器科学教室 松永 祥弘 …………… 33
7. 腎細胞癌胸壁椎体転移に対し多科多職種が関与した集学的治療が奏効した一例
産業医科大学泌尿器科学教室 山崎 豪介 …………… 34
8. 地域における骨粗鬆症性骨折減少への多施設連携による取り組み；STOP-Fx study
産業医科大学整形外科 山中 芳亮 …………… 34

Session B (内科1)

1. 腐敗した死体の皮膚表面の腐敗性アミン濃度の検討
産業医科大学医学部法医学 笠井 謙多郎 …………… 35
2. 双極性障害外来治療患者の社会適応についての検討－MUSUBI-J研究より－
産業医科大学精神医学教室 近野 祐介 …………… 35
3. 新生児の重症ヘルペスウイルス感染症～その疫学と重症化の素因について～
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 園田 素史 …………… 36
4. 中枢神経原発リンパ腫(PCNSL)に対する治療成績の後方視的検討
福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科学 中島 勇太 …………… 36
5. 軽度認知障害、アルツハイマー型認知症におけるビタミンDのバイオマーカーとしての有用性
福岡大学医学部脳神経内科 合馬 慎二 …………… 37
6. パーキンソン病患者に対する卓球リハビリテーション療法の有効性の検討
村上華林堂病院脳神経内科/福岡大学医学部脳神経内科 井上 賢一 …………… 37
7. 当院における心アミロイドーシスの三症例
産業医科大学医学部第2内科学 鍋嶋 洋裕 …………… 38

8. 呼吸器悪性腫瘍の治療と就労の両立に向けた組織的取り組み
産業医科大学第2外科・産業医科大学就学就労支援センター 田中 文啓 …………… 38
9. 生体腎移植後に総腸骨動脈狭窄で難治性の高血圧を来した1症例
九州大学病院病態機能内科学 大石 年訓 …………… 39

Session C (内科2)

1. 医療用ビッグデータを用いた本邦における抗がん剤治療後の心不全発症に関する検討
久留米大学病院心臓・血管内科 野原 正一郎 …………… 40
2. CTによって評価された腹部脂肪、心臓脂肪イメージングバイオマーカーと主要心血管イベントとの関連性
福岡大学医学部心臓・血管内科学 柴田 優果 …………… 40
3. 冠動脈CT検査時点の厳格な降圧群の冠動脈疾患の割合
福岡大学病院心臓血管内科学 月橋 洋平 …………… 41
4. 塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) 患者における抗凝固療法の効果：Fukuoka Stroke Registry
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 佐藤 倫子 …………… 41
5. 久留米大学病院での難治性肩関節痛に対する経動脈的塞栓術の治療効果
久留米大学放射線医学講座 久原 麻子 …………… 42
6. 血液透析患者の血清リン濃度と末梢動脈疾患 (PAD) との関連について：Qコホート研究10年予後
九州大学大学院病態機能内科学 嶋本 聖 …………… 42
7. 消化管濾胞性リンパ腫における腸内細菌叢の検討
九州大学大学院病態機能内科学 膳所 圭三 …………… 43
8. 糖尿病におけるパンクレリパーゼの有用性
福岡大学病院内分泌・糖尿病内科 元永 綾子 …………… 43

研修医 Session I

1. 当院におけるロボット支援膀胱全摘除術の初期経験
九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野 澄川 涼太 …………… 44
2. 直腸カルチノイドにおけるINSM1発現の検討
久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 石井 海人 …………… 44
3. エンテカビル怠薬によりHBe抗原のセロコンバージョンと肝不全をきたしたB型肝炎の一例
久留米大学消化器内科 江田 誠 …………… 45
4. 中毒性表皮壊死症に合併した胆管消失症候群の一例
久留米大学病院病理診断科・病理部 近藤 慧一 …………… 45

5. Castleman病に併発した半月体形成性腎炎の1症例
久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 大串 良 …………… 46
6. 既往帝王切開後試験経膈分娩 (TOLAC) 希望妊産婦の産褥気分障害とボンディング障害
九州大学病院産科婦人科 瓜生 泰恵 …………… 46

研修医 Session II

1. 久留米大学病院における子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の実際
久留米大学臨床研修センター 古賀 亜紀子 …………… 47
2. 2型糖尿病患者に発症した非糖尿病性腎疾患の2例
福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学 井上 和 …………… 47
3. C型慢性肝炎SVR後24年目に生じた肝細胞癌の1例
福岡大学病院卒後臨床研修センター 吉満 和子 …………… 48
4. 当院における難治性喘息に対する生物学的製剤の検討
福岡大学病院臨床研修医 檀 伊文 …………… 48
5. 閉塞性血栓性血管炎様の病態に血小板血症が複合的に関与したと思われる足趾潰瘍の1例
福岡大学病院心臓血管内科学研修医 藤川 紘志朗 …………… 49
6. 冠動脈CT検査にて厳格な脂質管理による不安定プラークの退縮効果を観察し得た一例
福岡大学心臓・血管内科学 副島 麻子 …………… 49

ランチョンセミナー

「行動する若手医師に聞く」

JMA-JDN 国際担当役員／千葉市立青葉病院産婦人科医長	林 伸彦	53
JCHO九州病院小児科	米田 哲	62

シンポジウム テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」

1. 肥満症診療の最近のトレンド		
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学(第三内科)教授	小川 佳宏	71
2. 糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療		
久留米大学医学部眼科学講座主任教授	吉田 茂生	82
3. 地域医療に貢献するための消化器内科医の役割と将来像		
福岡大学医学部消化器内科学講座主任教授	平井 郁仁	94
4. 卵巣癌に関する最新情報		
産業医科大学産科婦人科学教授	吉野 潔	105
5. ヒザをまもる：アライメントから考える変形性膝関節症の最新治療		
福岡県整形外科医会／秋山クリニック理事長	秋山 武徳	114
総合討論		125

特別講演

「人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療」

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターセンター長	宮野 悟	133
----------------------------	------	-----

ポスター優秀賞

第12回福岡県医学会総会ポスター優秀賞受賞者		155
------------------------	--	-----

編集後記



挨 拶

会 頭 挨拶



福岡県医師会会長 松 田 峻一良

皆さん、おはようございます。福岡県医師会の松田でございます。
令和初の新春を迎えて、はや1カ月が過ぎました。本日は、お忙しいところ、第12回福岡県医学会総会にお集まりいただきましてありがとうございます。開会に当たり一言、ご挨拶を申し上げます。

この福岡県医学会は、地域医療を担う全ての医師が一致団結して福岡県の医療向上のためにもともに学び、ともに行動するきっかけになればという、そういう思いから立ち上げたものであります。おかげさまで第12回目となりました。毎年充実して回を重ねていけることを非常にうれしく思っております。

今年度の医学会総会は、学会長を産業医科大医学部長である金澤保先生にお願いして、そして、準備委員長を北九州ブロックの下河邊智久先生にお願いいたしました。企画運営にご尽力いただきました各大学の医学部の部長の先生方をはじめ専門医会、そして、各医師会の準備委員の先生方に心からお礼を申し上げます。

また、本日は各大学から医学生、研修医の皆さんにも多数ご出席をいただいております。日曜日の貴重な時間にお集りいただき、ほんとうにありがとうございます。

本学会では、地域医療に密着したすぐれた論文、発表に対して、福岡県医学会賞を設けて表彰しております。今年は医学会賞に15編、ポスターセッションに37編の応募をいただきました。この後、医学会賞の表彰式と、受賞された先生方にご講演をいただきます。

お昼の時間には、隣の会場でポスターセッションを行います。先生方が日ごろ励んでおられます研究の集大成をここで発表していただくということで、大変期待しております。

その後、「地域医療に役立つ最新の医療」と題したシンポジウム、それと、特別講演では、講師に東大医学研究所ヒトゲノム解析センターセンター長の宮野悟先生に、「人工知能とスーパーコンピューターで加速するがんゲノム研究と医療」と題してご講演をいただくこととしております。

また、ランチョンセミナーでは、全国各地域で活躍しておられる若い先生方お二人をお招きして、「行動する若手医師に聞く」というテーマのもとでご講演をいただきます。ぜひ、先生方もご参加いただければと思います。

昨年を振り返りますと、アジア地域で初のホスト国として、我が国がラグビーワールドカップを開催いたしました。一方、6月は山形県の地震、そして、9月は台風15号、10月は台風19号の上陸など、大規模な災害が相次いでおります。東京オリンピック・パラリンピックを目前に、緊急時に万全の対応を求められる状態が多発しております。このことに備えていくためには、平時からの災害や感染症対策の教育、研修体制の整備、そして、地域医療においてかかりつけ医を中心とした厳密な連携体制を強化させておくことが必要不可欠であります。地域包括ケアシステムによるまちづくりというのは、平時はもとより、こういった緊急時にも有効な対策であり、福岡県医師会では、引き続きかかりつけ医を中心にしたよりよい医療提供体制を構築できるよう努めてまいります。

先ほど、開会の挨拶でありました最近の新型コロナウイルス感染症の感染拡大、これに伴って、私ども福岡県医師会では、1月30日に感染症対策本部を設置しております。福岡県において発生の早期

探知及び感染拡大防止対策の危機管理体制を整備して、迅速な状況把握、情報提供ができるよう関係機関と十分な連携をとり、感染症拡大防止に全力を尽くしたいと思います。

また、我々医師は、従来診断、治療に重点を置いてまいりました。今後は、予防、教育、再発重症化予防、見守り、看取りと、これにおいても重要な役割を果たしていかなければなりません。そうした意味で、各地域では、地域医療に従事するかかりつけ医は、学校医や産業医、そして、そういう役割を果たすだけでなく、ICTやAI、再生医療、ゲノム医療など、医学における技術革新にも対応していかなければなりません。引き続きかかりつけ医の一層の充実を図るとともに、さらなる普及、定着に努めてまいります。

最後に、ご案内になりますが、本会では、若い勤務医の先生方が医師会に入会しやすいように、本年度から会費の値下げを行っております。研修医の先生方には、従来から会費無料となっております。

また、各医療機関における医師の採用時の資格確認については、これまで医師免許証や卒業証書で徹底されておりましたが、今後は日本医師会が発行しております医師資格証で、これを行うことが可能となりました。私も持っております、こういう医師資格証というのがあります。写真が入って、医籍番号等々も全部入っております。まだ医師資格証をお持ちでない先生方については、本日、4階の受付で申請受け付けを行っております。簡単に受け付けができますので、ぜひ申請をしていただきたいと思います。

本日の医学会が全ての医師の心を一つにする足がかりとして、そして、その役目を全うできるよう取り組んでまいりたいと思います。ご協力をお願い申し上げて、私の第12回福岡県医学会総会の挨拶とさせていただきます。本日はどうぞよろしく願いいたします。

学会長挨拶



産業医科大学医学部長 金澤 保

皆さん、おはようございます。ただいまご紹介いただきました産業医大の金澤と申します。

今回で12回という、ちょうど十二支が1周した年月になります。この間、この会がずっと継続されて開催されているということに、松田会長をはじめ医師会の先生方のご尽力に敬意を表させていただきます。

このような会に参りまして、まず第一は情報交換、いろんな最新の情報の勉強ができるということが一つのメリットでございますが、特に、内容に関しては、先ほど松田会長から概略のご紹介がありましたので繰り返しません、最新の情報を耳から聞くことができる。先生方もご経験ございますように、ものを書くとなると、やはり攻めると守るとということから言えば、どうも守りに徹した文章を書いてしまう。しかし、口頭で説明するとなると、場合によっては、つい口が滑るということもあり、本音の話を聞くことができます。そういったわけで、今日は多くの先生方と、おもしろいディスカッションが繰り広げられますことを楽しみにしております。

それともう一つは、大学と医師会の先生方の協力ということでございます。福岡県は1県に四つの大学医学部、医科大学がございまして、これは東京近辺、大阪近辺に次ぐ数の多さです。今日も九州大学、福岡大学、久留米大学、産業医大からはちょっと心もとないんですが、若い先生方、中には学生も参加していると聞いております。医師会の先生方、どうぞ一声おかけいただいて、若い先生方、学生達をエンカレッジしていただきますようお願いいたします。

最後になりますが、夕方まで1日どうぞよろしく願いいたします。

以上で、開会の挨拶とさせていただきます。



福岡県医学会賞受賞者講演

特別賞

肝線維化の進展に関わる内科疾患： 地域医療機関多施設共同研究



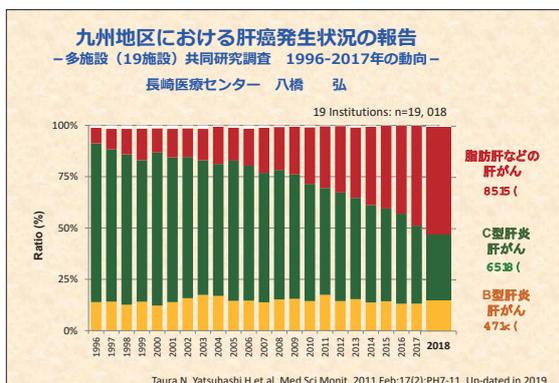
久留米大学医学部
内科学講座
講師

川口 巧

本日は、このようなすばらしい賞をいただき、並びに講演の機会をいただきまして、会頭の松田先生、並びに学会長の金澤先生、関係各位に御礼申し上げます。



私のほうからは、「肝線維化の進展に関わる内科疾患～地域医療機関多施設共同研究～」について発表させていただきます。



これは、九州でも肝がんの発症状況の年次推移をまとめられた長崎医療センター、八橋先生のデータになります。一見してわかりますように、脂肪肝などの非ウイルス性の肝臓がんが年々増加しており、2018年の九州地域のデータ

では、約二人に一人が脂肪肝をベースに肝がんを発症しているという状況が起っております。

背景と目的

- ✓ 非ウイルス性肝癌は初診時に約60%が進行癌である。
- ✓ 非アルコール性脂肪性肝疾患からの肝発癌には肝線維化の進展が深く関わる。
- ✓ 肝線維化の指標であるFIB-4 index (年齢・AST・ALT・血小板)は肝発癌の予測に有用な指標である。

Daniels DS, Kawaguchi T et al. Hepatology. 2019;69:1075-1086.
Kawaguchi T et al. Sci Rep. 2018;8:10434.
Hashida R, Kawaguchi T et al. J Hepatol. 2017;66:142-152.
Kawaguchi T et al. J Gastroenterol. 2015;50:333-41.

【目的】
内科疾患患者を対象に、FIB-4 indexを用い肝線維化進展に関与するリスク因子をデータマイニングにより検討する。

そして、この脂肪肝からの肝がんの発症ですが、ウイルス性ほど定期的には経過観察されておりませんので、初診時に約60%が進行がんが発見されるという状況がございます。

また、その後の研究により、非アルコール性脂肪性肝疾患患者の肝発癌には、肝臓の線維化の進展が深くかかわるといったことがわかっております。

一方、肝線維化の指標でありますFIB-4 index、これは年齢とAST、ALT、血小板、この四つから算出することができますし、あらゆる医療機関において、これは評価することができますが、このFIB-4 indexが肝発癌に深くかかわり、予測し得る指標であることもわかっております。

そこで、本研究の目的は、内科疾患患者を対象に、FIB-4 indexを用い、肝線維化進展に関与するリスク因子をデータマイニングにより検討することです。

対象と方法

【対象】
2016年4月4～7日に内科標榜32医療機関に定期受診している内科疾患患者 (n = 1,012)

【方法】

- ✓ 肝線維化の評価/群分け
FIB-4 index/FIB-4高値群と低値群に分類
年齢別基準値:65歳以上 Fib4 > 2.0, 65歳未満 Fib4 > 1.3
McPherson S et al. Am J Gastroenterol 2017; 112:740-751.
Ishiba H, Sumida Y et al. J Gastroenterol. 2018 Nov;53(11):1225.
- ✓ 統計解析:FIB-4高値に関わる独立危険因子とプロファイルをロジスティック回帰解析と決定木解析にて検討

対象は、2016年4月4日から7日、この1週間の間に、久留米市内で内科を標榜しております32医療機関にデータ提供をお願いし、そして、

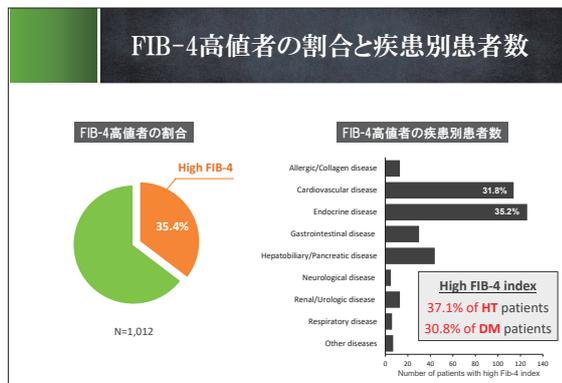
さらに定期的に内科疾患で通院している患者さんを対象としております。対象数は1,012名です。

方法です。肝線維化の評価は、先ほどご紹介しましたFIB-4 indexを用い、高値群と低値群に分類しております。

統計解析はFIB-4高値にかかわる独立危険因子とプロフィールをロジスティクス回帰解析と決定木解析にて検討しております。

参加施設		
【参加施設 32医療機関 登録症例数 1,012名】		
<ul style="list-style-type: none"> いのち医院 本間内科循環器内科 新古賀クリニック 久留米中央病院 稲田内科クリニック 青木クリニック つむら診療所 田中内科クリニック 聖マリア病院 迎内科クリニック 松枝医院 	<ul style="list-style-type: none"> 竹田津医院 伴医院 久留米総合病院 内山内科医院 稲田内科クリニック 宮崎内科循環器内科 亀尾医院 筒井医院 薬師寺内科 やの医院 緒方胃腸科 	<ul style="list-style-type: none"> 天寿堂医院 今立内科クリニック 野原内科循環器科医院 西村医院 くらたクリニック 赤司内科 香月内科ハートクリニック 行徳内科 天神田中内科医院 心血医院

こちらが参加施設の一覧です。久留米市内で内科を標榜しております32医療機関より、1週間の間に1,012名の症例をいただきました。誠にありがとうございます。



こちらは解析の結果です。FIB-4高値者の割合は全体の35.4%、非常に高い割合であることがわかってまいりました。もちろん、これは正確に肝硬度をはかるものではありませんので、全員がというわけではありませんが、おそらく約半数は肝硬度が高い症例があると推察されます。

また、病態別で見えますと、心血管疾患が31.8%、内分泌疾患が35.2%と、この二つの病態が深くかかわるといったことも明らかになってまいりました。

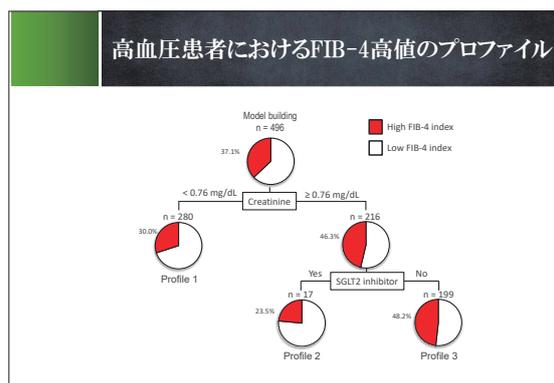
さらに、疾患別で見えますと、ハイパーテ

ンションの37.1%に、糖尿病患者さんの30.8%にFIB-4 indexが高値であるという病態があることがわかってまいりました。

FIB-4高値の独立危険因子				
Factors	Unit	Logistic regression analysis		
		Odds ratio	95% CI	P value
Male sex	N/A	1.35	1.02-1.77	0.0327
BMI	1	0.95	0.92-0.99	0.0098
Hypertension	N/A	1.41	1.03-1.92	0.0298

Variables are selected by stepwise procedure

このFIB-4高値を目的変数とし、多変量解析を行ってみた結果、男性であるということが1.3倍、そして、危険因子としては、ハイパーテンションがあるといったことが1.4倍高いということで、高血圧が肝線維化の進展にかかわるといった病態も明らかになってまいりました。



さらに、高血圧の患者さんで肝臓の線維化にかかわるプロフィールを検討するために、データマインドの手法を用い、決定木解析を行ってみました。これについては、赤色で示すのがFIB-4高値の患者さんです。今回の研究では、高血圧を有する患者さんが496名です。うち37.1%がFIB-4高値、肝臓の線維化が疑われる患者さんになります。

さまざまな因子を検討しましたが、肝臓の線維化に最もかかわる因子はクレアチニンです。また、このカットオフ値もA Iが求めてくれますが、0.76ミリグラム／デシリッター以上が肝臓の線維化にかかわるといった病態がわかってまいりました。

さらに、この516名を対象とした場合には、

SGLT2阻害剤、これは糖尿病の治療薬ですが、これを服薬している者が23.5%、一方、服薬していない者は48.2%と、クレアチニン高値であっても、SGLT2阻害剤を服薬している患者さんでは、クレアチニン低値とほぼ変わらない割合に低下することがわかってまいりました。

結語

- ✓ FIB-4高値者は糖尿病患者と高血圧患者に高頻度に認められた。
- ✓ 高血圧症はFIB-4高値の独立危険因子であった。
- ✓ SGLT2阻害剤を服薬している高血圧患者は肝線維化が軽度であった。

腎機能障害をともなう高血圧症は肝線維化に対し促進的に作用し、SGLT2阻害剤は肝線維化に対し抑制的に作用する可能性が示唆された。

Kawaguchi T, Inokuchi T, Honma T, Itano S, Kawasaki E, Inada C, Aoki T, Tsumura N, Araki A, Mukae T, Torimura T. Hepatol Res. 2018 Oct;48(11):882-892.

結語です。FIB-4高値者は糖尿病患者と高血圧患者に高頻度に認められました。高血圧症は、FIB-4高値の独立危険因子でした。SGLT2阻害剤を服薬している高血圧患者は、肝線維化が軽度でありました。

以上より、腎機能障害を伴う高血圧症は、肝線維化に対し促進的に作用し、SGLT2阻害剤は肝線維化に対し抑制的に作用する可能性が示唆されました。

ご清聴頂きありがとうございました。



以上になります。ご清聴いただきありがとうございました。

奨励賞

C型慢性肝炎における経口DAA療法後の短期肝癌発症予測に関する検討



九州大学大学院医学研究院
感染制御医学
助教

小川 栄一

皆様、おはようございます。九州大学大学院感染制御医学（総合診療科）の小川と申します。

本日は、このような名誉ある賞をいただきまして、福岡県医学会会頭の松田先生、学会長の金澤先生をはじめとする関係各位に心より感謝申し上げます。

私は、特別賞を受賞された久留米大学・川口先生と同じく、肝疾患の臨床疫学を主体とした研究を継続しております。

C型慢性肝炎における経口DAA療法後の短期肝癌発症予測に関する検討

Eiichi Ogawa, MD, PhD
Kyushu University, Fukuoka, Japan
Kyushu University Liver Disease Study Group (KULDS)

For the KULDS Investigators: Norihiro Furusyo, Hideyuki Nomura, Makoto Nakamuta, Kazufumi Dahmen, Kazuhiro Takahashi, Akira Kawano, Aritsune Ooho, Koichi Azuma, Takeaki Satah, Toshimasa Koyanagi, Eiji Kojwara, Masaki Kato, Shinji Shimoda, and Jun Hayashi.

第12回 福岡県医学会総会 2020年2月2日

昨今の臨床研究は、多施設または多症例というものがキーワードとなっておりまして、多くの施設や先生方にご協力をいただいで研究をしていかなないと、なかなか生き残っていけないという現実があります。幸い私は、九州大学を中心とする肝疾患研究グループ（KULDS）に従事させていただき、多くの先生方のサポートの元で臨床データをまとめ、学会または論文報告を行っております。

C型肝炎の治療は、最近目まぐるしく変わっております。この肝炎治療と治療後の肝発がんに関する臨床研究を、研究成果として発表させ

ていただきたいと思っております。

Background

- C型肝炎治療はDAA (direct-acting antiviral) の導入により、8-12週の内服治療のみで、ほぼ100%の確率でHCV排除が可能となる時代となった。
- 日本のHCV患者は70歳以上の高齢者が多く、HCV排除後も肝発癌を認める症例も多いため、その実態解明が必要とされている。

Aim

代償性肝硬変および肝発癌既往症例も含めた、C型肝炎DAA治療後の肝発癌の実態および発癌予測因子を検討する。

皆様ご存じのように、インターフェロンという副作用の多い注射剤を使わずに、DAAという経口剤だけで、しかも8週間から12週間の短期間で、C型肝炎ウイルスを体内から排除することができる時代になりました。ウイルス排除は、ほぼ100%で達成できるのですが、治療対象となっている多くの高齢者の方々が、ウイルス排除後も肝がんを発症するケースが多数報告されております。この原因をしっかりと検証することが急務とされておりました。

そこで、私たちは多くの施設にご協力を頂き、肝硬変、肝がんの既往、高齢者を含めたデータを集積し、発がん予測因子を検討してまいりました。

Patients and Methods

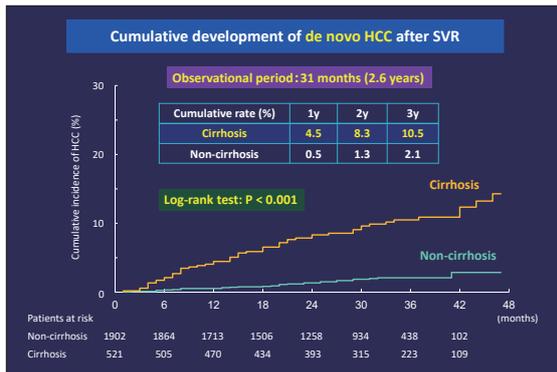
- **Study group:** The Kyushu University Liver Disease Study group (KULDS)
- **Data source:** 19 study centers comprising of 22 clinical centers in Japan.
- **Sponsor, data coordinating & analysis center:** Kyushu University
- **Study design:** Retrospective observational cohort, 9/1/2014 – 8/31/2018
- **Study population:** Age \geq 20 years, received DAA regimens without co-infection with HIV or HBV, or history solid organ transplantation
- **Study outcome:** Development of HCC

本研究組織は九州大学関連施設、つまり第1内科、第2内科、第3内科、私の所属する総合診療科を統合し、さらには関連施設にも協力を得て、全部で19施設から症例を集めさせていただきました。

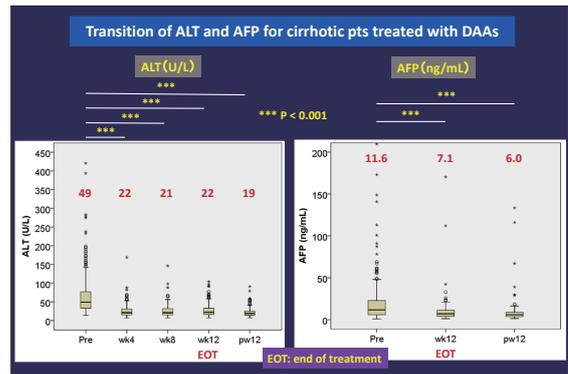
Baseline characteristics		N = 2,433	
Age (year)	66 (56 - 74)	Diabetes (%)	428 (17.6)
Range	20 - 91	Cirrhosis (%)	526 (21.6)
Male	1060 (43.6)	HCV genotype	
BMI (kg/m ²)	22.6 (20.6 - 25.0)	Genotype 1	1707 (70.2)
Alb (g/dL)	4.1 (3.8 - 4.3)	Genotype 2	726 (29.8)
T.Bil (mg/dL)	0.7 (0.6 - 0.9)	Treatment-naïve (%)	1761 (72.4)
AST (U/L)	41 (29 - 63)		
ALT (U/L)	40 (26 - 67)	Data are expressed as number (%) or median (first-third quartiles)	
γGTP (U/L)	33 (20 - 59)		
eGFR (mL/min/1.73m ²)	75 (64 - 87)		
AFP (ng/mL)	4.4 (2.9 - 8.0)		
Platelet (10 ³ /mm ³)	15.9 (11.8 - 20.1)		
HCV RNA (log IU/mL)	6.1 (5.5 - 6.5)		

本研究は、DAA治療でHCV排除を達成した2,433例で検証しております。年齢中央値は66歳であり、C型肝炎の治療の患者さんの多くは、高齢者の方で占められていました。

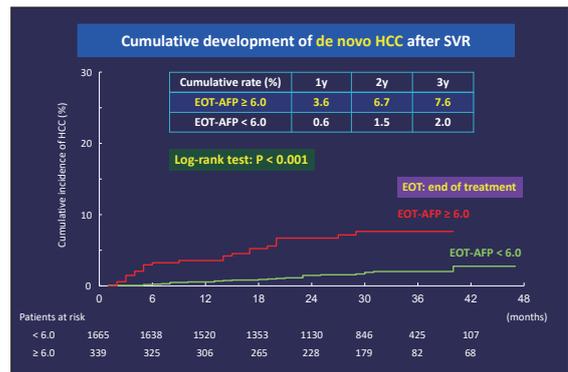
血小板数も中央値で16万ぐらいで肝臓の線維化が進んだ人が多く、実際に肝硬変と診断された方は20%程度で、多くの肝がんリスクの高い患者さんが治療されていることがわかります。



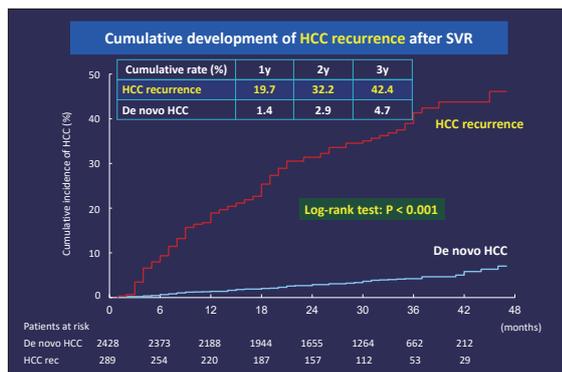
このスライドは、ウイルス排除後の累積肝発がん率を Kaplan-Meier 曲線で描いたものです。肝硬変と診断されていた患者さんは、予想通りウイルスを排除してからも肝がんのリスクが高いことがわかりました。累積発がん率は1年で4.5%、3年で10.5%です。一般的に肝硬変の肝がんリスクは、無治療で1年で7%から9%ぐらいと言われております。それから勘案すれば、発がん抑制にはつながっていますが、やはり3年で10%という結果からは、きちんとHCV治療後もフォローアップして、肝がん対策をしていかなければいけないことになると思います。



このDAA治療により、ウイルスを排除するだけでなく、治療早期からALTとか、腫瘍マーカーであるα-fetoprotein (AFP) 値も劇的に下がってくるのが、特徴の一つです。治療が終わるころには、ほとんどの方でALT値が正常化しますし、AFP値もかなり下がります。私たち主治医として、治療終了後の肝がんモニタリングの過程において、何を焦点に、患者さん一人一人をフォローアップしていけばいいかということを考えました。



解析した結果、治療後の発がん因子としてALT値は関連しませんでした。多変量解析の結果、AFP値が、治療後の肝がん予測に重要であることがわかりました。スライドで示すように、治療終了時のAFP値6をカットオフとしたときに、肝発がん発症率で有意差が認められました。このことから治療後の肝がん予測をマネジメントしていく上で、治療終了時のAFP値が非常に重要な因子であることが分かったわけです。



いつも私たちの肝疾患の多施設共同研究に際して、たくさんの先生方の協力を頂いております。そして、これらの施設に多くの患者さんを紹介していただいた医師会の先生方にも心より感謝申し上げます。

以上でございます。ありがとうございました。

最後に、肝がん再発の解析結果です。スライドで示すように、1度でも肝がんを発症してしまうと、ウイルスを排除した後でも、再発率はかなり高いことがわかります。肝予備能は確かに改善しますが、HCV治療後3年で約半数弱の方が再発します。肝がんの治療方法によっても再発リスクは異なりますが、いずれにせよ肝がん既往のある患者さんは、DAA治療をした後でも、厳重に経過をみていく必要があります。

Conclusions

- DAA治療によりHCV排除に成功しても、**肝硬変では3年で約1割の発症例が存在する**。また、**治療後のAFP値が発癌予測のリスク評価に有用である**。
- 肝癌既往例においては**3年で4割が肝癌再発を認めるため**、肝機能・予備能が改善しても**厳重な肝癌モニタリングが必要である**。

まとめです。DAA治療によりHCV排除に成功しても、肝硬変の患者さん、そして治療後AFP値が高い患者さんは肝がんリスクが高いことが分かりました。再発に関しては、全ての症例で厳重なモニタリングが必要です。

Acknowledgements

- Participating Centers and PI:
- Japan
- Kyushu University Hospital, Department of General Internal Medicine, Fukuoka : Dr. Norihiro Furusyo
- Kyushu University, Department of Medicine and Biosystemic Science, Fukuoka : Dr. Shinji Shimoda
- Kyushu University, Department of Medicine and Bioregulatory Science, Fukuoka : Dr. Masaki Kato
- Haradō Hospital, Fukuoka : Prof. Jun Hayashi
- Shin-Kokura Hospital, Kitakyushu : Dr. Hideyuki Nomura
- Kyushu Medical Center, Fukuoka : Dr. Makoto Nakamura, Dr. Naoki Yamashita
- Hamanomachi Hospital, Fukuoka : Dr. Kazuhiro Takahashi
- Chihaya Hospital, Fukuoka : Dr. Kazufumi Dahmen
- Kokura Medical Center, Kitakyushu : Dr. Takeaki Satoh
- Fukuoka City Hospital, Fukuoka : Dr. Toshimasa Kayanagi
- Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu : Dr. Akira Kawano
- Stead Memorial Kawata Hospital, Kitakyushu : Dr. Aritsune Ohta
- Kajiwara Clinic, Kitakyushu : Dr. Eiji Kajiwara
- Kyushu Central Hospital, Fukuoka : Dr. Koichi Azuma
- JCHO Kyushu Hospital, Kitakyushu : Dr. Yasunori Ichiki
- Kyushu Rosai Hospital, Kitakyushu : Dr. Masami Kuniyoshi
- Saiseikai Karatsu Hospital, Karatsu : Dr. Kimihiko Yamagata
- JR Kyushu Hospital, Kitakyushu : Dr. Chie Morita
- Amagasaki Clinic, Kitakyushu : Dr. Hirofumi Amagase
- Mito Hospital, Fukuoka : Dr. Hitoshi Shirahashi

KULDS

奨励賞

The 24-hour Urinary Potassium Excretion, but not Sodium Excretion, is associated with All-Cause Mortality in a General Population (一般住民において24時間尿中カリウム排泄量は全死亡と関連する)



久留米大学医学部
内科学講座心臓・血管内科
助教
野原 夢

第12回 福岡県医学会総会

一般住民において24時間尿中カリウム排泄量は全死亡と関連する
The 24-hour Urinary Potassium Excretion, but not Sodium Excretion,
is associated with All-Cause Mortality in a General Population
Journal of the American Heart Association 2018 Jan 4;7(1)

久留米大学医学部、内科学講座、心臓・血管内科 助教
野原 夢

久留米大学医学部、内科学講座、心臓・血管内科助教、野原夢と申します。

このたびは栄えある賞にご選考いただき、本日発表の場を賜りましたことを心より感謝申し上げます。ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

背景

▶ ナトリウムやカリウムの摂取量は、尿中の排泄量より推定されるが、全死亡との関係を示した報告は乏しく、さらにその研究の多くはスポット尿による推定排泄量により調査されている。

ナトリウムやカリウムの摂取量は、尿中の排泄量により推定されますが、全死亡との関係を示した報告は乏しく、さらに、その研究の多くはスポット尿による推定排泄量により調査されています。

目的

一般住民において24時間蓄尿検査による尿中ナトリウム、カリウム排泄量を用いて全死亡との関連を評価する。

そこで、本研究の目的ですが、一般住民において、24時間蓄尿検査による尿中ナトリウム、カリウム排泄量を用いて、全死亡との関連を評価しました。

方法

・1980年(S55年)に福岡県久留米市田主丸町にて住民検診施行。
・年齢21-85歳、合計1291名の検診受診者(男性:535名、女性:756名)に対して血液生化学検査、24時間蓄尿検査を含めた検診を実施した。

方法です。1980年に福岡県久留米市田主丸町にて住民検診を施行しました。年齢は21から85歳、合計1,291名の検診受診者に対して、血液生化学検査、24時間蓄尿検査を施行しました。

対象者背景①

Parameters	Male(n=535)	Female(n=756)	Total (n=1,291)
Age (years)	51.0±14.6	50.9±14.0	51.0±14.2
Height (cm)	163.1±6.6	150.4±5.8	155.7±8.8
Weight (kg)	59.8±9.0	51.1±7.8	54.7±9.3
Body mass index (kg/m ²)	22.4±2.7	22.6±3.2	22.5±3.0
Systolic BP (mmHg)	129.7±19.2	125.8±21.0	127.4±20.4
Diastolic BP (mmHg)	75.5±12.7	73.6±11.2	74.4±11.9
Pulse pressure (mmHg)	54.2±13.8	52.2±14.8	53.0±14.4
Smoking (%yes)	63.5	2.1	27.5
Alcohol (%yes)	63.5	7.0	30.4

対象者の背景です。年齢は平均で51歳、BMIは22.5と標準体型で、血圧も正常範囲の集団でした。

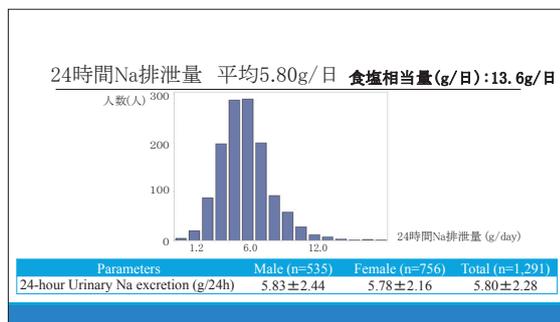
対象者背景②

Parameters	Male (n=535)	Female (n=756)	Total (n=1,291)
Total protein (g/dl)	7.1±0.51	7.4±0.51	7.3±0.52
Albumin (g/dl)	4.7±0.40	4.7±0.39	4.7±0.39
Total cholesterol (mg/dl)	178.0±31.9	190.7±38.4	185.4±36.4
HDL-cholesterol (mg/dl)	46.2±11.6	49.2±11.6	47.9±11.7
Triglycerides* (mg/dl) Range	111.1(6.8-581)	102.5(21.0-407)	105.6(6.8-581)
FPG (mg/dl)	112.8±31.2	106.4±27.2	109.0±29.1
AST (IU/l)	22.1±13.3	18.4±7.1	19.9±10.3
ALT (IU/l)	16.3±13.3	11.7±6.5	13.6±10.2
Crea (mg/dl)	1.1±0.25	0.97±0.20	1.0±0.24
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58.6±12.7	50.7±11.5	54.0±12.6
UA (mg/dl)	5.1±2.4	3.7±0.95	4.3±1.8
Urine (ml)	1433.2±546.4	1341.4±455.7	1379.5±497.2

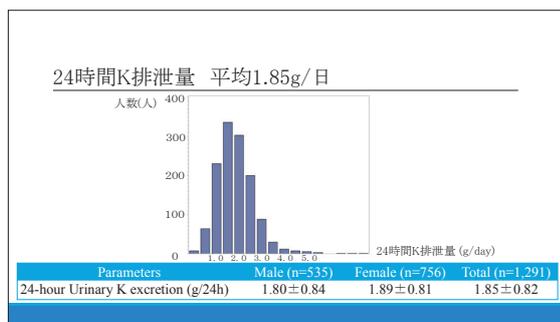
*This variable is shown in the original scale after analysis using log (natural) transformed values.

生化学検査の結果です。脂質、血糖、肝機能、腎機能ともにおおむね正常範囲の集団です。

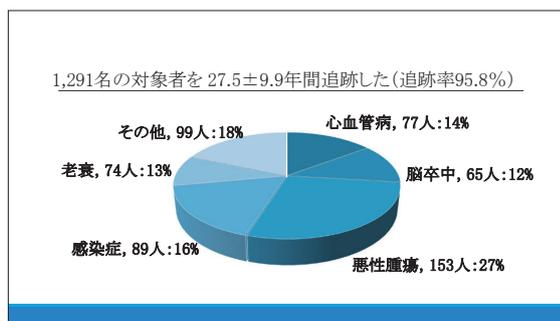
24時間蓄尿検査で求めた尿量の平均値は1,379ミリリットルでした。



24時間蓄尿検査で求めたナトリウム排泄量の平均は5.8グラムで、食塩13.6グラムに相当し、非常に高く、検診を行った1980年の食塩摂取量の平均値と同等です。



カリウム排泄量は、平均で1.85グラムでした。



今回、この1,291名の対象者を、平均27.5年追

跡し、死亡との関連を検討しました。死因はスライドの通りになります。

Coxの比例ハザードモデルによる各項目の死亡ハザード比(年齢・性別補正)

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
Weight (kg)	1.00	0.99-1.01	0.36
Body mass index (kg/m ²)	0.98	0.96-1.01	0.19
Systolic BP (mmHg)	1.01	1.01-1.01	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	1.02	1.01-1.03	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	1.01	1.00-1.01	0.002
Smoking (0:no, 1:yes)	1.23	0.98-1.52	0.07
Alcohol (0:no, 1:yes)	0.86	0.71-1.05	0.15
Total protein (g/dl)	1.03	0.86-1.22	0.78
Albumin (g/dl)	0.86	0.68-1.09	0.19

*Log-transformed values were used in analyses.

年齢、性別で補正した全死亡に対するハザード比を示します。ベースライン時の収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧は、全死亡に対するハザード比が有意に高く、

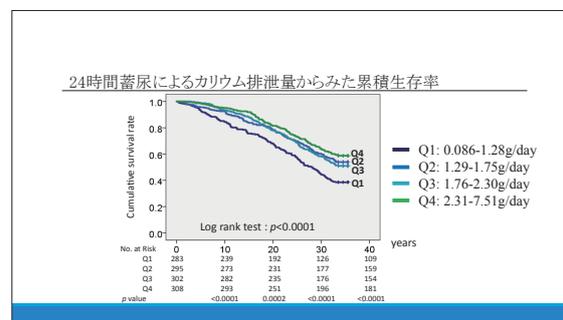
Coxの比例ハザードモデルによる各項目の死亡ハザード比(年齢・性別補正)

Variables	Hazard ratio	95% CI	p value
Total cholesterol (mg/dl)	1.00	0.99-1.00	0.52
HDL-cholesterol (mg/dl)	1.00	0.99-1.01	0.47
Triglycerides* (mg/dl)	1.00	0.99-1.00	0.81
FPG (mg/dl)	1.01	1.00-1.01	<0.001
AST (IU/l)	1.02	1.01-1.02	<0.001
ALT (IU/l)	1.01	1.01-1.02	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.00	0.67-1.49	1.00
eGFR (ml/min/1.73m ²)	1.00	0.99-1.01	0.81
Uric acid (mg/dl)	0.99	0.95-1.02	0.36
24-hour Urinary Na excretion (g/24h)	0.98	0.94-1.02	0.29
24-hour Urinary K excretion (g/24h)	0.87	0.78-0.97	0.01

*Log-transformed values were used in analyses.

生化学検査においては、血糖値、肝酵素は全死亡リスクを上昇させました。

これに対して、24時間尿中カリウム排泄量は、全死亡に対して、統計学的に有意に死亡リスクを低下させた因子であることがわかりました。この関係は、ナトリウム排泄量については認めませんでした。



カリウム排泄量を4群に分け、累積生存率を示しますと、カリウム排泄量の多い群では、生存率が高い結果となりました。

24時間蓄尿によるカリウム排泄量4群別にみた死亡ハザード比

Models	Quartiles of 24-hour urine potassium excretion (g/day)			
	Q1 (0.09-1.28)	Q2 (1.29-1.75)	Q3 (1.76-2.30)	Q4 (2.31-7.51)
No.	321	319	325	324
No. of death	190	147	160	134
Model 1	Ref	0.64*** (0.51-0.80)	0.68*** (0.54-0.85)	0.54*** (0.43-0.68)
Model 2	Ref	0.77* (0.61-0.97)	0.81 (0.65-1.02)	0.72** (0.57-0.91)
Model 3	Ref	0.72** (0.56-0.92)	0.74* (0.59-0.94)	0.62*** (0.48-0.79)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Model 1: not adjusted.

Model 2: adjusted for age and sex.

Model 3: adjusted for age, sex, systolic BP, AST, and FPG.

各交絡因子で補正後も、カリウム排泄量の多い群では、有意に全死亡リスクが低下しております。

24時間蓄尿によるカリウム排泄量4群別にみた死亡ハザード比と

Models	Quartiles of 24-hour urine potassium excretion (g/day)			
	Q1 (0.09-1.28)	Q2 (1.29-1.75)	Q3 (1.76-2.30)	Q4 (2.31-7.51)
No.	321	319	325	324
No. of death	190	147	160	134
Model 1	Ref	0.64*** (0.51-0.80)	0.68*** (0.54-0.85)	0.54*** (0.43-0.68)
Model 2	Ref	0.77* (0.61-0.97)	0.81 (0.65-1.02)	0.72** (0.57-0.91)
Model 3	Ref	0.72** (0.56-0.92)	0.74* (0.59-0.94)	0.62*** (0.48-0.79)

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Model 1: not adjusted.

Model 2: adjusted for age and sex.

Model 3: adjusted for age, sex, systolic BP, AST, and FPG.

モデル3のケースでは、最もカリウム排泄量が少ない群を指標とすると、最も排泄量が多い群ではハザード比が0.62、つまり38%の死亡リスク低下が示されました。

結語

一般住民において、24時間蓄尿検査によるカリウム排泄量の増加は、平均27.5年の追跡期間による全死亡リスクを低下させる。

結語です。24時間蓄尿検査によるカリウム排泄量の増加は、平均27.5年の追跡期間による全死亡リスクを低下させることが示されました。本研究の結果により、一般住民において、カリウム摂取量の促進が健康寿命の延長につながる可能性が考えられました。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

奨励賞

2型糖尿病患者における体重減少率と骨折の関連 —福岡県糖尿病患者データベース研究—



福岡歯科大学総合医学講座
内科学分野
助教
小森田 祐二

福岡歯科大学の小森田と申します。現在、九州大学第2内科から福岡歯科大学に出向しており、糖尿病に関する臨床研究を現在も続けさせていただいております。

このたびは大変貴重な賞をいただきまして、誠にありがとうございます。会頭の松田先生、学会長の金澤先生をはじめご指導、ご支援いただきました多くの先生方に、この場をかりて御礼申し上げます。

第12回福岡県医学会総会
福岡県医学会奨励賞
福岡県医師会館

2020年2月2日(日)
福岡県医師会館

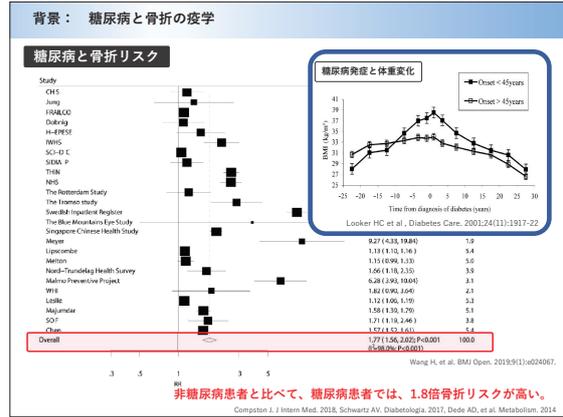
2型糖尿病患者における体重減少率と骨折の関連
福岡県糖尿病患者データベース研究 (FDR)

Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. Diabetes Care 2018;41:1061-1067

○小森田祐二^{1,2}, 岩瀬正典^{2,3}, 藤井裕樹^{2,4}, 大隈俊明^{2,5}, 井手均^{2,6}, 吉成匡人², 於久祐太郎², 東大樹², 井手監康裕³, 佐々木伸浩⁷, 布井清秀⁸, 五島大祐⁹, 井元博文¹⁰, 野原栄¹¹, 南島江¹², 和田美也¹³, 横溝由史¹⁴, 菊池正統¹⁵, 野見山理久¹⁶, 中村晋¹⁷, 田代憲司¹⁸, 吉成元孝¹⁹, 市川晃治郎²⁰, 大星博明²¹, 中村宇大²², 北園孝成²³

福岡歯科大学 総合医学講座 内科学分野¹, 九州大学大学院 歯学総合内科学², 社団法人財団法人 白十字病院 糖尿病センター³, 九州大学大学院 総合コホートセンター⁴, ジョージ国際保健研究所⁵, 九州歯科大学 総合内科学⁶, 福岡赤十字病院⁷, 聖マリア病院⁸, 九州中央病院⁹, 製鉄記念八幡病院¹⁰, 福岡東医療センター¹¹, 南島江内科クリニック¹², 和田美也内科クリニック¹³, 横溝内科クリニック¹⁴, 菊池内科クリニック¹⁵, 鈴木内科クリニック¹⁶, 中村内科クリニック¹⁷, 大島眼科病院¹⁸, よしなり内科クリニック¹⁹, 福津内科クリニック²⁰

今回論文にしたのは、2型糖尿病患者における体重減少と骨折の関連について、福岡県糖尿病患者データベース研究より発表させていただきました。



糖尿病患者においては、近年血管合併症の治療の進展とともに、糖尿病患者さんでも長生きできる、血管合併症を起こさず高齢化している方が増えてきております。高齢者糖尿病患者における合併症が注目されており、その中でも糖尿病と骨折については、強い関連があることが報告されています。糖尿病の患者さんでは、骨折の発症が一般集団に比べて約2倍近く高いということが、メタアナリシスでも報告されておりますが、そのメカニズムについては、まだ十分に検討されておられません。

一方で、糖尿病の患者さんにおいては、糖尿病と診断された後、大幅に体重が減少することが報告されております。今回は、この体重減少と骨折の発症の関連がないかどうかということを検討させていただきました。

福岡県糖尿病患者データベース研究 Fukuoka Diabetes Registry (FDR)

九州大学

登録患者数: 5131名

追跡期間: **5.3年(中央値)**

追跡率: **99.5%(生死)**

対象: 外来糖尿病患者 (20歳以上)

登録期間: 2008年4月 - 2010年10月

除外基準: 1. 急性性糖尿病、ステロイド治療
2. 腎代替療法中
3. 進行癌等の重篤な疾患の合併
4. 外来定期通院が不可能

日本糖尿病学会認定研修施設 (病院)

1. 九州大学病院	5. 福岡東医療センター
2. 福岡赤十字病院	6. 白十字病院
3. 聖マリア病院	7. 製鉄記念八幡病院
4. 九州中央病院	8. 九州大学病院

日本糖尿病学会認定専門医 (病院・診療所)

1. 菊池内科クリニック	6. 鈴木内科クリニック
2. 南島江内科クリニック	7. 福津内科クリニック
3. 和田美也内科クリニック	8. 中村内科クリニック
4. よしなり内科クリニック	9. 横溝内科クリニック
5. 大島眼科病院	

福岡県糖尿病患者データベース研究は、福岡県下16の糖尿病専門医療機関におきまして、2008年から2010年に登録を行いました外来通院糖尿病患者5,131名を対象とした前向きコホート研究です。追跡期間は5.3年、追跡率は生死に関して99.5%となっております。

対象と方法	
対象	2型糖尿病患者 4,870名 (男性2755名, 閉経後女性1951名含む)
追跡期間	中央値 5.3年, 追跡率97.6% (骨折に関して)
分類	体重減少率 (%) = $\frac{\text{最大体重} - \text{登録時体重}}{\text{最大体重}} \times 100$ 10%未満, 10-20%, 20-30%, 30%以上の4群に分類
評価項目	脆弱性骨折 (椎体骨折 + 大腿骨骨折) 毎年1回の質問紙法
調整因子	性, 年齢, BMI 3分位, 喫煙, 飲酒, 糖尿病罹病期間, 余暇身体活動量, カルシウム摂取量, HbA _{1c} , eGFR(CysC), 糖尿病網膜症既往, 悪性腫瘍既往, 脆弱性骨折既往, ビオグリタゾン内服
解析方法	Cox比例ハザードモデル (SAS software package version 9.3)

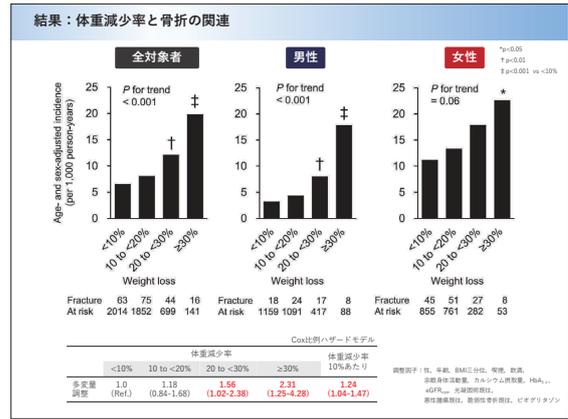
今回は、このうち2型の糖尿病患者4,870名を対象としまして、体重減少率を、人生で最大の体重から登録時まで何%減少したかということで定義し、10%未満、10%以上、20%以上、30%以上の4群に分類いたしました。

エンドポイントとしては、一般的に生命予後と関連すると言われております椎体骨折、大腿骨骨折で定義されている脆弱性骨折をアウトカムとし、毎年1回質問紙にて検討を行いました。調査因子、解析方法は、以下のようなモデルとなっております。

結果：体重減少率別にみた対象者の臨床的特徴	体重減少率 (%)				p for trend
	<10	10 to <20	20 to <30	≥30	
n (人)	2096	1911	720	143	
年齢 (歳)	64.8	65.7	66.4	67.2	<0.001
女性 (n, %)	44.7	42.9	42.1	38.5	0.069
糖尿病罹病期間 (年)	14.7	15.5	17.4	20.4	<0.001
糖尿病発症年齢 (年)	49.6	49.7	48.5	46.3	0.015
BMI (kg/m ²)	25.1	23.3	21.8	20.6	<0.001
最大BMI (kg/m ²)	26.4	27.2	28.7	31.9	<0.001
喫煙 (%)	16.8	18.6	20.7	25.9	0.001
飲酒 (%)	42.2	38.3	34.3	31.5	<0.001
余暇身体活動量 (MET h/week)	10.2	12.7	13.4	12.5	<0.001
HbA _{1c} (%)	7.5	7.4	7.3	7.2	<0.001
eGFR _{crea} (ml/min/1.73 m ²)	83.8	84.1	79.4	74.2	<0.001
尿中NTx (nmol BCE/mmolCr)	37.9	41.4	42.9	47.9	<0.001
既往 光凝固術 (%)	18.6	20.4	30.4	37.1	<0.001
ビオグリタゾン内服 (%)	17.6	10.9	5.8	6.3	<0.001
インスリン治療 (%)	30.6	25.3	31.3	32.2	0.65

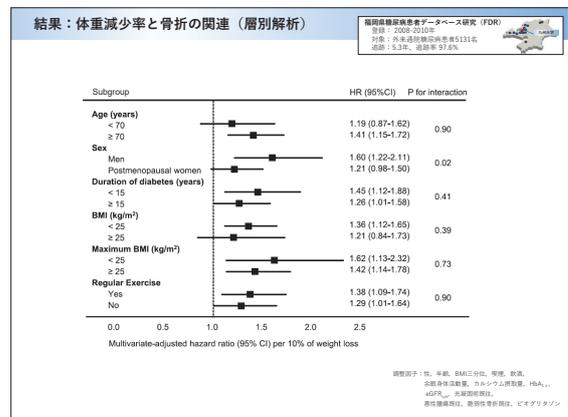
対象者の特徴ですが、左から体重減少率10%未満、10%以上、20%以上、30%以上と群分けしております。人数に関しては、10%未満である方が半数程度ですが、20%以上は700名、30%以上も150名と、大幅に減少している方も大多数含まれるといった結果になりました。

年齢では、やはり体重減少率が大きくなるに従って、高齢で、糖尿病の罹病期間が長くて、現在BMIが低く、フレイルを呈しているような傾向にありました。

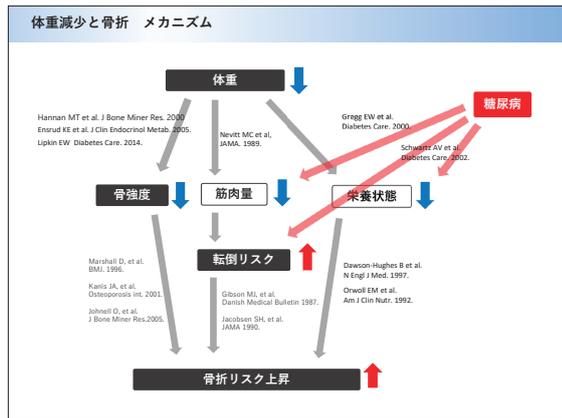


これがメインの結果ですが、体重減少率と骨折の前向きの関係について、左から全対象者、男性、女性と示しております。ごらんのように、全ての対象者において、体重減少率が20%以上、30%以上と増えるに従って、脆弱性骨折の発症率が大幅に上昇することが、全体でも、男性でも、女性でも観察することができました。

Cox比例ハザードモデルを使って多変量調整を行いますと、体重減少率20%以上で1.6倍、30%以上で2.3倍と、体重減少率20%以上で、統計学的には有意な結果となっております。



最後に、層別解析を行っておりますが、年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、運動習慣の有無で層別を行っても、交互作用は認めておらず、あらゆる対象者において、やはり体重が減り過ぎるとことは、骨折のリスクがあるということを明らかにしました。



体重減少が骨折リスクを上昇させるメカニズムについては、十分には検討できておりませんが、体重減少そのものが力学的な負荷を減少して、骨強度を低下させるという考え方や、あるいは筋肉量の低下を介して、転倒リスクを上昇することで、骨折リスクが上昇しているためではないかと考えております。ベースに糖尿病があることによって、サルコペニアの進行、転倒リスクの上昇が増強されていたのではないかと考えております。

結語

- 2型糖尿病患者における前向き研究において、最大体重からの減少率が大きいほど脆弱性骨折リスクが増加し、骨折発症の独立したリスク因子であった。
- 糖尿病患者において、減量は基本治療であるが、骨折リスクの高い患者においては留意する必要がある可能性を示唆した。

2型糖尿病患者における前向き研究において、最大体重からの減少率が大きいほど、脆弱性骨折のリスクが増加し、骨折発症の独立したリスク因子であったと考えられました。

糖尿病患者における日常臨床において、体重を減らすということは基本的な治療であるのは間違いのないと思いますが、もともと骨折リスクが高いような方、あるいは高齢者においては、体重を減少させ過ぎることはリスクになるのではないかと示唆する内容になっております。

謝辞 登録施設の所属で示す

実施責任者	福岡赤十字病院 石瀬正典 (白十字病院) 佐々木伸浩	豊永雅恵 泊 秀史 福岡東医療センター 於久真由美	横溝内科クリニック 横溝由史 菊池内科医院前原 菊池正統 菊池洋平	久山町研究室 二宮利治 土井康文 向井直子 岸本裕歩 平川洋一郎
九州大学第二内科	聖マリア病院 北園孝成 中村宇大 藤井裕樹 平野敦士 大隈俊明 海津梓奈子 井手 均 北村 環 角 亜希子 松本千紗 北岡千恵 小森田祐二 吉成匠人 木村 愛 於久拓太郎 東 大樹	聖マリア病院 布井清秀 佐藤雄一 内藤祐二 山内 歩 伊藤央理 河野智愛 製鉄記念八幡病院 井元博文 実野一志 九州中央病院 飯田三雄 五島大祐 木村 愛 姫野利隆	白十字病院 野見山理久 中野昌弘 松尾実奈 兵頭智子 森本昌子 井手脇康裕 野口裕貴 高木可南子 南 昌江 和和美也内科クリニック 和和美也	久山町研究室 二宮利治 土井康文 向井直子 岸本裕歩 平川洋一郎 九大検査部 康 東天 九大健康科学センター 熊谷秋三 東京大学 佐々木 敏 理化学研究所 久保光明 久山生活習慣病研究所 高前照雄 清原 裕

ご指導、ご協力、ご支援いただきました先生方に御礼を申し上げます。ありがとうございます。

奨励賞

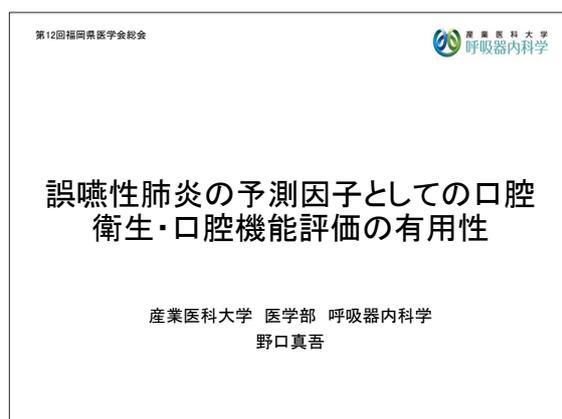
誤嚥性肺炎の予測因子としての 口腔衛生・口腔機能評価の有用性



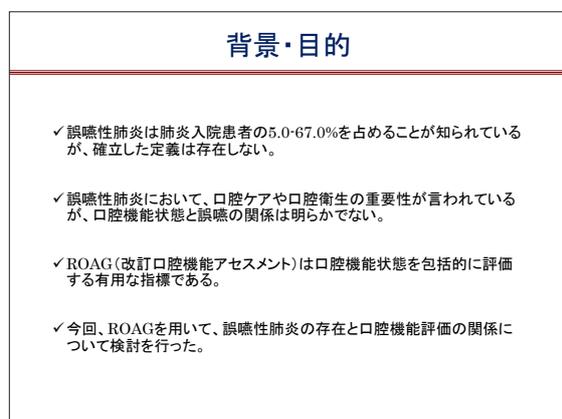
産業医科大学医学部
呼吸器内科学
講師

野口真吾

産業医科大学呼吸器内科の野口と申します。
まず初めに、このような名誉ある賞をいただきまして、関係各位の先生方に感謝申し上げます。



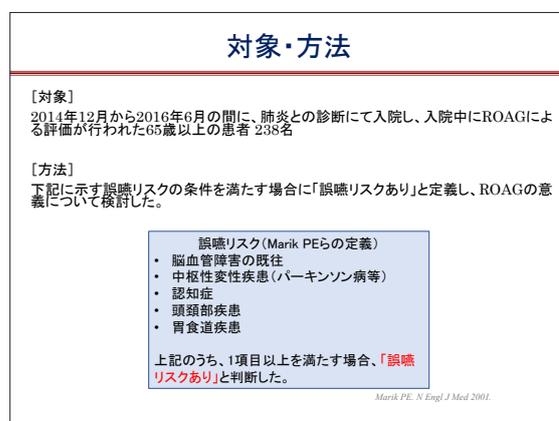
私は、「誤嚥性肺炎の予測因子としての口腔衛生・口腔機能評価の有用性」ということで発表させていただきます。



背景になりますが、誤嚥性肺炎は、肺炎入院患者の約5%から67%を占めることが知られていますが、誤嚥性肺炎の確立した定義というも

のは存在しません。一方で、誤嚥性肺炎においては、近年口腔ケアや口腔衛生の重要性というものが言われておりますが、口腔機能の状態と誤嚥の関係に関しては明らかとはなっておりません。

本研究では、口腔機能状態を評価する一つの指標として、ROAG、改訂口腔機能アセスメントというものがあり、こちらは口腔機能状態を包括的に評価する有用な指標であることが言われております。その事からこのROAGを用いて誤嚥性肺炎の存在と口腔機能評価の関係について検討を行いました。



対象は、2014年12月から2016年6月の間に肺炎との診断で入院し、入院中にROAGによる評価が行われた65歳以上の患者238名を対象としております。

方法は、下記に示しておりますが、誤嚥リスクの条件を満たす場合に誤嚥リスクあり、すなわち誤嚥性肺炎疑いと定義して、ROAGの意義について検討しました。

誤嚥リスクですが、さきに述べましたように、確立された定義というものはありませんので、今回はMarikらが定義しております脳血管障害、中枢性変性疾患、認知症、頭頸部疾患、胃食道疾患、この5項目のうち1項目以上を満たす場合に誤嚥リスクあり、誤嚥性肺炎と定義させていただきました。

ROAG: Revised Oral Assessment Guide (改訂口腔アセスメントガイド)

	1	2	3
声	正常	低いorかすれた	会話しづらいor痛い
嚥下	正常な嚥下	痛いor嚥下しにくい	嚥下不能
口唇	平滑でピンク	乾燥or亀裂and/or口角炎	潰瘍or出血
歯・義歯	きれいで、食物残渣なし	部分的に歯垢や食物残渣、虫歯や義歯の損傷	全般的に歯垢や食物残渣
粘膜	ピンク、潤いあり	乾燥and/or赤・紫や白色への変化	著しい発赤or厚い白苔、出血の有無に関わらず水疱や潰瘍
歯肉	ピンク、引き締まっている	浮腫性and/or発赤	手で圧迫しても容易に出血
舌	ピンク、潤いがあり乳頭が ある	乾燥、乳頭の消失、赤や白色への変化	非常に厚い白苔・水疱や潰瘍
唾液	ミラーと粘膜との間に抵抗なし	抵抗が少し増すがミラーが粘膜にくっつきそうにはならない	抵抗が明らかに増しミラーが粘膜にくっつき、あるいはくっつきそうになる

上記8項目に対して、良好(スコア1)から重度障害(スコア3)まで点数化、8-24点で評価する。

こちらがROAG、改訂口腔アセスメントガイドの概略になりますが、こちらに示しておりますように、8つの項目に対して、重度度をそれぞれ1、2、3点とスコア化をして合計24点満点で評価をしています。

患者背景 (n=238)

年齢 (yr), mean ± SD	85.9 ± 7.3
女性: n (%)	140(58.8)
ECOG PS ≥3: n (%)	226(95.0)
過去90日以内の入院歴	58(24.4)
長期療養型病床もしくは介護施設入所	121(50.8)
合併症: n (%)	
悪性腫瘍	64(26.9)
脳血管疾患	136(57.1)
心疾患	142(59.7)
呼吸器疾患	90(37.8)
糖尿病	33(13.9)
認知症	187(78.6)
血清アルブミン < 3.0g/dl	84(35.3)
画像所見	
2葉以上	80(33.6)
胸水貯留	67(28.2)
耐性菌検出の既往	13(5.5)
PSI score: n (%)	
VI	106(44.5)
V	94(39.5)

誤嚥リスク (Marik PEらの定義)

- 脳血管障害の既往
- 中枢性変性疾患 (パーキンソン病等)
- 認知症
- 頸部疾患
- 胃食道疾患

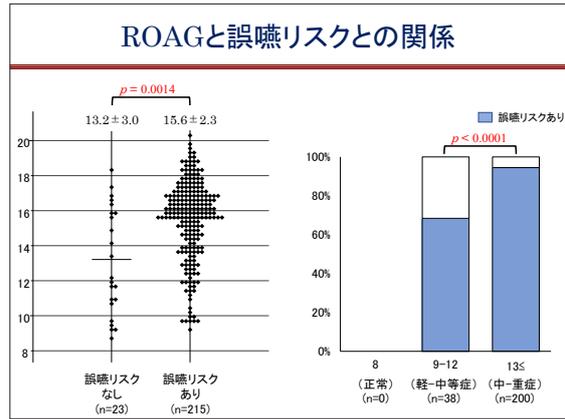
上記のうち、1項目以上を満たす場合、「誤嚥リスクあり」と判断した。

肺炎患者 238名

誤嚥リスクあり 215名 誤嚥リスクなし 23名

患者背景になります。年齢は平均85.9歳、女性が約60%を占めていました。全身状態としては、パフォーマンスステータスが3以上、日中50%以上寝たきりのような状態の患者さんが全体の95%を占めており、療養型病床、介護施設入所中の方も50%と多くを占めていました。

さきに説明させていただきました誤嚥リスクの定義で評価してみますと、肺炎患者238名のうち誤嚥リスクありの患者さんが215名となりましたので、この215名と誤嚥リスクなしと判断した23名について、次に評価を行いました。



こちらがROAGと誤嚥リスクとの関係になりますが、誤嚥リスクありの群では、ROAGの平均が15.6±2.3、誤嚥リスクなしでは、平均が13.2±3.0ということで、誤嚥リスクありの患者では、ROAGのスコアが有意に高い、すなわち口腔機能の状態が不良であることがわかりました。

また、次にROAGのほうから見てみますと、8点は口腔機能状態が問題なしということになります。8点の患者は、今回はいませんでしたが、13点以上、すなわち口腔機能に中等度から重度の問題がある患者群では、軽度から中等度の口腔機能異常がある患者と比べると、誤嚥リスクを有する患者が有意に多いことが示されました。

誤嚥性肺炎の予測因子の検討

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% C.I.	p value	OR	95% C.I.	p value
年齢 (yr) ≥80	2.94	1.16-7.49	0.024	1.86	0.64-5.33	0.25
女性: n (%)	1.11	0.47-2.64	0.814			
90日以内の入院歴	0.57	0.23-1.42	0.226			
長期療養型病床もしくは介護施設入所	5.67	1.87-17.22	0.002	3.85	1.18-12.56	0.025
合併症: n (%)						
悪性腫瘍	2.64	0.76-9.21	0.128	2.43	0.65-9.0	0.185
心疾患	2.07	0.87-4.93	0.101	0.68	0.26-1.81	0.443
呼吸器疾患	0.63	0.27-1.50	0.301			
肝疾患	1.07	0.13-8.78	0.948			
腎疾患	ref					
糖尿病	1.08	0.30-3.86	0.904			
意識障害	0.74	0.09-6.30	0.783			
血清アルブミン < 3.0g/dl	1.61	0.61-4.26	0.335			
画像所見						
2葉以上	1.49	0.56-3.93	0.424			
胸水貯留	1.46	0.52-4.10	0.474			
耐性菌検出の既往	ref					
ROAG ≥13	7.93	3.17-19.80	<0.001	5.38	1.99-14.49	0.001

次に、誤嚥性肺炎の予測因子の検討ということで、単変量解析をいたしますと、高齢であること、長期療養型病床もしくは介護施設入所中、それから、今お示したROAGが13点以上であることがリスク因子として挙げられています。多変量解析の結果では、長期療養型病床もしくは介護施設入所中と、それから、今回提示

しておりますROAG13点以上であることが、
独立したリスク因子であることがわかりました。

まとめ

- ▶高齢者肺炎患者において、ROAGを用いた口腔機能評価は誤嚥リスクを有する肺炎患者の検出に有用な手段の一つになりえることを明らかにした。
- ▶しかし、誤嚥の定義については、今後さらなる検討が必要と考えられる。

まとめです。誤嚥性肺炎患者においては、ROAGを用いた口腔機能評価というのは誤嚥リスクを有する肺炎患者の検出に有用である可能性が示唆されました。ただし、誤嚥性肺炎の定義については、現状は明確なものがないので、今後さらなる検討が必要であると考えています。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

奨励賞

本邦における慢性閉塞性肺疾患では吸入ステロイドが肺炎発症リスクを増加させない可能性がある



福岡大学病院
呼吸器内科学講座
助教
平野 涼介

今回はこのような名誉ある賞をいただき、会長の松田先生、学会長の金澤先生をはじめ関係者各位の皆様大変感謝いたしております。

Inhaled corticosteroids might not increase the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan

福岡大学病院 呼吸器内科
平野 涼介

第12回福岡県医学会総会

早速ですが、今回私が発表する内容は、吸入ステロイドを喘息とCOPDに対して適応症がとられているものがあり、そういったものが肺炎に対してどのように関与しているのかということに対して、我が国ではあまり、調べた経緯がないので、このようなタイトルで発表させていただきます。

Introduction

➢ICS投与で肺炎発症リスクが増加する報告

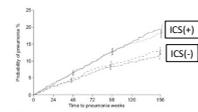
Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):441-447.

Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA. Investigating New Standards for Prophylaxis in Reduction of Exacerbations (INSPIRE) Investigators. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest*. 2011;139(3):505-512.

先ほど背景とした肺炎の発症リスクですが、吸入ステロイドというものは、ここ10年、TORCH studyというCOPDの大規模なスタディーが

あり、そういったものから肺炎発症につながるんじゃないかという報告が、以降相次いでおります。

TORCH study



	Placebo	SAL 50 µg	FP 500 µg	SFC 50 µg/500 µg	ICS overall
Patients n	1544	1542	1522	1546	
Patients with pneumonia n	130	162	224	249	
Probability* of pneumonia by 3 yrs %	12.3	13.3	18.3	19.8	
relative risk†		1.08	1.52	1.64	
95% CI‡		0.87-1.37	1.24-1.89	1.33-2.02	1.22-1.76*
p-value§		0.465	<0.001	<0.001	<0.002*

SAL, salmeterol; FP, fluticasone propionate; SFC, SAL plus FP combination; ICS, inhaled corticosteroid (FP and SFC). *Kaplan-Meier estimate of probability, †versus placebo unless otherwise stated. ‡versus non-ICS (placebo and SAL).

二重盲検を用いたランダム化比較試験でCOPD患者にICS(フルチカゾン(FP)500µg)群とICS/LABA群とplacebo群で割り、3年間追跡の結果、primary outcomeを死亡率とした。

これがTORCH studyです。吸入ステロイド薬が、実際入っている群のほうが、肺炎発症リスクが高いということをもって示されたというデータです。一つ注意が必要なのは、ここは実際COPDに使われている吸入ステロイドより適応症では、本来250マイクログラムですので、それより高用量が投与されていたというふうな流れになっておりました。

Introduction

➢ICSと肺炎での死亡率との関連はcontroversial

➢ICSの種類についての情報はほとんどない

Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ*. 2013;346:f3306.

➢この分野での本邦での報告はほとんどない

Yamauchi Y, Yasunaga H, Hasegawa W, et al. Effect of outpatient therapy with inhaled corticosteroids on decreasing in-hospital mortality from pneumonia in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1403-1411.

一方では、肺炎の発症リスクに関しては、これまでの報告で関与があることが示されていますが、死亡率との関連に関しては、まだコントラバーシカルな内容でして、また、ICSの種類、フルチカゾンとかブデソニドでどうかなど、そういう情報に関しては、まだまだエビデンスが乏しい状況であり、さらに本邦での報告というのが、一報しかないといったところで、先鞭をつけるという意味で、私たちが報告させていただきました。

Patients and methods

- 2009年1月～2013年8月の期間でカルテを用いて、当院における全てのCOPD患者をretrospectiveに調査した。
- ICS投与群、ICS非投与群に分類し、肺炎との関連を調査した。
- 患者別に年齢、性別、合併症、ICS(投与量、種類(フルチカゾン(FP)、ブデソニド(BUD))、投与期間)、他の気管支拡張剤の併用、COPDの重症度分類を確認した。
- 肺炎の診断については喀痰培養、画像検査(胸部X-P,CT)で確認した。
- カイニ乗数/バラトソク分析(Mann-Whitney U検定)で統計分析は行われた。0.05未満のp値を統計学的に有意とみなした。

当院のカルテを用いまして、後ろ向きに調査したという内容になっております。約5年経過を見させていただき、ICS投与群、非投与群とに分類して、肺炎との関連を調査しました。

患者別に年齢、性別、合併症、吸入ステロイドの投与量、種類、投与期間、ほかの気管支拡張との併用、COPDの重症度分類等を確認してもらいました。

肺炎の診断においての喀痰培養、画像検査を用いて確認しております。

Results

Parameters	ICS group (n=252)	Non-ICS (n=387)	P-value
Median (range) age (years)	71 (47-94)	71 (31-96)	0.674
Gender (male/female)	142 (56.3%)	197 (50.9%)	0.048
Median (range) duration of COPD (years)	10 (1-24)	10 (1-24)	0.817
Number of ICS treatment (days)	27	27	0.86
ICS type	27	27	0.86
FP vs BUD	27	27	0.86
Time of ICS (h)	100	100	0.86
SP	100	100	0.86
SM	100	100	0.86
Others	100	100	0.86
Comorbidity	100	100	0.86
Cardiovascular	100	100	0.86
Diabetes	100	100	0.86
Chronic kidney disease	100	100	0.86
Others	100	100	0.86
Severity of COPD	100	100	0.86
A	100	100	0.86
B	100	100	0.86
C	100	100	0.86
D	100	100	0.86

- COPD患者は639例
- ICS投与群は252例
- ICS非投与群は387例
- 3年以上ICS投与:60例(24%)
- FP/SMが76.6%で最多
- 約半数が中用量のICS
- ICS投与群に重症が多く
- ICS非投与群に軽症が多い

COPD患者は全部で639例であり、ICS投与分が252例、ICS非投与が387例ありました。このうち3年以上長期に吸入ステロイドを投与されていた方が60例ありました。そのほかにもフルチカゾンサルメテロールは76.6%で最多でした。

COPDにおきましては、中用量の吸入ステロイドが適用量ですので、実際、約半数認められておりました。

ICS投与群とICS非投与群とを見ますと、ICS投与群では、これはGOLD分類という海外のCOPDの重症分類で、AからDにおきまして、Dのほうが重症になるんですけども、重症が多くて、非投与群は軽症に多い。ICS投与群が、結果的に重症に投与されているケースが多いので、比較的预期通りの結果になりました。

Results

Parameters	Patients (n=252)	Non-pneumonia (n=205)	Patients (n=387)	Non-pneumonia (n=249)	P-value
Median (range) age (years)	71 (47-94)	71 (31-96)	71 (31-96)	71 (31-96)	0.537
Gender (male/female)	142 (56.3%)	113 (55.1%)	197 (50.9%)	144 (57.8%)	0.012
Median (range) duration of COPD (years)	10 (1-24)	10 (1-24)	10 (1-24)	10 (1-24)	0.817
Number of ICS treatment (days)	27	27	27	27	0.86
ICS type	27	27	27	27	0.86
FP vs BUD	27	27	27	27	0.86
Time of ICS (h)	100	100	100	100	0.86
SP	100	100	100	100	0.86
SM	100	100	100	100	0.86
Others	100	100	100	100	0.86
Comorbidity	100	100	100	100	0.86
Cardiovascular	100	100	100	100	0.86
Diabetes	100	100	100	100	0.86
Chronic kidney disease	100	100	100	100	0.86
Others	100	100	100	100	0.86
Severity of COPD	100	100	100	100	0.86
A	100	100	100	100	0.86
B	100	100	100	100	0.86
C	100	100	100	100	0.86
D	100	100	100	100	0.86

- 肺炎発症
- ICS投与群では13/252(5.16%)
- ICS非投与群では38/387(9.82%)
- ともにFollow upの期間が長い傾向
- FPがほとんどでBUDでは肺炎発症なし
- ICS投与群での重症度別の肺炎発症に差はなく、ICS非投与群では重症例に多い

実際に肺炎を発症した例を見ると、全部でICS投与群では13例、5.16%、ICS非投与群では38例、9.82%という結果でした。ともにフォローアップの期間が長い傾向にありました。

ICSの種類においては、フルチカゾンがほとんどで、ブデソニドでは肺炎発症がありませんでした。

ICS投与群とICS非投与群で重症度別の肺炎発症には差はない結果に至りました。

Results

Table 3 Incidence of pneumonia in patients with COPD with or without ICS number of pneumonia cases and observation days in this study

Parameters	ICS-treated group	ICS-untreated group	P-value
Pneumonia			
Number of cases	13	38	0.037
Total observation (days)	12,324	11,249	0.004
Without pneumonia			
Number of cases	239	349	
Total observation (days)	120,679	115,461	

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICS, inhaled corticosteroid.

肺炎発症はICS投与群で少ない結果となった(p=0.037)
また、follow up期間が肺炎発症に關与した可能性があるため、日割りの肺炎発症の割合を調べたが、同様にICS投与群で少ない結果となった(p=0.004)

また、肺炎発症は、吸入ステロイド投与群で、実際先ほど述べたように、p値0.037に差がつくような形で発症が少ないという結果になりました。

また、フォローアップ期間が肺炎発症に關与した可能性があるため、日割りの肺炎発症の割合を調べましたところ、同様にICS投与群で少ないという結果に至りました。

Conclusion

- 本研究は、日本におけるICS投与によって肺炎と死亡の頻度が増加しないことを示した。
- ICSはCOPDの日本人患者に安全に使用される可能性を示唆した。
- 人種間で肺炎患に明らかな違いがあるので、COPDの適切な治療法は各国で調査されるべきである。本邦での報告を発展するために、最近発売になった3剤併用療法における肺炎との関連についての前向き研究を計画中である。

結論ですけれども、本研究は、日本における

I C S投与によって肺炎と死亡の頻度が増加しないことを示しておりました。

吸入ステロイドは、C O P D日本人患者に安全に使用される可能性を示唆したと思っております。

また、人種間で、肺疾患では特に明らかな違いがあることが多いので、C O P Dの適切な治療法は各国で調査されるべきだと考えております。私たちも今後、トリプルセラピーといい、吸入ステロイドを含めた気管支拡張剤の併用療法がC O P Dでも適用は通っておりますので、そういったものと肺炎との関連について調べていきたいと考えております。

以上です、ご清聴ありがとうございました。

次期学会長挨拶

九州大学医学部長 北園孝成

次期学会長挨拶



九州大学医学部長 北園 孝成

皆様、おはようございます。ただいまご紹介いただきました九州大学の北園でございます。

まず、福岡県医師会の先生方には、平素より大変お世話になっております。この場をおかりいたしまして、心より御礼申し上げたいと思います。

さて、本日第12回福岡県医学会総会でございますけれども、地域医療に役立つ最新の医療ということで、会頭の松田先生、それから、学会長の金澤先生を中心に準備委員会の先生方にすばらしい会をご企画いただきました。私も大変楽しみに参った次第でございます。

来年は、ご紹介いただきましたように、第13回の本総会、九州大学が担当させていただきます。やはり、日常診療に役立つようなテーマを設定させていただければと思っております。医師会の先生方、それから、各大学の先生方とご相談させていただきながら、企画を進めてまいりたいと存じますので、どうぞよろしくご指導賜りますようお願いいたします。

以上でございます。

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」

A1. 色素レーザー治療経過中に潰瘍を形成した乳児血管腫(いちご状血管腫)の検討

- 1) 形成外科 王丸クリニック
- 2) 久留米大学形成外科・顎顔面外科

○王丸 陽光¹⁾²⁾、王丸 光一¹⁾、右田 尚²⁾、前川 絵美²⁾、小山 麻衣²⁾
范 綾²⁾、前園 智美²⁾、道永 依利香²⁾、清川 兼輔²⁾

- 【目的】** 乳児血管腫(IH)の治療において、以前では経過観察が一般的であったが、最近レーザー治療が行われている。一方で、レーザー治療は潰瘍形成のリスクがあると報告されている。今回我々は、レーザー治療を行ったIHの潰瘍形成について検討した。
- 【方法】** 対象は、色素レーザー治療を行ったIH725例中に潰瘍を形成した24例(潰瘍形成率:3.3%)である。①潰瘍形成時の月齢、②潰瘍形成までの治療回数、③潰瘍形成時の所見(a.増殖傾向、b.白色変化、c.皮膚の落屑)について検討した。
- 【結果】** ①は平均4.67か月であり、②は平均1.75回であった。③については、a.は18例(75.0%)、b.は19例(79.2%)、c.は10例(41.7%)であった。
- 【結論】** 本結果や文献より、経過観察とレーザー治療を比較すると、レーザー治療はIHの増殖を抑制させ、経過観察で発症する潰瘍形成のリスクを低下させていることがわかった。また、レーザー治療を行う際にはその対策が必要であると考えられた。

A2. real worldデータを用いた結腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の短期成績の比較検討

- 1) 産業医科大学第一外科学教室、2) 産業医科大学公衆衛生学教室
- 3) 産業医科大学産業生態科学研究所 環境疫学研究室

○田嶋 健秀¹⁾、永田 淳¹⁾、秋山 泰樹¹⁾、鳥越 貴行¹⁾、藤本 賢治²⁾
佐藤 典弘¹⁾、藤野 善久³⁾、柴尾 和徳¹⁾、松田 晋哉²⁾、平田 敬治¹⁾

- 【背景】** 近年結腸癌に対する開腹手術(OC)と腹腔鏡下手術(LC)に関する大規模なRCTが日本でも施行され(JCOG0404)、OCと比較してLCの有用性と安全性が報告された。しかし、RCTの対象は一部の施設に限られている。今回我々は日本の急性期病院のデータを幅広く網羅したDPCデータ、いわゆるreal worldデータ、を用いてOCとLCの短期成績を比較した。
- 【方法と対象】** 2014年1月から2016年3月までのDPCデータから結腸癌手術目的に入院した77,542例を対象にマルチレベル解析を行った。交絡因子として性別、年齢、BMI、病期(TNM)分類、喫煙の有無、合併症、ADL、腫瘍の局在、病院の結腸癌に対する手術症例数を挙げ、これを調整した。
- 【結果】** 27,235例がOC、50,307例がLCで治療された。在院死はLC群で有意に低かった(0.54% vs. 0.11%, OR 0.42, $p < 0.001$)。同様に術後30日以内の死亡率(0.23% vs. 0.06%, OR 0.56, $p = 0.014$)、術後合併症(44.6% vs. 26.1%, OR 0.47, $p < 0.001$)もLC群で有意に低かった。
- 【結語】** 日本におけるreal worldを反映したデータを用いてOCと比較したLCの有用性と安全性を確認した。

A3. 難治性蜂窩織炎治療中に発生したアナフィラキシーショックによる死亡例

- 1) おか医院
- 2) 福岡大学法医学教室

○岡 毅¹⁾²⁾、柏木 正之²⁾、原 健二²⁾、松末 綾²⁾
Brian Waters²⁾、高山 みお²⁾、久保 真一²⁾

【はじめに】 アナフィラキシーショックには医薬品によるものも多い。特に抗菌剤が多く、皮膚科領域でも使用される。今回セフトリアキソンによるアナフィラキシーショック死を経験したので報告する。

【症例の概要】 反復性蜂窩織炎の40歳前半男性。死亡10日前に、前医でロセフィンを使用したところアレルギー性喘息発作をきたしていた。今回セフトリアキソンを点滴開始直後、呼吸困難となりアナフィラキシーショックに陥り死亡した。

【解剖所見】 身長179.5cm、体重約149kg。左下腿に蜂窩織炎を認めた。顔面うっ血状、声門に浮腫を認め、肺は気腫状を呈していた。

【考察】 薬物検査によりセフトリアキソンは検出できなかったが、解剖所見等によりセフトリアキソンによるアナフィラキシーショックと診断した。

【結語】 アナフィラキシーショックによる医療事故を未然に防ぐには情報の提供と類似医薬品を含め慎重な投与が必要である。

A4. 局所進行喉頭癌に対するRADPLATの喉頭温存治療

- 1) 久留米大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
- 2) 久留米大学放射線医学講座

○小野 剛治¹⁾、田中 法瑞²⁾、千年 俊一¹⁾、麻生 丈一朗¹⁾
深堀 光緒子¹⁾、栗田 卓¹⁾、安陪 等思²⁾、宮田 祐作²⁾
村木 宏一郎²⁾、辻 千代子²⁾、梅野 博仁¹⁾

【背景と目的】 局所進行喉頭癌は喉頭温存が困難であり、喉頭全摘出術による治療が多くの施設で行われている。本検討では局所進行喉頭扁平上皮癌52例に対して喉頭温存治療として久留米大学病院で施行した選択的動注化学放射線治療の治療成績を明らかにすることを目的とした。

【方法と患者背景】 内訳は声門上癌:27例、声門癌:21例、声門下癌:4例、臨床病期はstage II:8例、stage III:33例、stage IV A:11例であった。

【結果】 全症例の5年局所制御率、疾患特異的生存率、および粗生存率はそれぞれ88%、87%、82%であり、5年喉頭温存生存率、および喉頭機能温存生存率はそれぞれ78%、76%であった。RADPLATによるGrade3以上の血液毒性は白血球減少6例(12%)、好中球減少7例(14%)、Hb低下2例(4%)、血小板減少2例(4%)、非血液毒性は粘膜炎2例(4%)、嚥下障害1例(2%)であった。

【結語】 RADPLATは有害事象が少なく、長期の喉頭機能温存に有利な治療であると考えられた。

A5. 産後異常出血 (postpartum hemorrhage;PPH) に対して輸血治療を要した他院からの母体搬送症例90症例の後方視的検討

- 1) 産業医科大学病院総合周産期母子医療センター
- 2) 産婦人科
- 3) 産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学

○森 博士¹⁾、荒牧 聡¹⁾、柴田 英治²⁾、松浦 祐介³⁾、吉野 潔²⁾

- 【目的】** PPHの中で重篤となる症例の臨床的特徴を明らかにすること。
- 【方法】** 2011年からの8年間に当科に搬送されPPHに対し輸血治療を行った90症例を対象とした。大量出血(4000ml以上)や母体死亡、子宮全摘の有無を目的変数、産科背景因子や搬送時点の身体・検査所見を独立変数として多変量回帰分析を行い、値は相関係数とオッズ比、95%信頼区間で示した。
- 【結果】** 大量出血：産科DICスコア12点以上(1.9;1.64-2.19)、Shock index \geq 2(2.1;1.5-2.6)、母体死亡：Hb低値(相関係数-0.034;-0.056 - -0.013)、子宮全摘に寄与する有意な因子は特定できなかった。
- 【結語】** PPH管理における搬送時点の産科DICスコアやShock indexの有用性が示され、治療方針の決定に寄与しうると考えられた。

A6. 去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウムの使用経験

久留米大学医学部泌尿器科学教室

○松永 祥弘、黒瀬 浩文、築井 克聡、植田 浩介
上村 慶一郎、名切 信、西原 聖顕、松尾 光哲
末金 茂高、井川 掌

当院ではこれまでに去勢抵抗性前立腺癌に対して7例に塩化ラジウムを使用したのの後方視的に検討した。7例中6例で前治療としてDTX、CBZを使用。5例でプロセキソールを併用、3例で骨修飾薬を併用した。投与中の重篤な有害事象の出現なく、安全に投与可能であった。ALPの平均変化率は-44.8%、PSAの平均変化率は+25.8%であった。骨シンチによる画像評価とALPの変化率に大きな関連性は認めなかった。OSの中央値は6.6ヶ月であった。Ra-223の至適投与時期について確立されたものはないが、効果・有害事象の観点から新規ホルモン剤投与後、化学療法前が望ましいとの報告もある。症例を重ね早期投与の考慮も含め使用のタイミングを検討していくことが必要である。

A7. 腎細胞癌胸壁椎体転移に対し多科多職種が関与した 集学的治療が奏効した一例

- 1) 産業医科大学泌尿器科学教室
- 2) 産業医科大学第二外科学教室
- 3) 産業医科大学整形外科学教室

○山崎 豪介¹⁾、藤本 直浩¹⁾、田中 文啓²⁾、中村 英一郎³⁾

【症例】 71歳男性

【現病歴】 2005年US、CT検査で右腎腫瘍を指摘され当科紹介。同年8月右腎癌cT3bN0M0の診断で開放根治的腎摘除術を施行。病理診断は淡明細胞型腎細胞癌。2017年10月フォローのCTで左胸壁に結節影を認めた。穿刺針生検施行した結果、淡明細胞癌の所見であり腎細胞癌胸壁椎体転移の診断に至った。

【治療経過】 転移巣が大きく手術は困難。同年11月1st lineパゾパニブ開始も増大傾向。2018年3月2nd lineニボルマブ開始、6コース後著明な縮小あり、計12コース施行。手術可能となり同年9月整形外科、胸部外科合同で胸壁腫瘍摘除+左第5-8肋骨合併切除+Th6,7全椎体切除施行。リハビリ施行し退院。その後術後補助療法としてニボルマブ4コース施行しCRを保っている。

【結語】 腎細胞癌胸壁椎体転移に対し多科多職種が関与した集学的治療が奏効した症例経験した。

A8. 地域における骨粗鬆症性骨折減少への多施設連携による取り組み； STOP-Fx study

- 1) 産業医科大学整形外科、2) 健愛記念病院整形外科
- 3) 芦屋中央病院整形外科、4) 社会保険直方病院整形外科
- 5) 福岡新水巻病院整形外科、6) くらて病院整形外科
- 7) 産業医科大学救急科

○山中 芳亮¹⁾、池田 聡²⁾、河野 公昭³⁾、西田 智⁴⁾、畠山 英嗣⁵⁾、
田中 宏明⁶⁾、田島 貴文¹⁾、弓指 恵一⁷⁾、善家 雄吉¹⁾、酒井 昭典¹⁾

【目的】 北九州西部地区の6病院において、骨粗鬆症性骨折患者に対して骨粗鬆症の治療介入を行うことにより、地域の骨粗鬆症性骨折を減少させることができるか否かを明らかにするための取り組みである、STOP-Fx study (seamless treatment of osteoporosis against fractures study) について報告する。

【方法】 6病院を受診した骨粗鬆症性骨折患者に対して全例骨粗鬆症治療介入を行う。介入前後の6病院における骨粗鬆症性骨折の年間治療件数、骨粗鬆症治療継続率、骨密度変化率および介入後の二次骨折発生件数を検討した。

【結果および考察】 6病院の年間治療件数は、本study介入前は1,027件であったが、介入後は813件と減少傾向にある。介入後の二次骨折発生件数は約5%まで抑制されていた。

【結語】 今後高齢化社会がさらに進むにつれて、骨粗鬆症性骨折は、社会的・経済的に大きな問題となる。地域全体で骨粗鬆症治療介入を行うことにより、骨粗鬆症性骨折および二次骨折を減少させることができる可能性がある。

B1. 腐敗した死体の皮膚表面の腐敗性アミン濃度の検討

1) 産業医科大学医学部 法医学

2) 医療法人 錦会 上曽根病院

○笠井 謙多郎¹⁾、田中 敏子¹⁾、吉住 潮美¹⁾、佐藤 寛晃¹⁾
田中 宣幸²⁾

【目的】 腐敗死体表面には有害な腐敗性アミン (DAM) が生成される。死体取り扱い従事者は腐敗死体と接触する機会が多いがDAMの暴露対策は十分とは言い難い。そこで死体表面のDAM濃度を測定し影響を検討した。

【方法】 法医剖検死体の皮膚表面の腐敗産物を採取し、LC/MS/MSによりDAM (ヒスタミン、チラミン、フェネチラミン、トリプタミン) の濃度を測定し、死後経過時間や死体の置かれていた環境との関連性について検討した。

【結果および考察】 測定したDAMのうちフェネチラミンの濃度は高値であり、死後約10日で4.5mg/gを越す事例も認められた。DAMは気道刺激性の他に皮膚や粘膜に付着した場合には皮膚傷害や眼粘膜傷害を生じる。特にフェネチラミンは、約3.0mgの経口摂取により血圧上昇作用、片頭痛などの症状を惹起する危険性が報告され、少量の経口摂取でも健康被害を生じ得る。

【結論】 腐敗死体との接触により健康障害を生じる危険性があり、十分な防護が必要である旨を周知しなければならないと考える。

B2. 双極性障害外来治療患者の社会適応についての検討 — MUSUBI-J研究より —

産業医科大学精神医学教室

○近野 祐介、吉村 玲児

【目的・背景】 双極性障害患者の社会適応についてのデータは少ない。そこでMUSUBI-J研究の1次調査のサブ解析として、外来通院している双極性障害患者の社会適応について検討した。

【方法と材料・対象】 日本精神神経科診療所協会に加盟している診療所の医師に対し、通院している双極性障害患者についてのアンケートを行い、それを集計し解析した。なお本研究は日本精神神経科診療所協会の倫理委員会にて承認を得ており、プライバシーについて十分な配慮がなされている。

【結果及び考察】 全体で3,134例の回答が得られ、そのうち3,114例で社会適応についての回答が得られた。急速交代や精神病症状があると社会適応は悪かった。また、リチウムを内服している患者の社会適応は良く、抗精神病薬・抗不安薬・睡眠薬を内服している患者の社会適応は悪かった。

【結論・結語】 双極性障害患者の治療をするに当たって注意すべき症状・治療薬が分かった。

B3. 新生児の重症ヘルペスウイルス感染症 ～その疫学と重症化の素因について～

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

○園田 素史、石村 匡崇、大賀 正一

- 【背景】 新生児単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染症は主に産道感染によって発症する周産期感染症の重要な疾患の一つである。3つの病型(全身型、中枢神経型、表在型)があり、特に全身型の一部は新生児HSV関連血球貪食性リンパ組織球症 (HSV-HLH) に進展し、致命的な経過をたどる。近年の新生児HSV感染症の発症状況および新生児HSV-HLHへの重症化に関する情報は乏しい。
- 【方法】 当科での2症例の経験および文献レビューより新生児HSV-HLHの予後因子について検討した。
- 【結果】 自験例を含め16例の症例のうち生存例が8例、死亡例が8例であった。これらの予後因子として初発症状としての発熱の有無、初診時の血小板数および可溶性IL2受容体/フェリチン比が挙げられた。また予後に関わる宿主因子としてTLR3の遺伝子多型が関連する可能も考えられた。
- 【結語】 新生児HSV-HLHの予後因子を明らかにした。現在全国疫学調査にてその発症状況についても調査している。

B4. 中枢神経原発リンパ腫 (PCNSL) に対する治療成績の後方視的検討

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科学

○中島 勇太、後藤 真喜、知念 祥太郎、正木 充生
工並 直子、茂木 愛、佐々木 秀法、田中 俊裕
高松 泰

- 【背景】 中枢神経原発リンパ腫 (PCNSL) の標準治療は、大量メソトレキサートによる化学療法と放射線治療であるが、高齢者では放射線による晩期毒性が問題となってくる。
- 【対象、方法】 2009年4月～2019年2月までに当院で治療を行ったPCNSL24例の治療成績について後方視的に解析した。
- 【結果】 男性13例、女性11例、年齢中央値66.5歳。65歳未満では化学療法と放射線治療を施行し、全例完全完解となった。化学療法と放射線療法を施行した群は、化学療法、放射線治療単独と比較し、無増悪生存率、全生存率共に高かった。一方で66歳以上では化学療法単独で2/3が再発し、再発後に放射線治療を行った症例の1/3が白質脳症を発症した。
- 【結論】 65歳未満のPCNSLは、化学療法と放射線療法により長期生存が期待できるが、66歳以上で高率に神経毒性が認められた。しかし化学療法単独では十分な効果が得られず、化学療法の強度を高める工夫が必要である。

B5. 軽度認知障害、アルツハイマー型認知症における ビタミンDのバイオマーカーとしての有用性

福岡大学医学部脳神経内科

○合馬 慎二

- 【目的】 軽度認知障害及びアルツハイマー型認知症における血清25(OH)ビタミンD濃度、1,25(OH)ビタミンD濃度と認知機能の関連性を検討。
- 【方法と材料また対象】 74歳以上の高齢者230名でその内訳は、正常対照(NC)群61名、軽度認知障害(MCI)群61名、アルツハイマー型認知症(AD)群108名(軽度:41名、中等度:35名、高度:32名)を対象とした。認知機能の評価には、MMSEを用いた。血清25(OH)ビタミンD濃度、1,25(OH)ビタミンD濃度の測定はラジオイムノアッセイを用いて測定した。
- 【結果及び考察】 25(OH)ビタミンD濃度は、NC群と比較してMCI群、AD群で有意に低下を認めたが1,25(OH)ビタミンD濃度は有意な差は認められなかった。
- 【結語】 血清25(OH)ビタミンDは、AD群で低下が認められたがADの前段階であるMCIで既に低下していることが証明された。血清25(OH)ビタミンDは、MCI及びADの有用な予測因子になりうると共に治療的な応用も期待される。

B6. パーキンソン病患者に対する卓球リハビリテーション療法の有効性の検討

1) 村上華林堂病院脳神経内科、2) 福岡大学医学部脳神経内科

3) 村上華林堂病院リハビリテーション科、4) 徳島文理大学薬学部

5) 福岡大学 スポーツ科学部

○井上 賢一¹⁾²⁾、藤岡 伸助¹⁾²⁾、木村 一喜³⁾、山口 良樹³⁾

米倉 有希子³⁾、北野 晃祐³⁾、末永 みどり⁴⁾、今村 律子⁵⁾

上原 吉就⁵⁾、松永 洋一⁴⁾、坪井 義夫²⁾

- 【目的】 パーキンソン病(PD)に対する卓球を用いたリハビリテーションの有効性を前向きに評価した。
- 【方法】 Hoehn-Yahr重症度分類でⅢ以下の12名のPD患者を対象とした。1回6時間のプログラムを基に卓球経験者が指導者となり、週1度卓球リハビリテーションを行った。研究開始前、開始3カ月目、6カ月目にMDS Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part I-IVを用いて評価した。
- 【結果】 MDS-UPDRS part Iとpart IVは有意な変化がなかった。MDS-UPDRS part II (QOL)とpart III (運動機能)は、3カ月目(p<0.001/p=0.002)、6カ月目(p<0.001/p<0.001)に有意に改善した。
- 【結論】 卓球はPD患者のQOLおよび運動症状の改善に有効であることが示唆された。

B7. 当院における心アミロイドーシスの三症例

1) 産業医科大学医学部第2内科学

2) 産業医科大学病院臨床検査・輸血部

○鍋嶋 洋裕¹⁾、岩瀧 麻衣¹⁾、北野 哲司¹⁾、屏 壮史¹⁾
穴井 玲央¹⁾、林 篤志¹⁾、園田 信成¹⁾、竹内 正明²⁾
尾辻 豊¹⁾

【症例】 一例目は70歳男性。主訴は労作時息切れだった。A病院を受診し、冠動脈ステント留置術を施行されたが、症状が持続し、心エコーで心アミロイドーシスが疑われたため当院紹介となった。AL型アミロイドーシスの診断となり、化学療法を開始、心不全入院無く経過している。二例目は、74歳男性。主訴は労作時息切れだった。X-1月に洞不全症候群のため、B病院でペースメーカーを留置された。その後、息切れが出現し、当院を受診した。AL型心アミロイドーシスの診断となり、化学療法を開始、経過は良好である。三例目は、89歳の男性。通院中のC病院で、各検査から心アミロイドーシスが疑われていた。初回の心不全入院を契機に当院へ紹介された。ATTR型心アミロイドーシスの診断となったが、高齢を理由に経過観察の方針となった。

【考察】 治療を行った2例は長期生存が得られており、心アミロイドーシスにおける早期診断の重要性が示された。

B8. 呼吸器悪性腫瘍の治療と就労の両立に向けた組織的取り組み

1) 産業医科大学第2外科、2) 産業医科大学就学就労支援センター

3) 産業医科大学病院両立支援科、4) 産業医科大学病院病院長

5) 産業医科大学学長

○田中 文啓¹⁾²⁾、黒田 耕志¹⁾²⁾³⁾、立石 清一郎²⁾³⁾、荻ノ沢 泰司²⁾³⁾
安東 睦子²⁾³⁾、細田 悦子²⁾³⁾、黒木 一雅²⁾³⁾、近藤 貴子²⁾³⁾
中藤 麻紀²⁾³⁾、井上 俊介²⁾³⁾、尾辻 豊⁴⁾、東 敏昭⁵⁾

【背景】 当院では「働く人の健康に着目し、治療により一時的に職場を離脱したとしても、再び職場の中で就労の質を保ちつつ、労働者としての役割を果たすことができるよう全職員がサポートできる体制を構築し実行する」のビジョンのもとに、2018年1月に就学・就労支援センターと診療部門としての両立支援科を開設し、入院患者の就労希望の問診と、希望者には職場産業医との情報共有等を通じた両立支援体制を構築した。

【方法と対象】 当院での就学・就労支援の実態に関する後方視的解析。

【結果】 2019年8月までに369名（うち胸部悪性腫瘍患者は80名）の患者の両立支援に関与した。このうち患者の職場産業医あてに意見書を作成したのは70名（同9名）で、新設された両立支援に関する診療報酬が算定しえたのは15名（同5名）であった。

【結論】 がん治療の就労支援は重要な課題であるが、診療報酬算定に至らない例が多く、今後の課題である。

B9. 生体腎移植後に総腸骨動脈狭窄で難治性の高血圧を来した1症例

九州大学病院病態機能内科学

○大石^{おおいし} 年訓^{としのり}、大和 いくみ、富田 祐亮、坂田 智子
後藤 健一、北園 孝成

【背景】 腎移植患者では、動脈硬化に起因する心血管疾患の発症がしばしば認められる。今回、生体腎移植後に動脈硬化の進展により総腸骨動脈の狭窄を来し、治療抵抗性の高血圧と心不全を呈した腎血管性高血圧の1例を経験したので報告する。

【症例】 66歳男性。40歳時に2型糖尿病と診断され、52歳時より糖尿病性腎不全で維持透析を開始した。58歳時に息子をドナーとする生体腎移植術を受けた。65歳頃より血圧が上昇し、降圧薬多剤併用でも血圧管理が困難となり、高血圧性急性心不全を発症し緊急入院となった。入院後、心不全加療と治療抵抗性高血圧の原因検査を行い、血漿レニン活性の亢進、腹部造影CTで総腸骨動脈に動脈硬化性の高度狭窄病変を認めた。総腸骨動脈の狭窄を原因とした腎血管性高血圧および高血圧性心不全を呈したと考え、経皮的血管形成術にて同狭窄病変を拡張した。治療後、血圧は著明に低下し、心不全症状も軽快した。

Session C (内科2)

座長 産業医科大学眼科教授 近藤 寛之

C1. 医療用ビッグデータを用いた本邦における抗がん剤治療後の心不全発症に関する検討

1) 久留米大学病院心臓・血管内科

2) 久留米大学バイオ統計センター

○野原^の正一郎^{しょういちろう}¹⁾、柴田^{しばた}龍宏^{りゅうこう}¹⁾、石井^{いし}一夫^{いちぷ}²⁾、小原^{こはら}仁^に²⁾
宮本^{みやもと}貴宣^{きのぶ}²⁾、角間^{かくま}辰之^{つゆの}²⁾、上野^{うえの}高史^{たかし}¹⁾、福本^{ふくもと}義弘^{よしのり}¹⁾

【背景】 がん治療の進歩によりがんサバイバーの増加や高齢化、また抗がん剤による心毒性が大きな問題となっている。しかし、本邦における疫学データは乏しくその実態は不明である。

【目的】 医療用ビッグデータを用いて抗がん剤治療後の心不全合併の実態を明らかにする。

【方法】 メディカル・データ・ビジョン株式会社の診療録データベースのうち2008年4月～2017年1月に抗がん剤治療歴のある18歳以上のがん患者140,327人を対象とした。診断基準は①心不全の傷病名コード、②心不全治療薬1剤以上が投与された症例とした。

【結果】 抗がん剤治療後の心不全発症率は4.2%、多変量解析の結果、高齢・男性・動脈硬化疾患が心不全発症リスクに関与していた。全がん患者の5年生存率は69%、心不全合併群で45%であった。

【結語】 抗がん剤治療後の心不全発症は予後規定因子であり、がん患者においても心血管疾患に対する早期介入が重要である。

C2. CTによって評価された腹部脂肪、心臓脂肪イメージングバイオマーカーと主要心血管イベントとの関連性

福岡大学医学部心臓・血管内科学

○柴田^{しばた}優果^{ゆうか}、志賀^{しか}悠平^{ゆうへい}、今泉^{いみずみ}聡^{さとし}、上原^{うえはら}吉就^{よしかず}
三浦^{みづら}伸一郎^{のぶいちろう}

これまでに様々な分子バイオマーカーと主要心血管イベント(MACE)との関連性が報告されている。我々は分子バイオマーカーに加え、CTにより評価可能なイメージングバイオマーカーとMACEとの関連性を評価した。冠動脈疾患(CAD)を疑われCTを施行された179人の患者を対象に、冠動脈狭窄の有無や病変枝数、およびイメージングバイオマーカーとして皮下脂肪指数、内臓脂肪指数、心外膜脂肪指数、心膜外脂肪指数の測定を行った。主要評価項目はMACEとした。結果、追跡期間中央値は3.4年であり、平均年齢 67 ± 11 歳、男性が48%であった。MACEを有する患者のCADと皮下脂肪指数は、MACEのない患者より有意に高値を示した。多変量解析ではCADと皮下脂肪指数がMACEの独立寄与因子であった。その他の内臓脂肪指数や心臓脂肪指数とは関連しなかった。皮下脂肪指数はMACEにおける予後イメージングバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

C 3. 冠動脈CT検査時点の厳格な降圧群の冠動脈疾患の割合

福岡大学病院心臓血管内科学

○月橋 洋平、志賀 悠平、井手元 良彰、今泉 朝樹、田代 浩平
上田 容子、矢野 祐依子、則松 賢次、中村 歩、三浦 伸一郎

- 【目的】** 今後の高血圧治療は、更なる厳格な降圧治療が推奨されている。冠動脈CT造影検査 (CCTA) は、冠動脈疾患 (CAD) の診断に広く利用されるようになってきた。今回、CCTA時点の厳格な降圧群におけるCADの割合、および、その患者群の特徴を非高血圧患者群と比較検討した。
- 【方法】** 何らかの胸部症状を有するか、冠危険因子を有するためにCCTAを実施した1,008名 (65±12歳、男性53%) を対象とした。対象者を高血圧症の有無により、2群 (高血圧群と非高血圧群) へ分類し、CADの有無、有意狭窄病変枝数 (VD)、冠危険因子や各種バイオマーカーの差異を検討した。さらに、高血圧群は、CCTA時点の血圧値により厳格降圧群 (130/80mmHg未満)、標準降圧群 (130-139/80-89mmHg未満)、降圧不良群 (140/90mmHg以上) の3群へ分類した。
- 【結果】** 高血圧群のCAD患者の割合は、非高血圧群に比し有意に高値であった。また、高血圧群のCAD患者では、病変枝数において非高血圧群のCAD患者に比し、多枝病変の患者が有意に多かった。次に、非高血圧群と厳格降圧群を比較検討した。厳格降圧群のCADの割合は、非高血圧群に比し有意に高値であった。厳格降圧群では、性別に有意差はなかったが、非高血圧群に比し高齢で、糖尿病と脂質異常症の割合が高値であった。さらに、厳格降圧群では、非高血圧群に比しBody mass indexとHbA1cが高値、HDLコレステロールが有意に低値であった。また、厳格降圧群では、非高血圧群に比し、降圧薬、脂質異常改善薬や抗糖尿病薬の投与割合は有意に高値であった。
- 【結論】** 高血圧患者では、厳格な降圧が実施されていても、CCTA検査時点では、高齢でCADの割合が高く、病変も進行していた。従って、厳格な降圧と共に他の冠危険因子の更なる厳格な管理も必要であり、より早期にCCTA検査を実施することが必要であることが示唆された。

C 4. 塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) 患者における抗凝固療法の効果： Fukuoka Stroke Registry

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

○佐藤 倫子、松尾 龍、喜友名 扶弥、中村 晋之
脇坂 義信、吾郷 哲朗、鴨打 正浩、北園 孝成

- 【背景と目的】** 塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) は脳梗塞の新たな疾患概念として近年注目されているが、再発予防に経口抗凝固薬 (OAC) が有効かは不明である。そこでESUS症例での脳梗塞再発予防にOACが有効であるかを検討した。
- 【方法】** Fukuoka Stroke Registryに登録された初発脳梗塞患者8,790人のうち、ESUSに分類され潜在性塞栓源が特定できず、退院時に抗血栓薬の単独療法が施行された681人を対象とした。OAC群 (n=192) と抗血小板薬 (AP) 群 (n=489) の二群に分類し、退院後の脳梗塞再発についてコックス比例ハザードモデルを用いて評価した。
- 【結果】** 平均3.4±1.7年の追跡期間中、OAC群はAP群より脳梗塞再発は少なく (6.3% vs 13.5%)、OAC群のAP群に対する脳梗塞再発の多変量調整後ハザード比 (95%信頼区間) は0.42 (0.23-0.80) と有意に低値であった。
- 【結語】** 潜在性塞栓源が特定できないESUS患者では抗凝固療法が有効である可能性がある。

C5. 久留米大学病院での難治性肩関節痛に対する経動脈的塞栓術の治療効果

久留米大学放射線医学講座

○久原 麻子、小金丸 雅道、田上 秀一、久木山 智子
新城 安基、田中 法瑞、安陪 等思

- 【背景】** 肩関節周囲炎（通称五十肩）のうち35～50%では治療抵抗性の難治性肩関節炎が存在する。難治性肩関節炎に増殖する異常血管の塞栓が疼痛改善に有効であるとの報告があり、当院では九州で初めてこの治療を開始した。
- 【目的】** 難治性肩関節痛に対する経動脈塞栓術の有効性を評価する。
- 【方法】** 当院で難治性肩関節炎に対し経動脈塞栓術を施行した20例を検討した。適応は保存的治療抵抗性かつ3ヶ月以上の肩関節痛がある患者。外科的治療適応例や術後例は除外した。塞栓術前及び術後の疼痛NRSスコアと関節可動域を評価し、明らかな疼痛改善はNRS半減または2以上の低下と定義した。
- 【結果】** 疼痛改善は、術後6ヶ月で88%であった。術前疼痛NRS7.1、前方部挙上域平均84度は、術後6ヶ月で1.8、156度と改善した。合併症はなかった。
- 【結論】** 難治性肩関節痛に対する経動脈塞栓術により一定の除痛効果が得られた。症例の蓄積と治療効果の詳細なメカニズム解明が必要である。

C6. 血液透析患者の血清リン濃度と末梢動脈疾患 (PAD) との関連について： Qコホート研究10年予後

- 1) 九州大学大学院病態機能内科学
- 2) 福岡腎臓内科クリニック

○嶋本 聖¹⁾、山田 俊輔¹⁾、冷牟田 浩人¹⁾、谷口 正智²⁾
中野 敏昭¹⁾、北園 孝成¹⁾

- 【背景】** 末梢動脈疾患 (PAD) は動脈硬化によって下肢血流が低下する疾患で、透析患者の生命予後に関わる心血管合併症である。高リン血症は透析患者で頻度が高く、心血管合併症の重要な危険因子であるが、PADとの関連についての報告は少ない。
- 【方法と対象】** Qコホート研究に登録された3,505人の維持血液透析患者を、観察開始時の血清リン濃度で4群 (Q1, <4.2; Q2, 4.2-4.8; Q3, 4.9-5.6; Q4, ≥5.7 mg/dL) に分け、PADとの関連をCox比例ハザードモデルで検討した。調整因子には、年齢、性別、血圧、BMI、透析歴、糖尿病性腎症、既往歴、薬剤使用歴、栄養状態、血清カルシウム値などを用いた。
- 【結果】** 10年間の観察期間中に257人が治療を要するPADを発症した。多変量調整モデルにおいて、PAD発症のハザード比はQ1に対しQ4で有意に高かった。また、血清リン濃度が1 mg/dL上昇する毎にハザード比は1.24 (95%信頼区間1.10-1.39) 上昇した。
- 【結語】** 血液透析患者の血清リン濃度とPAD発症の間には関連があることが示された。

C7. 消化管濾胞性リンパ腫における腸内細菌叢の検討

1) 九州大学大学院病態機能内科学

2) 九州大学病院国際医療部

3) 九州大学生体防御医学研究所

○膳所 圭三、松野 雄一、冬野 雄太、岡本 康治
藤岡 審、平野 敦士、梅野 淳嗣、鳥巢 剛弘¹⁾
森山 智彦²⁾、柴田 弘紀³⁾、北園 孝成¹⁾

【背景】 消化管濾胞性リンパ腫 (Gastrointestinal follicular lymphoma; GI-FL) の病態は未だ不明な点が多く、標準化された治療戦略も確立されていない。そこで今回、GI-FLにおける腸内細菌叢の変化を明らかにするため、GI-FL患者と健常者の粘膜細菌叢を比較検討した。

【方法】 GI-FLと診断された患者20名および対照群20名の計40名を対象とした。対象者の十二指腸第二部より粘膜組織を収集し、細菌叢のDNAを抽出し、16S rRNA geneシーケンスを行った。細菌叢の解析にはQiimeおよびLEfSeソフトウェアを用いた。

【結果】 GI-FL群では対照群と比較して α 多様性が有意に低く ($P=0.049$)、 β 多様性を用いた両群の細菌叢組成の比較では、両者が有意に異なることが示された ($P=0.023$)。菌種の比較では、GI-FL群では対照群よりも *Neisseria* 属が有意に増加しており、*Sporomusa* 属、*Micrococcaceae* 科、*Rothia* 属、*Prevotella* 属、*Gemellaceae* 科は有意に減少していた。

【結論】 GI-FL患者では対照群と比較して細菌叢組成の変化がみられ、腸内細菌叢が消化管濾胞性リンパ腫の病態に関与している可能性が示唆された。

C8. 膵性糖尿病におけるパンクレリパーゼの有用性

福岡大学病院内分泌・糖尿病内科

○元永 綾子、川浪 大治

膵性糖尿病では膵外分泌機能も低下し、便中脂肪排泄の増加や尿糖排泄の増加により栄養障害を伴う症例が多い。今回、我々は、膵性糖尿病患者を対象にパンクレリパーゼ投与による栄養状態の改善効果を検討した。BMI25未満の膵性糖尿病患者11人を対象とし、パンクレリパーゼ内服開始前と1年後で比較した。内服開始前後でTP、Albは著変なかった。HbA1c: $8.3 \pm 1.6 \rightarrow 7.5 \pm 0.7\%$ 、アディポネクチン: $12.6 \pm 8.5 \rightarrow 15.7 \pm 11.6 \mu\text{g/ml}$ 、レプチン: $5.0 \pm 4.9 \rightarrow 6.9 \pm 4.4 \text{ng/ml}$ であり有意差は無かったが、アディポネクチンは上昇傾向であった ($p=0.056$)。また、膵酵素補充療法による血糖の増悪は無く、低血糖の頻度の減少や脂肪便改善によるQOLの改善が見られた。膵性糖尿病の加療の際には適切な消化酵素製剤の投与が重要と考えられた。

研修医 Session I

座長 久留米大学医学部長 矢野 博久

研 I-1. 当院におけるロボット支援膀胱全摘除術の初期経験

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

○澄川 涼太¹、正岡 寛之¹、武内 在雄¹、塩田 真己¹
猪口 淳一¹、立神 勝則¹、江藤 正俊¹

- 【目的】 2018年4月にロボット支援膀胱全摘除術(RARC)が保険適用になり、当院でもda Vinci Siを用いたRARCを開始した。RARCの初期経験を報告し、周術期成績を開腹/腹腔鏡下膀胱全摘除術と比較した。
- 【方法と対象】 当院で膀胱癌に対してRARCを施行した11例を対象とした。以前に行った開腹手術42例、腹腔鏡下手術28例と術中成績(手術時間、出血量、輸血率、リンパ節摘出個数)、術後成績(術後食事再開日、在院日数)を比較した。
- 【結果および考察】 RARCを行なった患者は男性7例、女性4例、平均年齢は64歳であった。膀胱全摘、骨盤リンパ節郭清は6ポートで行い、尿路変向は体外で行った。平均手術時間は565分、平均出血量624mlで1例のみ輸血を要した。出血量、輸血、術後在院日数は開腹手術よりも有意に少なかった。
- 【結語】 安全にRARCを導入でき、より低侵襲な手術を提供できるようになった。

研 I-2. 直腸カルチノイドにおけるINSM1発現の検討

- 1) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門、2) 久留米大学病院病理診断科・病理部
3) 久留米大学医学部病理学講座

○石井 海人¹、内藤 嘉紀²、秋葉 純²、谷川 雅彦³
矢野 博久³、川口 巧¹、古賀 浩徳¹、鳥村 拓司¹

- 【はじめに】 カルチノイド腫瘍は内分泌細胞に分化した低悪性度腫瘍であり、直腸に好発する腫瘍である。胞巣状、索状、リボン状など特徴的組織像と共に、シナプトフィジン(SYP)やクロモグラニンA(CGA)、CD56などの神経内分泌マーカーを用いて病理診断を行うが、神経内分泌マーカーの発現を伴わない症例もある事から診断に迷う症例に遭遇する事も少なくない。Insulinoma-associated protein 1 (INSM1)はZinc finger型の転写因子であり、神経内分泌腫瘍を標識する新規バイオマーカーと言われている。特に、肺小細胞癌や隣神経内分泌腫瘍、メルケル細胞癌の病理診断に有用であるが、直腸カルチノイドにおける発現についての検討は報告されていない。今回我々は、直腸カルチノイド症例に対してSYPやCGA、CD56と共にINSM1染色の発現について検討したので報告する。
- 【対象と方法】 本検討は、2005年から2017年までに久留米大学病院で直腸原発カルチノイドと病理診断された30例を用いて評価を行った。免疫組織化学の検討については、SYP、CGA、CD56及びINSM1染色の発現評価を行った。
- 【結果】 年齢 54.5 ± 13.4 歳、性別は男性16例、女性14例であった。直腸カルチノイドでは、INSM1は全例で核発現を示した(30/30)。また、SYPは100%(30/30)、CD56は93.3%(28/30)であり、INSM1と同様の発現率を示した。一方で、CGAは33.3%(10/30)で陽性であり、INSM1発現率と有意差がみられた($P < 0.001$)。
- 【考察】 今回の検討より、CGAは直腸カルチノイドでは発現率が低く病理診断の有用性が低いと考えられたが、INSM1はSYPとCD56と同様に直腸カルチノイドを診断するための有用なマーカーとなり得ると考えられた。

研 I-3. エンテカビル怠薬によりHBe抗原のセロコンバージョンと肝不全をきたしたB型肝炎の一例

久留米大学消化器内科

江田 誠、有永 照子、井出 達也、緒方 啓
桑原 礼一郎、天野 恵介、川口 俊弘、佐野 有哉
新関 敬、鳥村 拓司

【目的または背景】 61歳男性。201X-4年7月よりB型肝炎硬変(LC)に対しエンテカビル(ETV)を開始した。開始時はChild-Pugh(CP) score 7点で、HBe抗原(+)、HBV DNA 8.4Log copies/mLだったが、1年後にはHBV DNA<2.1Log copies/ml、ALT値も正常化しCP score 5点に改善した。しかし201X-2年12月を最後に未受診となっていた。201X年1月に黄疸、全身倦怠感のため緊急入院となった。

【方法と材料または対象】 著明な腹水を認めるも肝内に腫瘍性病変や門脈塞栓はなく、CP score 11点の状態だった。ETV怠薬による肝不全と考え、ETVの再開、肝庇護療法、そのほか肝不全の治療を行った。

【結果および考察】 徐々に腹水減量と肝機能の改善を認めた。入院時は既にLCであったがETV内服により肝予備能も改善しえた。本症例は、怠薬によるウイルス量が増加からHBV関連特異的T細胞の活性化を引き起こしたと考えられた。そのため緊急入院時はHBeのセロコンバージョン、HBV DNA量の低下を認めたが、自己免疫活性により肝不全へ至ったと考えられた。

【結論または結語】 B型肝炎治療に関する教育の必要性を改めて認識した。

研 I-4. 中毒性表皮壊死症に合併した胆管消失症候群の一例

1) 久留米大学病院病理診断科・病理部

2) 久留米大学医学部病理学講座

○近藤 慧一¹⁾、水落 伸治¹⁾、南里 文²⁾、三原 勇太郎²⁾
草野 弘宣²⁾、秋葉 純¹⁾、矢野 博久²⁾

【背景】 胆管消失症候群(Vanishing bile duct syndrome, VBDS)とは、組織学的に末梢の胆管が種々の原因によって変性壊死を生じる胆汁うっ滞性の疾患である。中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis, TEN)を契機としてVBDSが認められた症例を報告する。

【症例】 23歳女性。感冒様症状に対して近医でアセトアミノフェン等を投与された。翌日より紅斑が出現し、内服を中止するも皮疹は急速に増悪した。TENと診断され、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法施行された。皮疹は改善したが、肝・胆道系酵素の上昇があり、肝生検が施行されVBDSの診断となった。ステロイドを漸減し、皮疹は2週間で上皮化した。肝逸脱酵素は徐々に改善し、発症4ヶ月目にステロイド終了となった。

【結語】 TENを契機としたVBDSの症例を経験した。重症薬疹改善後も肝逸脱酵素が遷延する症例では胆管消失症候群を念頭に置く必要がある。

研 I - 5. Castleman病に併発した半月体形成性腎炎の 1 症例

1) 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

2) 大分県済生会日田病院

○大串 良¹⁾、隈部 由梨¹⁾²⁾、中山 陽介¹⁾、黒川 由佳¹⁾
中村 奈央¹⁾、甲斐田 裕介¹⁾、深水 圭¹⁾

【背景】 Castleman病への腎障害合併が報告されているが半月体形成性腎炎の報告は少ない。

【対象】 71歳、男性。X-3年に健診で尿蛋白陽性、尿潜血陽性を指摘され腎生検で巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、NOS variantの診断となった。X年2月より頭痛、複視、収縮期血圧200mmHg、腎機能障害(Cr:0.88→Cr:3.05mg/dL)を認め、さらに好酸球上昇、多クローン性 γ グロブリン血症、高ALP血症、複数のリンパ節腫大を確認。リンパ節生検にてCastleman病(形質細胞型)の診断に至った。腎生検では半月体形成性糸球体腎炎を呈し、間質に形質細胞、リンパ球浸潤を伴い、Castleman病に起因したと判断。ステロイドパルス療法を開始し腎機能は有意に改善し退院となった。

【結果および考察】 FSGSから半月体形成性糸球体腎炎へ組織所見の変化を認めた。Castleman病では様々な腎組織所見が報告されているが、本症例では原疾患の活動性変化に伴い組織型が変化する可能性が考えられた。希少疾患の集積により臨床病理学的因子の解明が期待される。

研 I - 6. 既往帝王切開後試験経膈分娩(TOLAC)希望妊産婦の産褥気分障害とボンディング障害

九州大学病院産科婦人科

○瓜生 泰恵、城戸 咲、蜂須賀 信孝、坂井 淳彦
佐藤 由佳、日高 庸博、加藤 聖子

【目的または背景】 TOLACの成否が産褥気分障害とボンディング障害に及ぼす影響について検討した。

【方法と材料または対象】 2008年から2019年にTOLACを希望し当院で分娩した妊婦を後向視的に検討した。産褥気分障害はエジンバラ産後うつ病質問票(EPDS)、ボンディング障害はMother-to-Infant Bonding Scale(MIBS)を用いて評価した。TOLAC結果で帝王切開後経膈分娩(VBAC)、陣痛発来後の帝王切開分娩(CS-A)、陣痛発来前の帝王切開分娩(CS-B)の3群に分け、1ヶ月健診時のEPDSとMIBSについて多重比較検定を用い比較した。P<0.05を有意差ありとした。

【結果および考察】 対象は102例で、VBAC群75例(74%)、CS-A群15例(15%)、CS-B群12例(12%)であった。EPDSはCS-B群がVBAC群(5 [1-17] vs 2.5 [0-7], p=0.037)やCS-A群(2 [0-7], p=0.029)より有意に高値であった。EPDS 9点以上もCS-B群(40%)でVBAC群(8%, p=0.004)、CS-A群(0%, p=0.042)より有意に多かった。MIBSは3群で差がなかった。

【結論または結語】 TOLAC不成功のうち、陣痛発来前の群は産褥気分障害のリスクがあったが、陣痛発来後の群は低リスクであった。TOLACの成否はボンディング障害に影響しなかった。

研修医 Session II

座長 産業医科大学医学部長 金 澤 保

研Ⅱ-1. 久留米大学病院における子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術の実際

1) 久留米大学 臨床研修センター

2) 久留米大学放射線医学講座

3) 久留米大学産科婦人科学講座

○古賀 亜紀子¹⁾、久原 麻子²⁾、小金丸 雅道²⁾、田上 秀一²⁾
久木山 智子²⁾、新城 安基²⁾、田中 法瑞²⁾、津田 尚武³⁾
牛嶋 公生³⁾、安陪 等思²⁾

【背景】 子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術(UAE)は、国内では2014年に、マイクロスフェアを用いたUAEに限り保険収載が認められた。UAEは低侵襲で子宮温存可能が可能である。当院では、放射線科医と婦人科医が連携し、診断から治療、経過観察まで集学的診療を行っている。

【方法】 2016年から有症候性子宮筋腫に対しUAEを施行した35例について、症状の改善率、子宮筋腫および子宮体積の縮小率、合併症について検討した。

【結果】 UAE施行後3ヶ月で90%以上の患者で筋腫による症状改善が得られた。UAE施行後3ヶ月、12ヶ月で、子宮筋腫の縮小率は37%、49%、子宮の縮小率は33%、47%であった。2例は筋腫の縮小効果が得られたが、臨床的改善に乏しく、臨床的不成功例であり、そのうち1例は、子宮摘出術を必要とした。また1例で筋腫分娩の合併症を認めたが、他の合併症は認めなかった。

【結語】 当院での子宮筋腫に対するUAEは、低侵襲で良好な治療効果が得られている。

研Ⅱ-2. 2型糖尿病患者に発症した非糖尿病性腎疾患の2例

1) 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学

2) 福岡大学医学部病理学

○井上 和¹⁾、横田 総一郎¹⁾、高橋 宏治¹⁾、氷室 尚子¹⁾
伊藤 建二¹⁾、安野 哲彦¹⁾、三宅 勝久¹⁾、升谷 耕介¹⁾
上杉 憲子²⁾、中島 衡¹⁾

【症例1】 70歳代男性。糖尿病歴は13年で網膜症の指摘はなく、経口血糖降下薬のみで血糖管理は良好であった。2週間前に下腿浮腫を自覚し、急速に体重が増加したため当院に入院した。腎生検を施行し、微小変化型ネフローゼ症候群と診断、副腎皮質ステロイドにより完全寛解となった。

【症例2】 70歳代男性。6年前の健康診断では異常を指摘されていなかった。両下腿浮腫を主訴に近医を受診し、ネフローゼ症候群と糖尿病の診断で当院に入院した。HbA1cは12%であったが、糖尿病歴が短く、網膜症も認めなかったため、腎生検を施行した。病理診断は慢性腎症で、副腎皮質ステロイドにより完全寛解となった。

2型糖尿病患者に非糖尿病性腎疾患が合併することがある。治療により寛解を達成できる可能性があるため、糖尿病性腎症と鑑別する意義は大きい。侵襲的検査である腎生検が必要である。当科の経験をふまえて糖尿病患者に腎生検を施行するポイントについて考察する。

研Ⅱ-3. C型慢性肝炎SVR後24年目に生じた肝細胞癌の1例

1) 福岡大学病院卒後臨床研修センター

2) 福岡大学病院 消化器内科

○吉満 和子¹⁾、高田 和英²⁾、山内 涼²⁾、土屋 直壮²⁾
田中 崇²⁾、横山 圭二²⁾、森原 大輔²⁾、竹山 康章²⁾
釈迦堂 敏²⁾、向坂 彰太郎²⁾、平井 郁仁²⁾

【症例】 80歳代、男性。60歳代でC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)注射を受け、ウイルス持続陰性(SVR)となった。以後近医で半年毎の超音波検査で経過観察されていたが、SVR24年後に肝腫瘍を指摘され、当科紹介。2cm大の単発の肝細胞癌であり、背景肝は新犬山分類F0A0で脂肪浸潤も認めなかった。ラジオ波焼灼術を施行され、以後再発なく経過中である。

【考察】 抗ウイルス治療は肝発癌リスクを低下させるが、IFN治療登場から20年以上経った現在でもわずかながら発癌報告がみられる。発癌後の良好な経過のためにはSVR後の定期的な癌サーベイランスが重要だが、いつまで継続すべきかについては明らかではない。本症例は、発癌時にはすでに高齢であったが、根治治療可能な段階での発見であり、またIFNによるHCV排除により肝予備能が保たれていたため、積極的な癌治療ができた。SVR後の長期間の定期的な癌サーベイランスの重要性を示唆する症例であった。

研Ⅱ-4. 当院における難治性喘息に対する生物学的製剤の検討

1) 福岡大学病院臨床研修医

2) 呼吸器内科

○檀 伊文¹⁾、平野 涼介²⁾、藤田 昌樹²⁾

【背景】 現在の気管支喘息治療でも喘息コントロール不良な患者が3-5%存在する。近年、抗IgE抗体をはじめ生物学的製剤が導入された。当院における生物学的製剤投与例を検討した。

【方法と対象】 生物学的製剤(オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)を投与された喘息症例を後ろ向きに調査した。投与前後の臨床情報、効果について検討を行った。

【結果】 当院で生物学的製剤を投与された症例は延べ10例(オマリズマブ1例、メポリズマブ2例、ベンラリズマブ5例、デュピルマブ1例、オマリズマブ→ベンラリズマブ1例)だった。投与により、経口ステロイド投与量が3.5→0.5mg/日、増悪回数が6.3→1.4回/年と改善していた。副作用は気管支炎1例だった。

【結語】 生物学的製剤導入により難治性喘息改善が得られた。

研Ⅱ-5. 閉塞性血栓性血管炎様の病態に血小板血症が複合的に関与したと思われる足趾潰瘍の1例

福岡大学病院心臓血管内科学研修医

○藤川 紘志朗

【症例】 66歳、男性

【主訴】 右第5趾潰瘍

【現病歴】 201X-1年7月に右第5趾の黒色変化を認め、近医より当院へ紹介となった。血液検査では血小板：220万/ μ lと高値を認めた。NAP score上昇、JAK2遺伝子陽性、骨髓生検は骨髓増殖性疾患の所見で本態性血小板血症(ET)と診断された。足趾潰瘍に関しては、下肢動脈造影検査で右浅大腿動脈や下腿三分枝に狭窄や石灰化の所見は認めなかった。しかし、右後脛骨動脈で先細り状の狭小化、及びcorkscrew状の側副血行路を認めた。血管造影所見上は閉塞性血栓性血管炎(TAO)が疑われたが、診断基準は満たさなかった。

【考察】 本症例はETが背景にあるが、ETに伴う微小血栓で足趾潰瘍を呈する報告が散見される。本症例はTAO様の病態に加えて、ETに伴う微小血栓が複合的に関連している可能性が示唆された。

【結語】 TAO様の病態に加えて、ETに伴う微小血栓が複合的に関連した可能性が示唆される足趾潰瘍の1例を経験した。

研Ⅱ-6. 冠動脈CT検査にて厳格な脂質管理による不安定プラークの退縮効果を経過観察し得た一例

福岡大学心臓・血管内科学

○副島 麻子、志賀 悠平、井手元 良彰、今泉 朝樹
田代 浩平、上田 容子、矢野 祐依子、則松 賢次
中村 歩、三浦 伸一郎

冠動脈CT検査(CCTA)により不安定プラークを有し、且つ、有意狭窄病変を認めた場合には、機能的評価や心臓カテーテル検査による再確認を行うものの、有意狭窄病変を認めない場合においての方針は定められていない。今回、そのようなケースに厳格な脂質管理を行い、CCTAにて経過観察し得た一例を経験した。症例は、急性心筋梗塞(左前下行枝)にて冠動脈ステント留置術を施行された患者であり、以後CCTAを行った。治療部位に異常は認めないものの、右冠動脈に不安定プラークを伴う中等度狭窄の残存を認めた。よって、スタチンを増量し、一年後に再評価を行った。しかし、改善は得られず、PCSK9阻害薬を開始し、更に1年半後の再評価を行った。結果、プラークは安定化し軽度狭窄にまで改善したことを確認した。不安定プラークを有するものの有意狭窄病変を認めない場合にはPCSK9阻害薬による厳格な脂質管理まで検討する必要があるとあり、CCTAによる経過観察が有用であると考えた。

ランチョンセミナー

テーマ

「行動する若手医師に聞く」



JMA-JDN 国際担当役員
千葉市立青葉病院産婦人科医長
林 伸彦

「英国の「AIドクター」と「胎児科」から学ぶ日本医療の温かさ」

行動する若手に聞く 02 February 2020
第12回福岡県医師会総会
ランチョンセミナー

英国のAIドクターと胎児医療



林 伸彦
産婦人科医
JMA-JDN 国際担当役員
千葉市立青葉病院産婦人科医長

JDN : ジュニアドクターズネットワーク



2010年～

日本医師会
Japan Medical Association

JMA Junior Doctors Network (JMA-JDN)

2012年～

JDNとは

世界医師会(World Medical Association)にて、2010年10月にJunior Doctors Network(JDN)の設置が承認されました。
世界中の若手医師が情報や経験を共有し、未来の医療を考へ行動するための国際的プラットフォーム。

JMA-JDN国際担当役員



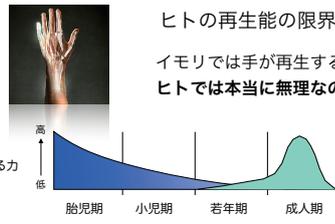
**世界医師会総会
WHO年次総会 等への出席・発言
全国の医師会での講演 など**

私自身の活動について紹介させていただきます。日本では2012年10月に日本医師会国際保健検討委員会のもとに若手医師・医学生分科委員会が設置され、Japan Medical Association Junior Doctors Network (JMA-JDN) が立ち上がりました。JMA-JDNは日本の若手医師の有志によるプラットフォームです。これまでに世界医師会総会への出席など貴重な経験をさせていただきました。

本日は「行動する若手医師に聞く」というテーマをいただきましたので、英国臨床留学で学んだことや、現在国内で行っているチャリティ活動について紹介させていただきます。

自己紹介

2007 東京大学理学部生物化学科卒



ヒトの再生能の限界は？
イモリでは手が再生するのにヒトでは本当に無理なのか？

若い頃の発生能・再生能を取り戻すにはどうしたらいい？

2007年に東大の理学部生物化学科を卒業しました。そのときのテーマは、ヒトの再生能はどこまで医療によって誘導できるのかをテーマにしていました。生き物として複雑な構造を再生することはできるわけです。イモリとか、そういった生き物はできますので、ヒトの場合どうしてそれができないのだろうかという疑問を持って、胎児期にある発生能とか再生能力を、大人になって回復させるためにはどうしたらいいのかということを考えていました。

自己紹介

2007 東京大学理学部生物化学科卒

2011 千葉大学医学部卒



医学部5年生
シンシナティ大学病院 胎児ケアセンター

千葉大学産婦人科へ入局

ヒトの発生とかを勉強しなきゃいけないと思い、医学部に入りました。そこで出会ったのが胎児治療というものでした。医学部5年生のときに、シンシナティの胎児ケアセンターというところに行く機会がありまして、そこでは妊娠中の赤ちゃんに病気が見つかったときに、発生段階で赤ちゃんを一度子宮の外に出して治療をして、戻すという治療をしていました。これはもともと私が東大で興味を持っていたこととすぐリンクをし、胎児期の発生能、再生能を大人になってから回復させるのではなく、胎児期の再生能、発生能をどう医療に生かすかという発想の転換をすればいいと思いました。それで、胎児科を目指して産婦人科に入局することになりました。

自己紹介

2007 東京大学理学部生物化学科卒

2011 千葉大学医学部卒

千葉大学産婦人科へ入局

2016 - 2018 英国NHS King's College Hospital,
Clinical research fellow

2019- 千葉市立青葉病院産婦人科医長

日本で約5年医師をした後に、イギリスのキングス・カレッジ・ホスピタルというところで胎児科のクリニカルフェローを3年間行いました。現在は、千葉市立青葉病院で産婦人科医をしています。

英国の医療システムの概要

そういった背景で、英国の医療について、少し紹介させていただきます。

Kings NHS イギリスの医療システム

1948年～ National Health Service
「必要なときに、万人が医療に公平にアクセスできる」

- ・自己負担0割
(例外：処方箋 10円, 歯科診療150円)
- ・一般財源（税金）で提供される医療
- ・妊婦健診・分娩・産後ケアも無料
- ・GP (General Practitioner ; ホームドクター) が一次診療を供給し、コミュニティ単位で医療が提供される。

Trust (医局のようなもの) の概念図↑

まず初めに、英国の医療システムの概要と、2年前から始まったAIドクターの紹介をさせていただきます。

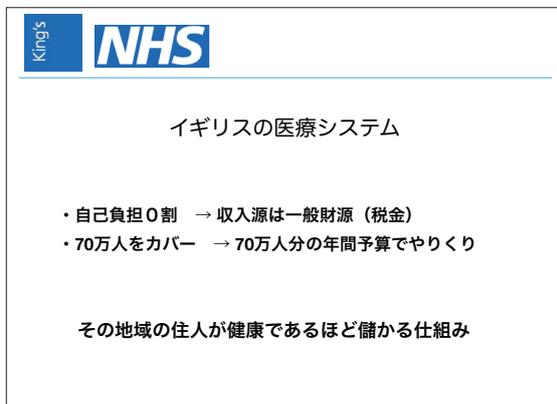
日本には国民皆保険がありますが、イギリスにも国民皆保険があります。自己負担がゼロ割、患者さんが病院に行っても、支払いするのはゼロ円で、病院には会計レセプションすらないような形になっています。一部例外があって、処方箋は10円、歯科診療は150円ほど支払いが生じます。

このゼロ円ですが、費用に関しては、国民が健康保険料としてお支払いしているものではなくて、一般財源、消費税などで賄われています。それから、日本では保険適用にされないような分娩や妊婦健診、そういったところもこの保険で賄われています。

それから、図に幾つか星がありますが、あのような形で、幾つかの病院がトラストというものを形成して医療圏をつくっています。このトラストというのは、日本でいう医局制度のようなもので、一つのチームがあって、でも、それぞれ別の病院として機能しているものになります。

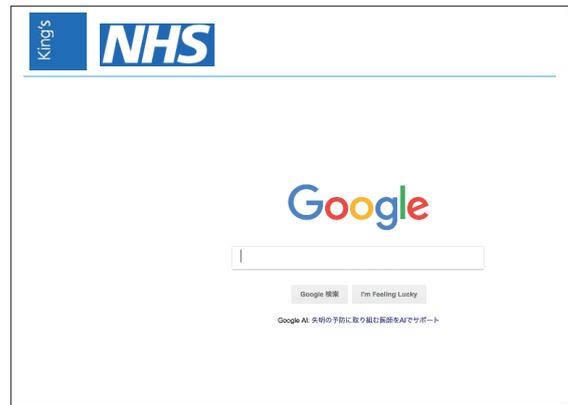


例えば、私が行ったキングス・カレッジは、約70万人をカバーしている病院になります。自己負担ゼロ割、それは税金から賄われるわけですが、お金の割り振りに関しては、あらかじめ年間予算として決まっています。

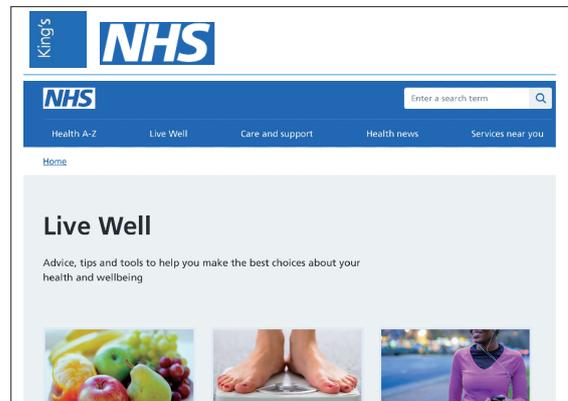


つまり日本の場合は、患者を診療した分だけレセプトとして保険料を請求するわけですが、そうではなくて、あらかじめ70万人を健康にするという使命のもとで、例えば100億円の予算があって、その中で医療をやっていくものになります。なので、レセプト請求とか、そういった仕事もありません。患者さんを診なければ診ないほどもうかる、そういった仕組みになっています。

そのために何が起きているかという、ナショナルヘルスサービスとして、健康であるための啓蒙活動をしたり、ワクチン接種など、そういったものも無料で行っています。



例えば、「NHS cold」とか、風邪を引いたときに検索すると、どういった症状ですか、こういった症状のときはすぐに医療機関にかからずに、まずは寝てくださいとか、こういった症状のときには、とりあえず薬局に行って、例えばバファリンを飲んで、それでもよくならなかつたら病院に来てくださいとか、そういったことが書いてあります。それから、抗生物質、抗菌薬は風邪には効かないので、基本的にはお勧めしませんとか、風邪を予防するために手洗いをきちんとやりましょうとか、その動画が紹介されていたりします。



それから、健康であるためにどうしたらいいか、例えば禁煙外来もオンラインで無料で提供されています。健康であるためにどうしたらいいか、これもNHSのホームページを見ると、例えば、眠れないときはこうしたらいいとか、たばこをやめたいときはこうしたらいいとか、肥満にならないためには食生活をこうしたらいいなどが書いてあります。

イギリスの医療システム



NHS
無料 (税金から負担)
待ち時間 長い
サービス ↘
高度医療 ○

社会保障レベルの医療
「必要ときに、万人が医療に公平にアクセスできる」

無料で受けられるよさではありますが、やはり待ち時間が長い。かなりの患者さんが病院にかかってしまうので、そういった問題があります。それから、病院としては、できるだけミニマムな医療を提供するので、どうしてもサービスの質が落ちていくという課題もあります。ただ、亡くなりそうな方には全力で医療を提供するので、高度な医療に関しては十分受けられます。これをイギリスは社会保障レベルの医療として扱っていて、一方で、例えば、ちょっと突き指をしたけど診てもらいたい。そういったときに、NHSに行くと、3カ月ぐらい待たされてしまうので、私は、そこに対して3,000円払えるから、すぐ診てほしい、そういった方もいるわけで、そういった方はプライベートの自費のクリニックに行くことになります。自費のクリニックに行くための保険制度もあります。こちらはいつでも受診可能ですし、お金を払っているので、サービスはかなりいいです。ただ、例えば、手術が必要だとか、そういう場合には、結局NHSに紹介になるという仕組みになります。これを一步上の、ある意味ラグジュアリーな、ぜいたく医療として位置づけています。

これを見て、日本の医療制度を考えると、このいいところ取りをしているような形で、ある程度お金を取り、受診の数をある程度減らし、かつお金がない方には、例えば生活保護だとか、そういった制度もあり、どんな方でも高度な医療まで受けられる、そういった仕組みだと思っています。

イギリスの場合、待ち時間が長い、そして、もともとNHSの大前提である、必要ときに万人が医療を公平にアクセスできるというポリシーに関して、今揺らいでいるために、このAIドクターというのが提唱されました。

イギリスのAIドクター 2017年～





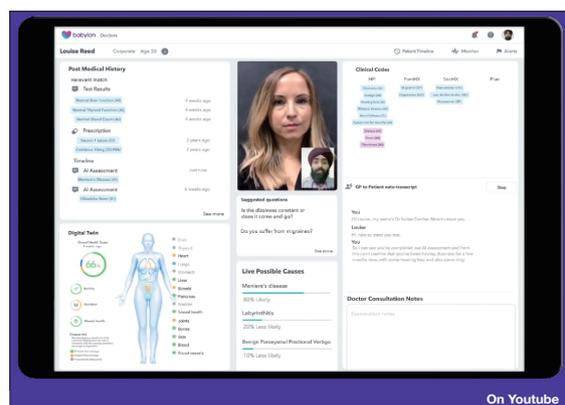

Credit Babylon Health

これは2017年から始まっています。

わかりやすい動画がありましたので、少し紹介させていただきます。

音声もついていますが、ちょっと速いと思いますので、補足しつつ行きます。

(動画上映)



アマゾンのやっているアレクサというサービスですが、アレクサに、ちょっと具合が悪いんだと声をかけると、問診をしてくれます。

こういった形で、痛み性の性状とか場所とか、いつ始まったのかというのを、このAIドクターが聞いてくれます。

ちょっとスキップしますが、右にあるように、診断の確率というものがあるのがどんどん出てきます。この人の場合は、胃食道逆流が80%だ

ろうというところまで出してくれます。

これが概要ですけれども、最終診断までするわけではなくて、幾つかの可能性の高い診断名を挙げてくれます。最終的にはG P、ホームドクターにかかったほうがいいでしょうというアドバイスをくれます。

Babylon Health GPでできること

- GPの予約が24時間可能**
See a doctor quicker. Video appointments are available 24/7 on mobile or tablet and often within two hours of booking.
- オンライン処方箋の発行**
Our NHS healthcare professionals prescribe medicines which you can collect from a local pharmacy of your choice, usually within the hour.
- 受診するクリニックを選ぶ**
If you need to see a doctor in person, we have clinics in London & Birmingham and you can visit the one most convenient for you.
- e-ヘルスチェック**
Healthcheck is a free information and educational tool to help you understand health risk factors, health profile, and lifestyle changes designed to help achieve a healthy lifestyle.
- 症状チェッカー**
Check your symptoms and get health information anytime using the symptom checker.
- 診療録の保存閲覧**
Quickly view medical notes and reply a video of your appointment with records securely stored in your app.

この後に、G Pのオンライン予約をすることができて、大体2時間以内にオンラインセッションを持つことができます。

こういった形で、A Iのアセスメントを共有しながら、それをある種問診としてドクターは捉えていって、その問診票を見ながら、オンラインで患者さんとお話をして、実際に診察が必要な場合は、クリニックに来るよという予約をとります。診察が要らなような場合には、オンラインで処方箋を1時間以内に発行できますので、それを持って近くのドラッグストアみたいところで薬をもらうような仕組みになっています。

NHSでのAIドクターの導入

Babylon GP at Hand could save over **2 million A&E visits** in England every 6 months

*Calculation of Babylon GP at Hand published May 2019 for 16 NHS England. Not compared Babylon GP at Hand patients with a control group.

これをする事により、半年で約200万人の、いわゆる軽症、受診が不必要な救急患者を減らせるのではということで、イギリス全土でかなり広告がなされました。



これは駅のホームです。大きく、とりあえずG Pにかかりたいときは、24時間このアプリを使って、まずアセスメントを受けてくれという広告がありました。

28%の利用者が不満足

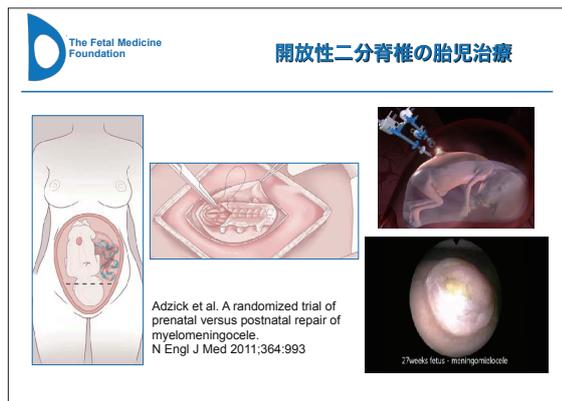
GP受診患者の増加、コストアップ

トリアージレベルの限界；医師には勝らない

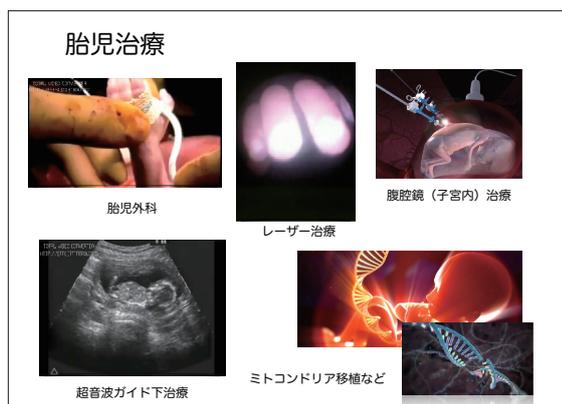
実際2年たって、評判はわりと悪くて、28%の利用者が不満足だったと。アクセスがよくなったので、結果的にG Pを受診する患者が増え、コストアップにつながった。かつオンラインの仕組みをつくるのにも何十億とかかかっていますので、結局お金がかかったという結果になっています。それから、クオリティーに関して、結局トリアージレベルが医者には勝てないということで、だったらやらずに、普通に今までどおりやったほうがいいんじゃないかという意見もでているようです。これがイギリスのA Iドクターの紹介です。

英国の胎児医療

それから、胎児医療について、少し紹介させていただきます。



胎児医療は、お腹の中の赤ちゃんを治療するものですが、赤ちゃんを一度取り出して手術するようなもの、例えば、二分脊椎であったり、仙骨部奇形腫であったり、心外膜奇形腫であったり、主に腫瘍とか、心臓病とか、そういったもので治療して、よりいい状態で生まれてくるようにするものです。

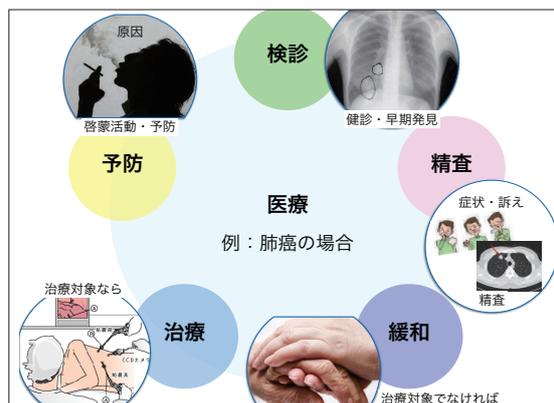


レーザー治療は、一絨毛膜性双胎の胎盤表面の吻合血管を焼灼したりとか、赤ちゃんに絡まった羊膜を切ったりします。

超音波ガイド下の治療では、重症大動脈弁閉鎖などの先天性の心疾患があるときにカテーテル治療で、大動脈弁に穴をあけて、左心室を成

長させて、将来2心房2心室を生かした手術をするというものです。それから、ミトコンドリア移植なども行われています。

術式は徐々に変化していて、例えば開放性二分脊椎の場合、従来は、お腹を大きくあけて手術をしていたのですが、ここ5年ぐらいのトレンドとしては、腹腔鏡下手術のように、子宮内に二酸化炭素入れて、患部を手術するということが行われています。



胎児治療というのはすばらしいものですが、医療というのは、やはり治療だけではなくて、予防だったり、検診だったり、そういったものが一つの流れとしてあると思っています。



胎児に関しても、例えば、葉酸を飲むことで二分脊椎が予防できたりだとか、赤ちゃんを治療できるかどうかを見るためには、マススクリーニングを行わなければいけなかったりするわけです。日本では、スクリーニングというところに倫理的な課題があって、赤ちゃんの病気を生まれる前に見つけにくい現状にあります。



イギリスには胎児科というものがあり、例えば、私のいたThe Fetal Medicine Foundationというチームでは、1年間10万人ぐらいの赤ちゃんを診察していました。胎児治療に関しては、毎週5から10件程度行っていました。

病院の外で医師として行動すること



救える命があるということが忘れ去られて議論されてよいものなのか？ という疑問



最後に少しだけ紹介しますが、私自身NPOを一つと、一般社団法人を一つ運営しています。先ほども申し上げたように、出生前診断に関して、少し偏りのある議論が日本ではされていると思っていますので、ほんとうにこれでいいのだろうかという意見を発信しています。



出生前検査に関して、検査の良し悪しが議論されることがあります。しかし私たちは、課題の本質は、「病気」があったら子育てしにくい社会基盤、社会背景にあると考えています。



NPO法人 親子の未来を支える会
-1才の命に向き合うお手伝い

家族会立ち上げサポート

コーエン症候群



コーエン症候群



2018年度パルシステム千葉コミュニティ活動助成基金
pal-system
パルシステム千葉

NPO法人 親子の未来を支える会
-1才の命に向き合うお手伝い

胎児ホットライン

「赤ちゃんに病気や障がいがあった時」に
安心してかけこめるワンストップ型の相談窓口

電話・Line相談窓口 ウェブサイト

ブックレット -1歳の命に向き合うお手伝い
胎児ホットライン

医療者勉強会 研究

ピアサポート講習会

NPO法人 親子の未来を支える会
-1才の命に向き合うお手伝い

家族支援

Holt-Oram Syndrome 22q11.2 deletion syndrome

ホルト・オラム症候群 仲間募集




NPO法人 親子の未来を支える会

オンラインで仲間とつながるアプリ

クライアント サポーター

出生前検査を受けた方、受けるか迷っている方、予期せぬ結果が告げられた方(産むかどうか悩んでいる方も)、病児本人やそのご家族、病気や障がいと共に暮らす生活などについて知りたいと思う方なら誰でも相談できます。

病気や障がいを持つご本人、そのご両親やご兄弟の方、病気や障がいを理由に人工妊娠中絶をされた方、医療関係者で構成されています。サポーター自身も相談可能です。

それに対して、例えば、医療的ケア児のサポートをしたり、家族会がまだないような希少疾患に対して家族会をつくったり、あるいは赤ちゃんに病気や障がいがあったときに、ワンストップでその後の支援を聞けるようなところをつくったりしています。

NPO法人 親子の未来を支える会
-1才の命に向き合うお手伝い

お金の不安を見える化する



産む産まないを決める前に、お金の不安を解決できないか…
例) ダウン症の子を育てるのって本当にお金かかるの? *

* 出生を強要するのではなく、産みたいけど自信を持ってない家族をサポート

NPO法人 親子の未来を支える会
-1才の命に向き合うお手伝い

妊娠合併症の予防 予防

「今日のひとこと」監修

妊娠2週-妊娠41週まで毎日メッセージ配信 2017年9月~

赤ちゃんの発育のこと
お産への準備にむけたこと
妊娠合併症に早く気づけるための情報

mamari

アプリ登録者数：100万人 (2018年2月時点)
ひとこと利用閲覧回数：125万/月 (2018年1月)
ひとこと利用人数：3.2万人/日 (2018年1月)

その中では、同じような病気のお子さん育てているような方とつながれるオンラインのマッチングアプリがあったり、お金の不安、専業主婦にならなければいけないときに、家計が回るのかを相談したり、お子さんの手術の費用はどれだけかかるのか、その家が、その子をほんとうに育てていけるのかということの相談に乗ったりもします。



パパになる方へ
おじいちゃんおばあちゃんになる方へ
きょうだいがいる方へ
次の妊娠に向けて
出生前検査を受けようか悩んでいる方へ

出生前検査とか、胎児疾患に関して、祖父母が反対することもよくありますので、おじいちゃん、おばあちゃんになる方が、そのカップルの抱える課題を理解するのに役立つ本をつくったりとか、きょうだいがいらっしゃる方であれば、中絶をする場合とか、死産になるときに、上のお子さんにそのことをどういうふうに伝えたらいいのかということをお手伝いするような本をつくったりしています。

また、mamar i という妊娠中によく使われるアプリを通じて毎日3万人の妊婦さんに対して、妊娠中、安心・安全に過ごせるようにということで、一言メッセージというのを送っています。

さいごに

若手医師が社会課題に向き合い視野を広まる機会を頂き、大変感謝しております。

医師が社会で活躍するために、医師のバーンアウトの予防などにも取り組んで行きたいと思っています。

ご清聴ありがとうございました

ご清聴ありがとうございました。



JCHO九州病院小児科
米田 哲

「きれいなトイレが被災地を救う」

JCHO九州病院の小児科の米田と申します。

きれいなトイレが被災者を救う

JCHO九州病院小児科 米田 哲

先ほどの林先生のすばらしい講演の後で、私の発表は、もうちょっと地味で、汚い発表なのですが、ランチオンでトイレの話をするのは大丈夫かと確認したんですけども、医療者たる者、どんな状況でも食事をとれるようにならねばならないから気にしなくて良い、と伺いましたので始めさせていただきます。

福岡県、特に福岡市は2005年に地震があったり、筑後川流域は洪水が多発する地域です。1月17日に政府のほうから、危険な活断層ということで、全国で十何カ所かの発表があったのですが、福岡県には二つ、一つは警固断層です。志賀島から始まって福岡、大野城、太宰府と走る警固断層が非常に危険だと。あとは、あまり認識されてないのですが、福智山断層というのが北九州市を貫いておりまして、若松、八幡、直方、田川という形で、それは非常に危険が高い活断層と言われています。特に、北九州市は災害が少ないといって、みなさんのんきにされているんですけど、実は、結構危ないところなんです。



神戸新聞社HPより



神戸新聞社HPより

私は兵庫県出身なのですが、この写真は1995年に発生した阪神淡路大震災の時のものです。ある日突然地震が起き、このような世界になってしまいます。福岡市は、都市型の直下型地震がいつ起きてもおかしくないと言われています。



これは、東日本大震災の時の岩手県の写真です。実際にこのような景色が広がっていました。火災が起きれば、全部焼け野原になってしまいますし、燃え残った場所があっても、とても住

める場所ではなくなってしまう。



もちろん消防は、発災直後から救出活動を開始するのですが、阪神淡路大震災の時に、消防が救出できた傷病者は全体の1割のみだと言われています。

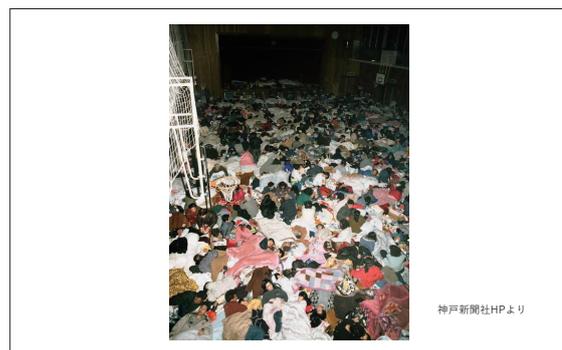


9割は、このように住民同士で助け合い、何とか病院に搬送したと言われています。



何とか生き延びた被災者は避難所に集まります。この写真は岩手県の避難所なのですが、ここでどのようなことが起きるか。想像してみてください。これまで考えられてきた災害対策は、どうやって住民たちが避難するか、どのように救助するか、がメインで、みんなが避難できたらそこで終わり、のような面がありました。避難した方が避難所でどのような問題に直面するか、というのは、阪神淡路大震災でも大きな問題になったのですが、あまり改善されないまま、東日本大震災でも改めて多くの問題が浮き彫り

になりました。ようやく最近改善にむけて取り組みが始まったところです。



これは95年の阪神淡路大震災のときの写真です。見てのとおり雑魚寝です。一晩ならいいのですが、ここで1カ月、2カ月暮らせるかという、いろいろ問題が出てきます。

発災当日の被災者の行動

- 多くの被災者は、自力で避難所に移動、もしくは自宅に待機
- 多くの傷病者は、被災者によって救出・搬送される
- 被災者同士が集まって、自然発生的に避難所ができる

発災当日は、多くの被災者というのは、自力で避難所に移動したり、自宅で待機したりするのですが、被災者同士が集まり、自主発生的にいろいろなところに避難所はできるのですが、その避難所がちゃんと過ごせる場所かどうかというのは、また別問題になっています。

被災地ではどのような傷病者が多いのか？

<p><洪水被害></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1973年フィリピンでの洪水被害で最も問題になったのは“ウイルス性上気道炎”だった <small>Ussher JH, J Res Naval Med. 1973</small> • 洪水の被災者で救急医療が必要な人は0.2~2%である <small>Seaman J. Contrib Epidemiol Biostat. 1984</small> 	<p><地震></p> <ul style="list-style-type: none"> • 地震の傷病者で最も多いのは皮膚表面の外傷で、次に整復などが不要な骨折であり、入院を要したものは3.3%だった <small>Seaman J. Contrib Epidemiol Biostat. 1984</small> • 地震の傷病者の死因は様々で、外傷以外の内科的疾患で死亡する傷病者も非常に多い <small>Noji EK. Prehospital and Disaster Med. 2000</small>
--	--

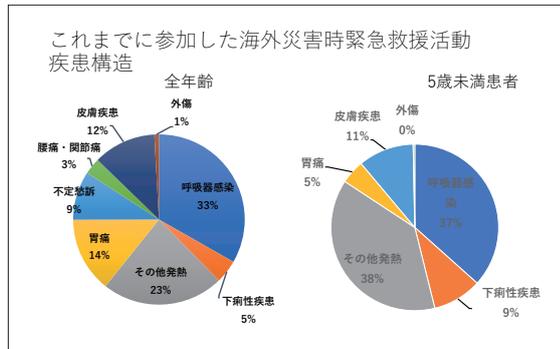
重症の外傷患者はそれほど多いわけではない

医者として、被災地にどのような傷病者が多いのかというのが、どうしても気になります。イメージとしては、多発外傷ですとか、クラッシュ症候群とか、そのような患者が多いようなイメージが強いのと思いますが、例えば、フィリピンの洪水の被災地で一番問題になったのは

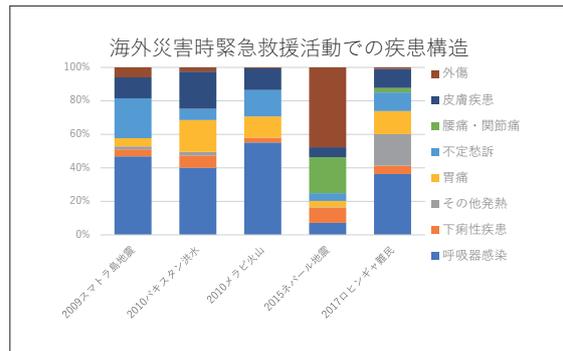
ウイルス性上気道炎、つまり風邪だったという報告があります。洪水の被災地で救急医療が必要だった被災者は0.2%だったという報告もあります。

では、地震ではどうかというと、過去の報告でも、地震の時の傷病者で一番多いのは“皮膚表面の外傷”の患者、つまり擦り傷や切り傷といった軽微な外傷で、入院が必要だった外傷患者は全外傷患者の3.3%だった。実は傷病者の死因は様々で外傷以外の内科的疾患で死亡する方も非常に多いと言われています。これは、実はかなり前から、80年代から報告されています。

なので、災害対策の上での医療というのは、重症の外傷患者だけではなく、むしろ重症外傷患者以外を考えなければいけないというのを覚えていただきたいと思います。



これは自分が今まで参加した救援活動、海外の救援活動5回分をまとめたものです。全年齢を合わせても、5歳未満の子どもをみても一番多いのが呼吸器感染、つまり風邪です。それから、その他の発熱疾患、下痢、腹痛と続きます。グラフをご覧になられたらお分かりになるかと思いますが、多くの一次診療所、一般病院で患者さんの診療に当たる時もこのような感じになるかと思えます。普段の診療とあまり変わらないことが被災地の救護所でも起きています。ですので、被災地では何か特別なスキルが必要なのではなくて、普段診ている病気や外傷を普段通りに診療する、ということになります。



これは、自分が参加した救援活動5回の、それぞれの活動ごとの疾患構造のグラフになります。災害の種類によって疾患は変わるのではないかと、というご意見もあるかと思えます。このグラフの一番左は地震、次は洪水、そして火山の噴火、地震、最後は民族迫害による難民キャンプになります。多くの被災地で、青色が示す呼吸器感染症、つまり風邪や肺炎などが最も多くなっています。4番目のネパールの地震の際は外傷患者が多かったのですが、これは軽微な外傷患者の受診が多かったことと、外傷部位に感染を起こしてしまった患者が多く、繰り返し受診してもらう必要があったためです。ほとんどの場合は、いわゆる風邪の患者が多いということがお分かりかと思えます。

被災地での問題

- 被災地の現場で問題になっているのは、重症外傷よりも、軽症外傷や内科疾患
- 災害発生時ではなく、その後で発症（悪化する）疾患をいかに予防するか

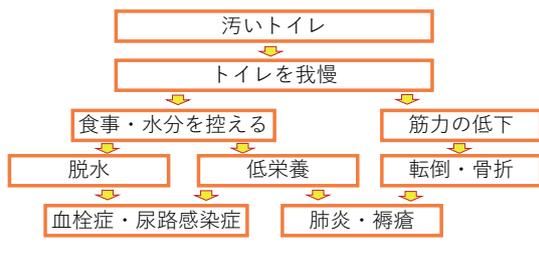
被災地の現場で問題になるのは、重症外傷ではなく、軽傷の外傷、もしくは内科疾患とご理解いただきたいと思います。

災害発生時ではなく、その後で発症したり、その後で悪化する内科疾患をいかに予防するかというのが、一番大事だと考えています。

避難所で、何が起きるのか・・・？

・例) 被災地のトイレ問題

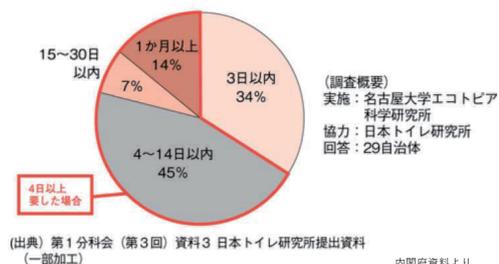
トイレが汚いと、何が起きるのか・・・？



例えば、避難所で何が起きるのか。私は昭和生まれなので、大体公衆トイレというのは汚いものと思っているのですが、最近はきれいなところが増えてきました。断水して、停電すると、トイレはほんとうに悲惨なことになります。流れないので、もちろん排せつ物は流れていきません。たまる一方です。無理にバケツの水とかで流すと、そのうちあふれてきます。仮設トイレというのは、設置に時間がかかります。水が使えないトイレはすぐ詰まったり、汚れたりしますし、汚れたらどうやって洗うのかとなったときに、洗いようがないのです。どんどんたまる一方で、汚れる一方。外にトイレがある場合は寒いし、雨で濡れたりします。忘れてはいけないのは真っ暗ということです。停電なので、真っ暗です。周りの街灯も全くないので、ほんとうの真っ暗です。そこでヘッドランプをつけてトイレに行くのですが、そこでぬるっと何かを踏んでも、うっという感じ、もう調べたくない感じです。ランチョンセミナーということで、写真は出ませんが、昭和の公衆トイレをさらに悪くしたような状態になります。

よく、仮設トイレをごらんになると思うのですが、これも真っ暗で、外で寒いです。

図2 仮設トイレが被災自治体の避難所に行き渡るまでの日数



仮設トイレが届くまでは2週間ぐらいかかるといのは、政府の調査でもわかっていますので、トイレ問題はとても大変なことです。

深刻なトイレ問題

- ・断水した際には水洗トイレは汚物で溢れかえる
- ・仮設トイレの設置には時間がかかる
- ・水が使えないとすぐに汚れる、詰まる
- ・寒い、雨や雪で濡れる・・・
- ・夜間は真っ暗

トイレが汚いと何が起きるのか。無理して我慢して使えばいいじゃないかと思われるかもしれませんが、トイレが汚いと、皆さんトイレを我慢されるのです。それはそうですよね。汚いトイレに行きたくない。トイレを我慢するために、皆さん食事や水分を控えるようになります。高齢者を診ておられる先生方はよくお分かりだと思いますが、水分や食事を控えると脱水、低栄養になっていきます。動かなくなるので筋力がどんどん落ちてきます。そうすると、転倒し、骨折しやすくなり、ますます動けなくなります。寝たきりの状態となり、血栓症、尿路感染症、肺炎、褥瘡のリスクが高まります。ADLがどんどん下がっていくのです。せっかく助かった命なのに、避難所のトイレが汚いだけでこのような事例が、日本国内で多数起きてしまっています。

被災ツリー：NHKスペシャル「パラレル東京」より



昨年の12月に、1週間ぶち抜きで、NHKスペシャルで「パラレル東京」という番組で災害対策のことをずっと特集していました。この図はその番組のホームページからとってきました。ここに“被災ツリー”と書いてありますが、水不足になるとその後どのような事態が起きるのか予測したものです。細くて見にくいと思いますが、脱水、トイレが使えない、洗濯できない、歯を磨けない、など、いろいろ書いてあります。拡大して大きくした図がこちらです。腎不全、脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓、といろいろ書いてあり、予測される最終的な転機は、どれも死亡、死亡、死亡、死亡と書いてあり、非常に厳しい転機が待ち受けております。水が使えなくてトイレが使えないというだけで、お亡くなりになる方がこれだけ多くでてしまうのが実情です。

使いたくなるトイレにしよう

- きれいな簡易トイレの導入
- (必ず屋内)
- トイレの環境整備
- バリアフリー化



ということで、私が熊本地震の被災地に行った時は、我々の団体が何をしたかというと、トイレをきれいにしました。こういうきれいな簡易トイレを持って行き、まずトイレをきれいにする。このトイレはラップ式トイレと言い、この中に用を足した後、ビニール袋にまとめて捨てる形になります。水は全く使いません。水が使えない時でも、これで用を足せば、トイレはきれいに維持ができます。これで多くの方が気持ち良くトイレを使ってくださいようになりま

す。トイレをきれいにしてもすぐに被災者の方々のADLが良くなるわけではありませんが、ADLが下がることは防げたといわれは実感しております。

被災地なので、これを研究としてデータを出すのはなかなか難しいのですが、実際に見ていると、よかった、よかったというように感じることができます。

雑魚寝の弊害

- 寒い、冷たい
- 埃
- “起き上がる”ことが大変
- プライバシー



雑魚寝の弊害もあり、床に寝ると、すごく冷たい、寒いとなります。ふだんは気づかないのですが、すごくほこりっぽいです。そうすると、肺炎をお持ちの方や呼吸器疾患、COPDの方は非常に悪くなります。

ベッドの導入



タチノ付家具
★☆☆☆☆ 7箇所の評価
Amazon.com | タチノ付家具
価格: ¥8,659 送料別 詳細
5つ星レビュー 149件、お礼 詳細
Amazonのワンクリックで販売品を2,000件以上のレビュー
人の特許をこの商品に利用した場合は6,609円 ¥6,609円
に
• 設置簡単、避難所でも使える自立式ベッド
• 床と直接触れる可動式調整可能な自立式
• 暖かいフォーム敷き、大判のマットレスで快適
寝心地を実現しています。圧縮梱包済み4kg
• 収納: 折りたたみコンパクト収納、梱包サイズ86x4
8x25cm、重量: 3kg、ボックスサイズ17.5
x 1 x 3.0cm
• 組立の簡便なクワッドベースを装備

ベッドの導入は賛成ではない！！
被災者とその関係者を守るために必要！！

某通販サイトより

そのため、こういったベッドをどんどん導入しました。一番大きいのは、高齢者の方が起きやすくなるということで、地べたに布団を直敷きだと、なかなか起き上がれないのですが、ベッドを使うことで、皆さん起き上がってトイレに行ってくれることができました。こういった環境を改善することを一番に活動しておりました。

こういうベッドをぜひ使いたくとおっしゃる方がいるのですが、被災者の予後もよくしますし、サポートする関係者の労力もかなり軽減するので、これはぜひたく品ではなく、必須の物だと、我々は考えております。

生活するということ

- 食事・嚥下：歯科医師、衛生士、栄養士、言語聴覚士
- 身体機能維持：運動、体操、鍼灸師、マッサージ、PT/OT
- 社会・福祉：町内会・職場での集まり、ケアマネ、MSW
- 日常生活を再建するには、**全ての職種の参加が必要**

被災地で被災者が生活されるという時に、ご飯を食べる時には歯科医師だったり衛生士、栄養士、言語聴覚士という方々の力が必要になります。身体機能を維持するには運動や体操というの也需要です。鍼灸師の方々、マッサージをされる方々、PT/OTの方々も必要です。社会や地域での福祉を考えると、町内会や職場での集まりというの也需要です。ケアマネージャーやソーシャルワーカーの方々のも非常に重要になります。

何が言いたいかといいますと、そこに生活がありますので、日常生活を再建するためには、このような職業の方、全ての職種が必要になります。災害のことを話しますと、例えば、私は皮膚科医だからちょっととか、内科だからちょっとと言われる方が多いのですが、別に被災地だから内科医の方は必要ないわけは全くなくて、そこに人が暮らしている限り内科疾患は起きます。耳鼻科疾患も皮膚科疾患も眼科疾患も全部起きてきますので、全ての職種の方が、こういった活動に参加していただくのが、現場にいると非常に助かります。ありがたいと思っています。

被災者の保護から生活の再建へ

- まずは衣・食・住の確保
- 同時に被災者を“自立した人間”として扱い“**尊厳を尊重**”する
- 地域、職場、学校など、何らかの**集団のなかで居場所**を作る
- 医療の役割は・・・

被災地では、まずは被災者の保護ということが必要です。そのためには衣食住が必要になります。同時に被災者を自立した人間として尊厳を尊重する。具体的に言いますと、おまえたち、いまからご飯配るから並びなさい、ではなくて、

被災者の方がやりたい時にやりたいことをできる環境を整えていくというのが大事です。このようなことが終われば、次は、それぞれの被災者に集団の中で居場所を作る。地域だったり、職場だったり、学校だったり、避難所の中だったり、そこで人と人との関係性やコミュニケーションを取り戻したり、新たに作っていき、“自分がやるべきこと”を各自が持てるようにする。集団の中で責任のある仕事を持つ、任せられるということが、人間には必要だと思っています。

医療というのはその後です。もちろん各フェーズで、体調を崩される方はいますので、そのサポートはしますが、急性期、亜急性期、末性期、どのフェーズでも、医療がトップに来ることはないかと思ひます。まずは、被災者を保護して、安心して生活できる環境をつくるというのが、被災地では一番大事だろうと、私は思ひます。

偉大な先人

生きるためには、まずは水と食料、住むところと着るもの、そして仕事が必要である。

医療はそのあとで良い。



先日亡くなられました、偉大な先人の中村先生、この方もおっしゃっています。生きるためには、まず水と食料、住むところと着る物、それから、仕事が必要であると。医療はその後でいい。まさに被災地でも全く同じことが起きております。

私も、国際貢献のため活動することがありますが、全く同じことが、日本の被災地でも、海外の被災地でも起きています。

まとめ

- 命を守る = **生活**を守る
- **被災前より健康状態を悪化させない**
- 小さな、できることから始める
- 生活再建 = **全ての職種の力**が必要
- **被災者に我慢をさせない**支援を

まとめになりますが、命を守るということは

生活を守るとご理解していただきたいと思います。被災前よりも健康状態を悪化させない。そのために何ができるのかというのを、それぞれの方が自分のできる範囲で考えていただきたいと思います。

生活を守り、再建するためには、全ての職種の方々の力を合わせる必要があります。被災者が生活をするうえで我慢をする必要がない、そのような環境を目指した支援になるように、皆様にもご協力いただきたいと思います。

以上になります。ありがとうございました。

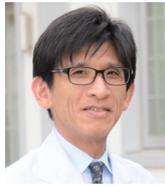
シンポジウム

テーマ「地域医療に役立つ最新の医療」

【専門医共通講習－⑤地域医療（任意）】 1単位

【日本内科学会認定総合内科専門医更新】 2単位

「肥満症診療の最近のトレンド」



九州大学大学院医学研究院
病態制御内科学（第三内科）
教授
小川 佳宏

第12回福岡県医学会総会
2020年2月2日(日) @福岡県医師会館



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY

肥満症診療の最近のトレンド



小川佳宏
九州大学大学院医学研究院
病態制御内科学分野(第三内科)

先生方、こんにちは。九州大学第三内科の小川でございます。本日は、このシンポジウムにて発表の機会をいただきましたこと、学会長の金澤先生、それから関連の先生方に厚く御礼を申し上げます。また、さまざまな領域をカバーする、この医学会総会にてシンポジウムのトップバッターとして発表させていただきますことを大変光栄に存じます。

私のほうからは、肥満症診療の最近のトレンドということで、地域医療に役立つ最新の医療といった観点でお話をさせていただきたいと考えております。



**日本糖尿病学会
COI 開示**

発表者名: ◎小川佳宏

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

講演料: 小野薬品工業、田辺三菱製薬、アステラス製薬
治験・委託研究・共同研究費: 田辺三菱製薬、キリン、コスミックコーポレーション、大正製薬、アストラゼネカ
奨学金助金: ミヤリザン製薬、キッセイ薬品、興和製薬、ロシュDCジャパン、日本ペーリンガーインゲルハイム、三和化学研究所、ノボルディスクファーマ、大日本住友製薬、ファイザー、サノフィ、武田薬品工業、アステラス製薬、小野薬品工業

Japan Diabetes Society

これは私のCOIでございます。



肥満
脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態

病草紙: 肥満の女(重要文化財)
平安時代末期から鎌倉時代初期

goo 大相撲(日本相撲協会公式サイト)
(http://sumo.goo.ne.jp/kiroku_daicho/mei_ozeki/konishiki.html)

今日は肥満の話をしてします。先生方の世代は、この小錦関の現役時代をよくご存じかと思えます。小錦関、ぱっと見、肥満と思われるかもしれませんが、肥満というのは脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態というのが医学的な定義であり、小錦関のように筋肉隆々の場合、ほんとうに肥満かどうか評価するためには、きちっと精査することが大事です。

スライドの右側にお示ししているのは「病草紙」です。これは病気の図鑑ですが、平安時代から鎌倉時代の間にも編集されたものです。この時代に、病気の図鑑に「肥満の女」という記載があり、肥満が病的なものであるということが認識されています。

肥満の定義・判定と肥満症の診断基準

肥満の定義	肥満度分類
脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、体格指数(BMI=体重(kg)/身長(m) ²)≥25のもの	BMI(kg/m ²)
身長あたりのBMIをもとに右表のこく判定する	判定
肥満症の定義	WHO基準
肥満症とは肥満に起因しない関連する健康障害を合併するか、その合併が先認められる場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う	18.5 低体重 Underweight
肥満の診断	18.5<BMI<25 普通体重 Normal range
肥満と判定されたもの(BMI≥25)のうち、以下のいずれかの条件を満たすもの	25≤BMI<30 肥満(1度) Pre-obese
1) 肥満に起因しない関連し、減量を要する(減量により改善する、または避	30≤BMI<35 肥満(2度) Obese class I
薬が防止される)健康障害を有するもの	35≤BMI<40 肥満(3度) Obese class II
2) 健康障害を伴わずに、朝リステット	40≤ BMI 肥満(4度) Obese class III
ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を認められ、腹部CT検査によって判定診断された内臓脂肪型肥満	

※ただし、肥満(BMI≥25)は、医学的に減量を要する状態とは異なる。
なお、標準体重(理想体重)はもっとも疾病の少ないBMI22を基準として、標準体重(kg)=身長(m)²×22で計算された値とする。
※BMI≥35を高体重と定義する。

内臓脂肪型肥満

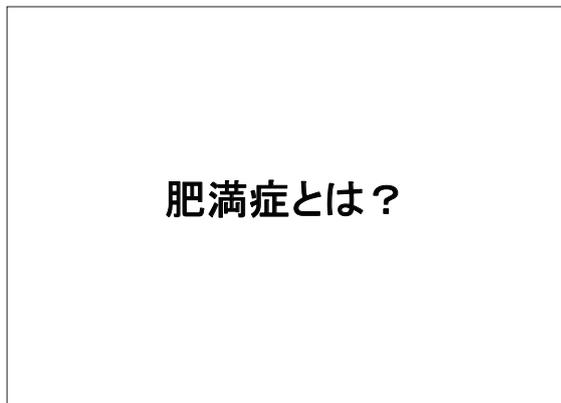
肥満症診療ガイドライン2016

日本肥満学会では、肥満に関する診療ガイドラインを策定しており現在ガイドラインを改定中です。

肥満の定義は、体格指数です。先生方ご承知のように、BMIは体重と身長から計算することができ、脂肪組織に脂肪が過剰蓄積した状態で、かつBMIが25以上を肥満と定義します。そして、肥満症、これは肥満に起因ないし関連する健康障害が合併することが予想され、医学的に減量を必要とするようなものを疾患単位と

して扱うことです。

したがって、肥満症の診断では、肥満にプラスアルファ何らかの健康障害があるかどうかをしっかりと見きわめること、それからハイリスクの肥満、これは内臓脂肪型肥満になるわけですが、そういったものをきちんと確認することが大事になります。



肥満症とは？

肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害

1. 肥満症の診断基準に必須な健康障害

- 1) 脂質代謝異常(2型糖尿病、動脈硬化異常など)
- 2) 糖尿病
- 3) 高血圧
- 4) 高尿酸血症・痛風
- 5) 冠動脈疾患・心筋梗塞・狭心症
- 6) 脳梗塞・脳出血症→一過性脳虚血発作(TIA)
- 7) 多アルコール性脂肪性肝疾患(NASH)
- 8) 肝臓異常・不妊
- 9) 卵巣性閉経・無排卵性疾患(OSAS)、肥満性呼吸障害
- 10) 運動器疾患: 変形性関節症(膝・股関節)、変形性骨性症、手指の変形性関節症
- 11) 肥満関連症候群

11個の健康障害

2. 診断基準には含まれないが、肥満に関連する健康障害

- 1) 悪性疾患: 大腸がん、食道がん(腺がん)、子宮体がん、膵臓がん、腎臓がん、乳がん、肝臓がん。
- 2) 良性疾患: 胆石症、動脈硬化症、肺高血圧症、気管支喘息、皮膚疾患、男性不妊、閉経後逆流症、精神疾患

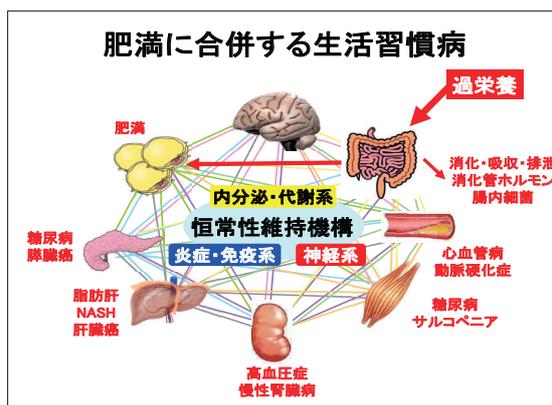
肥満は万病のもと！

3. 高度肥満症の注意すべき健康障害

- 1) 心不全
- 2) 呼吸不全
- 3) 睡眠呼吸
- 4) 卵巣性閉経・無排卵性疾患(OSAS)
- 5) 肥満性呼吸障害
- 6) 運動器疾患

肥満症診療ガイドライン2018

肥満症と診断するためには、BMIが25以上であるとともに、ここに示した11個の健康障害が存在することが必要な条件になります。これはエビデンスレベルが比較的高く、肥満との関係性がかなり強く証明されているものに関して、糖尿病のような耐糖能障害、あるいは脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、心血管イベント、脳血管疾患、あるいは非アルコール性脂肪性肝疾患、さまざまな産婦人科、泌尿器科領域のものも含まれるわけです。また、複合的な要素があり肥満だけとの関係とはなかなか言いにくいものですが、悪性腫瘍の多くは肥満に極めて高く合併し、肥満は万病のもとと言えます。



どうして肥満のときに、このようにさまざまな生活習慣病を合併するのかということをお示しします。過食、過栄養、運動不足などにより消化器からさまざまな栄養素が過剰に取り込まれると、体の恒常性維持機構によって食べていたものをなるべく飢餓に備えて脂肪組織に蓄えようという仕組みが働きます。ところが、この脂肪組織に蓄えられないほどたくさん食べ過ぎたり、運動せずに消費できなくなると、脂肪組織だけでは十分にこの食べ過ぎた栄養を貯蔵することができなくなります。結果として、体中のさまざまな臓器の力を借りて脂肪が運ばれるわけですが、行き先であるそれぞれの臓器で、さまざまな肥満に関連する疾患を発症します。

したがって、肥満そのものは非常に地味な疾患、病態かもしれませんが、それがリスクになって、今日ご参加の先生方のご専門の、さまざまな臓器にさまざまな病態、疾患を発症することになるわけです。

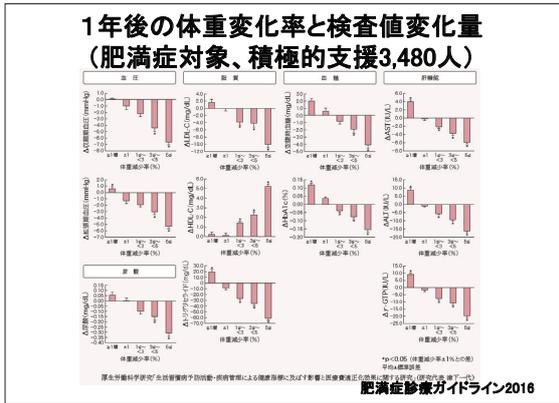
神戸宣言2018 第39回日本肥満学会

日本医学会連合「領域横断的肥満症ワーキンググループ」23学会

日本肥満学会	日本小児科学会
日本内科学会	日本産科婦人科学会
日本糖尿病学会	日本病態栄養学会
日本動脈硬化学会	日本体力医学会
日本高血圧学会	日本癌学会
日本循環器学会	日本老年医学会
日本呼吸器学会	日本脳卒中学会
日本肝臓学会	日本肥満症治療学会
日本腎臓学会	日本臨床栄養学会
日本外科学会	日本痛風・核酸代謝学会
日本整形外科学会	日本総合病院精神医学会

そういうことを受けて、2018年の日本肥満学会では、日本医学会連合に含まれる23の学会が一堂に会して、領域横断的に肥満症というものを捉えようという目的で、肥満学会から肥満症という概念が情報発信されました。現在、この

概念が日本のさまざまな学会に波及しているという事です。



では肥満はどれくらい痩せたらいいのか。これは、あいち健康の森の津下一代先生がまとめられたものですが、いわゆる特定健診、特定保健指導で、積極的支援によって3,000人余りの方々に対して減量していただいて、そのときにあった血圧、あるいは脂質や血糖の異常などがどれくらい改善するのかを解析されたものです。これはまだ比較的プレリミナリーなもので、あくまでも健診の段階で見ただけですが、大体体重は3%くらい痩せれば、さまざまな代謝障害は一定の割合で改善するのではないかということが言われております。

日本肥満学会の取り組み

1. 日本における肥満症のエビデンス構築
2. 日本における肥満症のビッグデータ解析

しかし、肥満に関する日本人の独特のエビデンスがまだ十分にございませんで、現在、肥満症のエビデンス構築、それから、ビッグデータ解析を日本肥満学会主導で行っています。

日本における肥満症のエビデンス構築

肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に資する減量数値目標を見出すための介入研究 (研究代表者: 千葉大学大学院医学研究院 横手幸太郎)

Study of weight Loss Intervention to find effective strategy for obesity Management and the TARGET of weight loss amount for reducing health disorders

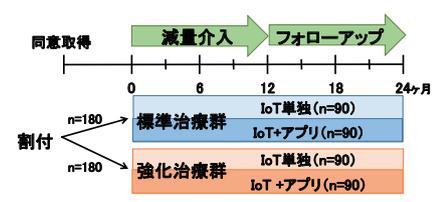
SLIM-TARGET研究

AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

千葉大学 横手幸太郎教授 より御提供

こちらは、千葉大学の横手幸太郎教授より提供いただいたものです。横手先生が研究代表者として進めているもので、SLIM-TARGET研究という臨床研究があります。これは、日本人において、肥満症でどれくらい痩せたら、どの程度合併症の改善につながるのかという目安を調べようというものでございます。

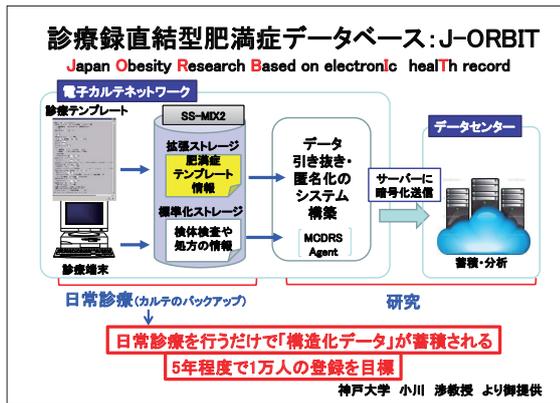
研究の概要図



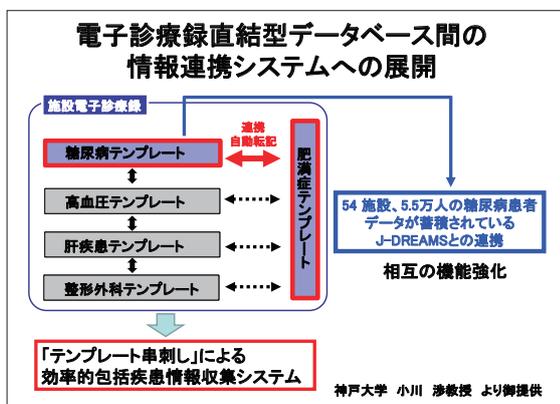
1年間の減量目標 (介入前の体重に対する%)	肥満症 (25 ≤ BMI < 35)	高度肥満症 (35 ≤ BMI)
標準治療群	3%以上	5%以上
強化治療群	7%以上	10%以上

千葉大学 横手幸太郎教授 より御提供

これは現在検討中の内容ですが、180人ずつ、標準治療群と強化治療群を割り当てます。標準治療群ではBMI 25以上35未満の方で3%以上、BMI 35以上の高度肥満の方では5%以上減量していただきます。強化治療群ではBMI 25以上35未満の方で7%以上、高度肥満の方では、10%以上減量していただく、という内容です。最近ではIoTの時代ですので、携帯電話のアプリを使って、強化治療群、標準治療群をより細かく分けて、現在フォローアップをしています。こういったエビデンスが1年後、2年後に出てくると、どれくらい肥満の方に痩せていただければ、どれくらい健康障害が改善するのかがわかるというわけです。



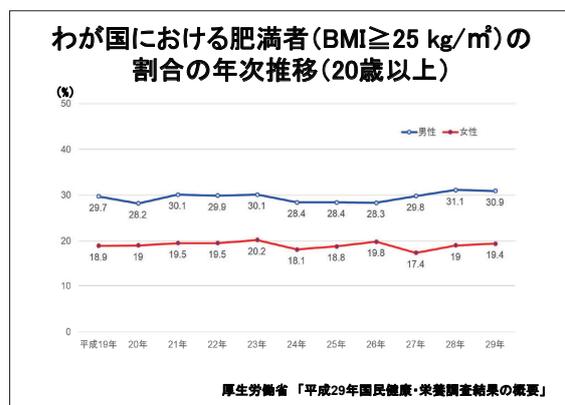
現在はビッグデータの時代であり、本日、宮野先生が後でスーパーコンピューターの話もされると思いますが、もう一つの話は電子カルテを用いたデータマネジメントです。診療端末から我々はさまざまな検査、あるいは臨床情報を入力しますが、肥満に関連するさまざまなものを拡張ストレージとしてテンプレートを作成し、この二つをうまくマージすることによって、最終的にデータセンター、中央に日常診療の中で構造化されたデータを蓄積して、5年くらいで大体1万人ぐらいの肥満症の方の情報をストレージしようという「J-ORBIT試験」というものが現在進められています。



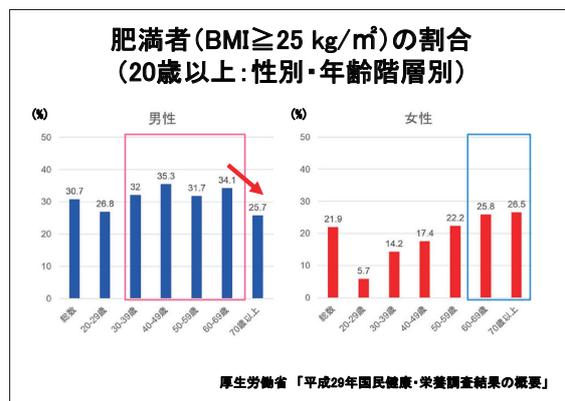
これは、決して肥満に限らず、糖尿病や高血圧や肝疾患、あるいは整形外科の疾患等を含め、それぞれの学会主導で現在テンプレートをつくり、これらをお互いに相互交換性があるような形にし、さまざまな解析をしようということです。肥満症というのは、さまざまな疾患のベースにあり、テンプレート、串刺しによるような電子診療録、いわゆる電子カルテですが、それに直結した新しいビッグデータ解析というのが現在進められています。

肥満症と内臓脂肪蓄積 体組成分布

さらにもう一つの話題として、肥満症と内臓脂肪蓄積、体組成分布についてお話をしたいと思います。



我が国の肥満者、BMI 25以上の方の割合の年次推移をこのスライドに示しております。男性で大体30%前後、女性で20%前後で、ここ10年ぐらいの間にすごく増えてきているというわけではありませんが、決して減っていないということです。



この内訳をもう少し詳しく見てみると、男性も女性も、それぞれ少し特徴があります。男性は二十歳超えてから大体押しなべて30%ぐらいですが、70歳以上、あるいは後期高齢者のような方では、むしろ肥満の人は減ってきています。

一方、女性は若い方は肥満の方が非常に少ない、逆に言うと痩せの方が非常に多く、高齢者になってくると女性でも肥満が増えていきます。

最近の高齢化社会、超高齢化社会ということの問題にするときにも、肥満を考える上では、性別、性差をしっかりと考える必要があります。

高齢者糖尿病の食事療法

<目標体重(kg)の目安>
 総死亡が最も低い BMI は年齢によって異なり、以下の式から算出する。
65歳未満: [身長(m)]² × 22
65歳~ : [身長(m)]² × 22~25
 * 75歳以上の後期高齢者では現体重に基づき、フレイル、(基本的)ADL 低下、併発症組成、身長短縮、摂食状況や代謝状態の評価を踏まえ、適宜判断する。

○糖尿病の予防・管理のための望ましいエネルギー産生栄養素比率について、これを設定する明確なエビデンスはない。
 ○患者の身体活動量、併発症の状態、年齢、嗜好性などに応じて、適宜、柔軟に対応する



糖尿病診療
ガイドライン
2019
日本糖尿病学会

肥満学会のことではございませんが、日本糖尿病学会が糖尿病診療ガイドラインを作成しております。特に高齢者の糖尿病が増えてきているということで、高齢者の糖尿病の食事療法に関して、最近ではかなり考え方が変わってまいりました。

65歳未満の比較的若い世代では、身長²の22を掛けたものというのが一つの目標体重の目安で、およその体重の目標値が決まっております。65歳以上になると、これまではこの年齢にあまり考慮しなかったわけですが、その幅を広げ、65歳では多少BMIが多くても、体重が重くてもいいだろうという考え方が出てきているわけです。75歳以上の後期高齢者の方に関しても、現在の体重をしっかりと見て、75歳まで比較のお元気にされているのであれば、65歳未満の方と比べると、少し太っていて、体重が重くても、それを強引に痩せさせる必要はないだろう、とされています。フレイルであるとか骨粗鬆症など、高齢者になってくると問題になるようなものがございまして、高齢者の食事療法に関しては、糖尿病学会からこのようなメッセージが出ており、肥満に関しましても、年齢を十分に考慮し、筋肉や脂肪組織の分布など体組成の分布を考慮する必要があるだろうということなのです。

肥満症の診断と治療 肥満症とメタボリックシンドローム

内臓脂肪蓄積	健康障害 あるいは心血管リスク	非肥満 BMI < 25	肥満 25 ≤ BMI < 35	高度肥満 BMI ≥ 35	メタボリックシンドローム
		非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	
あり	心血管リスク二つ以上	非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	肥満症
	健康障害一つ以上	非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	
	健康障害なし	非肥満内臓脂肪蓄積	肥満症	高度肥満症	
なし	健康障害一つ以上	非肥満	肥満症	高度肥満症	肥満症でない高度肥満
	健康障害なし	非肥満	肥満症でない肥満	肥満症でない高度肥満	

メタボリックシンドローム(赤枠)：内臓脂肪の過剰蓄積があり、かつ心血管リスク(空腹時高血糖、高トリグリセライド血症かつ/またはHDL-C血症、高血圧)二つ以上

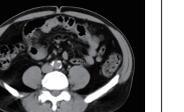
隠れ内臓脂肪蓄積

肥満症診療ガイドライン2016

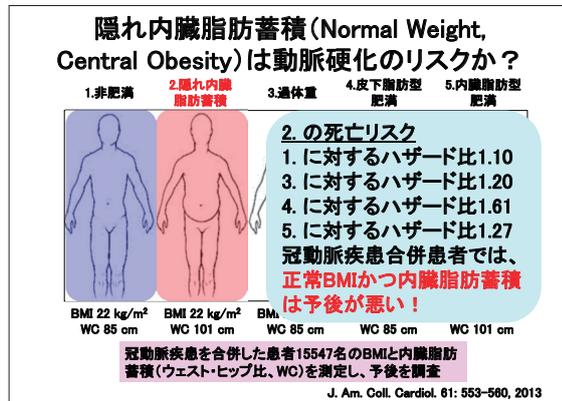
肥満症とよく似た概念でメタボリックシンドロームというのがあります。肥満症というのはBMIが25以上のもので、35を超えたものは高度肥満と言います。内臓脂肪の蓄積がある場合、あるいは健康障害がある場合、合併症のリスクがある場合に肥満症と申します。したがって、この表では、この黒の部分(肥満症)になるわけですが、メタボリックシンドロームというのは、肥満ということを必ずしも念頭に置いていない、あくまでも腹囲が幾らなのかということなので、BMIが25未満の方も含まれる可能性があります。しかしながら、メタボリックシンドロームの場合は、男性の場合は腹囲が85、女性の場合は90以上ということで、内臓脂肪の蓄積があるということで、非肥満でありながら、内臓脂肪の蓄積がある方がこの中に含まれます。

メタボリックシンドロームである、あるいはメタボリックシンドロームでなくても、非肥満で内臓脂肪が蓄積している人というのは何か注意が必要な可能性があります。肥満となると、みんな一生懸命体重を減らさないといけないとな一方、非肥満になると、途端に大丈夫だと安心する可能性があります。こういうものを隠れ内臓脂肪蓄積と呼んでいます。

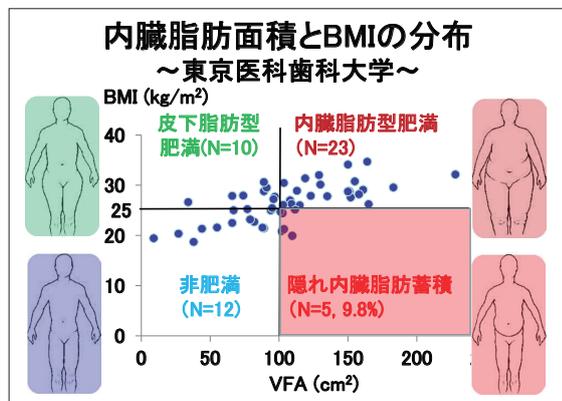
肥満症のCT画像

内臓脂肪蓄積(-)	内臓脂肪蓄積(+)	隠れ内臓脂肪蓄積
47歳 男性、耐糖能正常 BMI 26.6 kg/m ² 内臓脂肪面積 59.9 cm ² 皮下脂肪面積 190.8 cm ² V/S比 0.31	41歳男性、糖尿病あり BMI 32.7 kg/m ² 内臓脂肪面積 303.5 cm ² 皮下脂肪面積 319.0 cm ² V/S比 0.95	55歳男性、糖尿病あり BMI 22.8 kg/m ² 内臓脂肪面積 169.8 cm ² 皮下脂肪面積 92.71 cm ² V/S比 1.83
		

肥満症の肥満のゴールドスタンダードは、腹部CTの画像です。内臓脂肪の蓄積がない人、内臓脂肪の蓄積がある人、内臓脂肪の蓄積があるけれども肥満ではない人、それぞれの腹部CTをお示しします。真ん中は肥満の方ですが、これは皮下脂肪が優位な方で、右は内臓脂肪が優位な肥満、そして、これは内臓脂肪はたまっていますが、そもそもBMIが22~23ぐらいで肥満ではないという方々ですが、この方々を見てみると、内臓脂肪が隠れてたまっていると、肥満でなくても糖尿病があり、危険な状態ということがわかります。

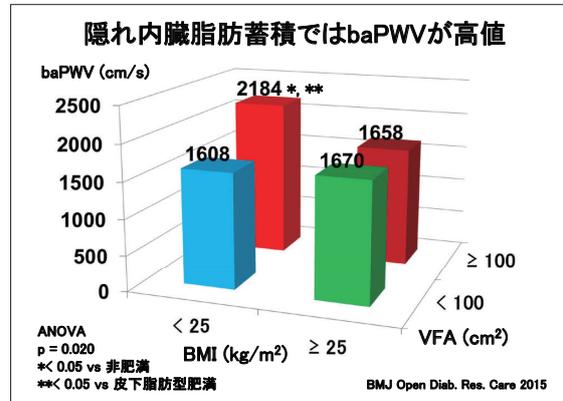


隠れ内臓脂肪蓄積というのは、BMIとウエストの周囲で見ると、BMIはそれほど多くなくてもウエストの周囲が多い場合、すなわち痩せているように見えて内臓脂肪はたまっている、おなかがぶくっと膨れている、2の方を指します。そういう方は、1、3、4、5のほかの方々と比べて、実はBMIが正常であっても予後が悪いということがわかってまいりました。見かけ上痩せていても内臓脂肪はたまっているということが極めて重要です。



これは私の前任地の東京医科歯科大学で調べたものです。大学病院という非常に特殊な環境

ではございますが、内臓脂肪の面積とBMIでこの四つの座標に分けたところ、内臓脂肪は100以上であってBMIは25未満の方、要するに太っていないけれども内臓脂肪がたまっているという方は、10%程度こういった隠れ内臓脂肪蓄積の方が存在するという事です。



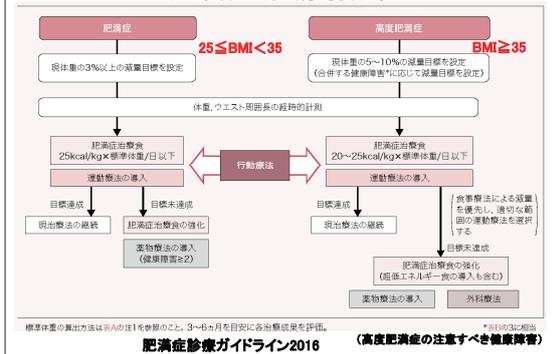
こういう方々の血管機能をPWVで確認してみますと、隠れ内臓脂肪蓄積、すなわちBMIが25に満たないけれども内臓脂肪は100以上ある、すなわち、痩せているのに内臓脂肪があると、このように血管機能が一番悪い可能性があるということです。痩せていても体脂肪の分布を考えていく必要があります。



これは、右に行けば行くほど予後が悪いということを示しています。正真正銘の内臓脂肪型肥満というのは多分一番悪いわけですが、皮下脂肪がたまっていて見かけ上肥満である方よりも、見かけ上肥満がなくても隠れて内臓がたまっている方、あるいはサルコペニアが進んでいて体重がそれほど重くない方のほうが、むしろ悪いということで、体組成、筋肉や脂肪の分布をしっかりと考えた診療が重要だろうという結論になるわけです。

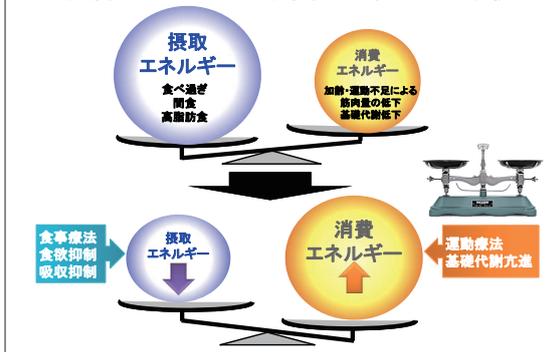
高度肥満症と治療

肥満症治療指針



高度肥満症と治療に関してですが、高度肥満症というのは、先ほど申しましたようにBMIが35以上のことで、通常日本人の中では1%程度ではないかと言われておりますが、九州大学病院では高度肥満症の方をたくさんご紹介いただきます。こういう方々の治療指針は、通常の肥満の方よりも少し体重の減少目標が多めであることは想像にかたくありません。

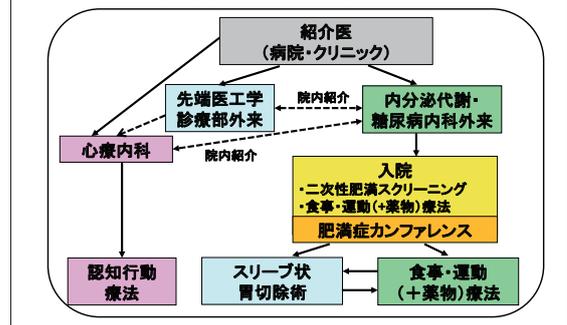
肥満はエネルギー収支のバランスの破綻



肥満というのは摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスで決まってきます。食べて中に入ってくるものと消費して外に出ていくもののバランスが崩れると肥満になるので、摂取エネルギーを減らすような治療、あるいは運動などで消費エネルギーを増やすような治療が大事に

なります。

九州大学病院における (高度)肥満症診療の流れ

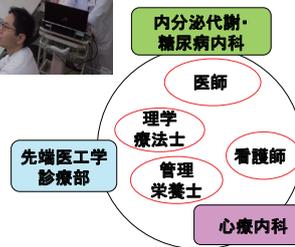


九州大学病院では、今日いらっしゃるようなさまざまな先生方から高度の肥満症、あるいは肥満症の方をご紹介いただく場合に、私どもの内分泌代謝・糖尿病内科と先端医工学診療部、これは外科の先生方ですが、それから心療内科の方々にご紹介をいただき、そして、入院していただく場合には、肥満症のカンファレンスを経て治療方針を決めるということをしております。

肥満症カンファレンス



内分泌代謝・糖尿病内科
坂本 竜一、松田 やよい
先端医工学診療部
長尾 吉泰
心療内科
野崎 剛弘
リハビリテーション部
上島 隆秀
栄養管理室
山下 さきの



肥満症のカンファレンスで、医師のみならず、管理栄養士さんや看護師さん、理学療法士さん、さまざまな医療スタッフの方々と一緒にカンファレンスを定期的に進めています。

内科入院中のスケジュール

	月	火	水	木	金
第1週	指導内容 ・肥満症とは ・日常生活の 情報収集と 問題点	肥満関連と 合併症 ・生活習慣 への介入	肥満症治療 の「おトビエ」 ・リハビリ ・リハビリ	運動療法の おトビエ ・食事の種類 ・運動療法の 継続	・標準的な 食事 ・間食 ・夕食 ・食べる順番
第2週	検査 ・体組成 ・心電図 ・胸部Xp ・体重管理の 重要性	採血 ・検尿 ・普通尿 ・定期受診 の重要性	75gOGTT 二次性 肥満鑑別	・個人栄養 指導	・骨密度 測定 ・運動脈 ・PWV/ABI
第3週	指導内容 ・肥満症カ ンファレンス	採血 ・検尿 ・尿糖 ・血糖	・上部消化管 内視鏡	・自己の合併 症	・ABPM ・心電
第4週	検査 ・体組成	採血 ・検尿		・家族の サポート	・個人栄養 指導

* 糖尿病検査 * 青字：栄養指導カード

これは、私どもの教室の入院中のスケジュールです。患者さんにもよりますが、1週間、2週間、最大3週間ぐらいの時間をかけて、糖尿病教室に相当するようなものと一緒に、二次性肥満の鑑別をしたり、肥満症のカンファレンスを定期的に行うことにより、それぞれの患者さんの治療方針を決めています。

症例

66歳 男性

【現病歴】
 小児期は普通体型で、20歳時は50kg前後であった。
 38-39歳にアメリカに留学し、41歳で帰国(体重60-70kg)して以降、毎日飲酒をするようになり、体重増加するようになった。
 46歳で結婚(体重80kg)し、それを契機に食事が増加し、仕事(研究職)の都合で食事時間も遅くなった。
 55歳時(90kg)に禁煙して体重が増加し、運動時の息切れを自覚するようになった。
 以後も体重は増加の一途をたどり、130kgになった。日常生活でも息切れを生じるようになり、腹腔鏡下胃スリーブ切除術の検討目的に当院紹介となった。



症例をご紹介します。66歳の男性で、小児期は普通体型で遺伝的な肥満ではない。結婚して幸せであるということで食事が増えて、しかも仕事の関係で食生活も不規則になった。体重は最終的に130キロになったということで九州大病院に紹介された方です。

【生活歴】
 喫煙歴：20-40本/日 x 35年、55歳時に禁煙
 飲酒歴：機軸飲酒

【家族歴】
 母方の家系は肥満者が多い
 父：高血圧、ネフローゼ症候群 母：高血圧、クモ膜下出血

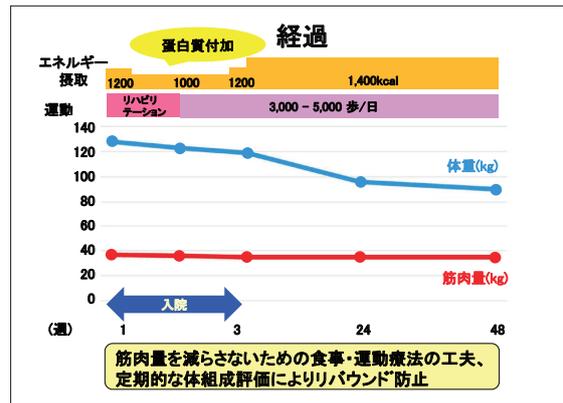
【内服薬】
 イルベサルタン100mg、アムロジピン10mg、
 ドキサソシン4mg、ピソプロロールフマル酸5mg、
 ロスタスタチン2.5mg

【身体所見】身長 162.0 cm 体重 128.15kg BMI 48.8 kg/m²

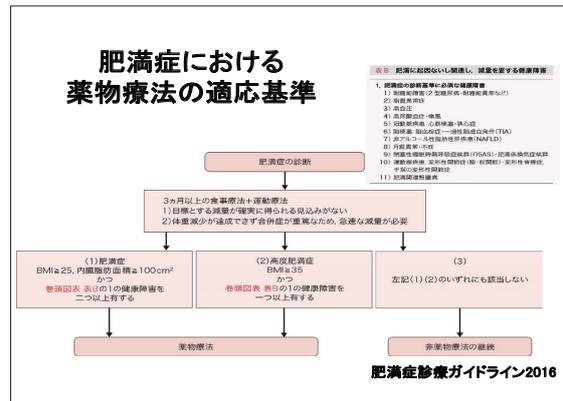
【肥満関連合併症】
 高血圧、脂質異常症、脂肪肝、睡眠時無呼吸症候群



生活にいろいろ問題のある方で、現在128キロ、BMI 48で、このように合併症がある方です。



この方は、入院して1,000キロカロリーと非常に厳しいカロリー制限ですが、このカロリー制限をしながら、筋肉が落ちないように、筋肉量を減らさないようにたんぱく質を付加する形で徐々に減量を図りました。入院中にさまざまな生活習慣、あるいは合併症の検査も行っています。そして、リバウンドせず減量継続に至っています。今後、体重と合併症の改善の程度を見ながら、外科治療が必要かどうかなど、検討していくことになります。



肥満症の薬物療法は最近いろいろ水面下で進んでいます。基本的には、まず食事療法、運動療法、あるいは行動療法を行うわけですが、それでうまくいかない場合に、合併症が二つ以上ある場合、あるいは高度肥満で合併症が一つ以上ある場合、それぞれの肥満の程度、あるいは肥満の状態に合わせて薬物療法を行います。

高度肥満症の薬物療法

・高度肥満症に対する薬物療法は、食事・運動・行動療法を行っても有効な減量を得られない、あるいは合併疾患の改善がない肥満症症例に対して考慮する。

(Grade A Level I)

・マジンドールは中枢性食欲抑制薬であり、慎重に使用症例を選択し、使用期間は3ヶ月とする。

(Grade B Level II)

・高度肥満症では食事・運動・行動療法をより厳格に併用しながら薬物療法を行う必要がある。

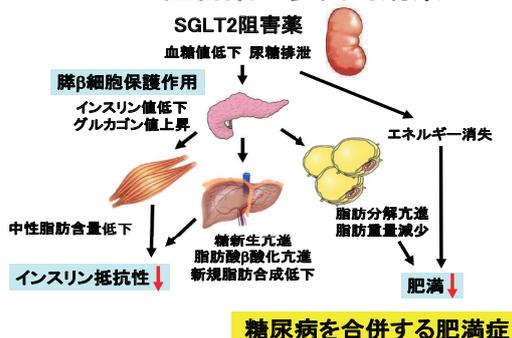
(Grade A Level II)

マジンドール：
肥満度 $\geq 70\%$ or BMI ≥ 35 の高度肥満症
投与期間は3ヶ月を限度とし、1ヶ月以内に効果がない場合は投与中止

肥満症診療ガイドライン2016

実際には、肥満に使える薬物療法はほとんど日本ではマジンドールだけで、これは中枢性の食欲抑制剤であり、肥満の程度がかなり強い、高度肥満症のみ適応となります。かつ、これは少し習慣性があるかもしれないということもあって、投与期間は3ヶ月を限度として、1ヶ月以内に効果がないと投与を中止するというもので、非常に薬物療法はやりにくいです。

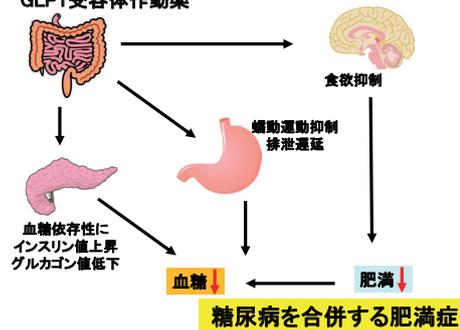
SGLT2阻害薬の多面的効果



そういった中で最近使われている薬の一つとして、糖尿病を合併する肥満症の場合に、SGLT2阻害薬というものが使われています。これは腎臓に働いて、尿の中に糖を排せつすることによりカロリーを外に出して、さまざまな臓器から脂肪が抜けて、血糖が下がっていき、結果的に肥満を抑制する可能性があります。現在糖尿病の患者さんに使用していますが、長期的にはこういった薬が、糖尿病がなくても肥満症に使えるようになるかもしれないという状態です。

GLP1受容体作動薬の多面的効果

GLP1受容体作動薬

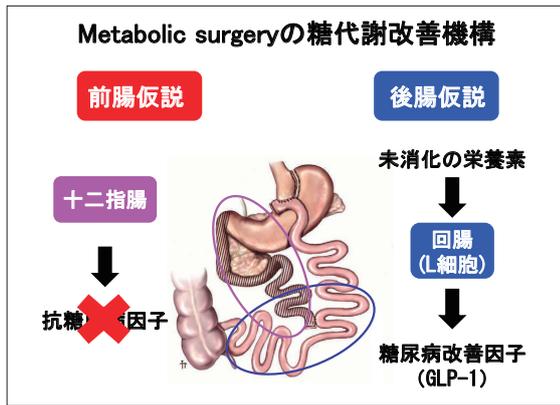


もう一つ、GLP-1受容体作動薬というのが糖尿病の患者さんでやはり使えるわけですが、これは腸管から出てくるインクレチンを模倣したようなお薬であり、食欲を抑えたり、胃や腸管の蠕動運動を抑制することによって血糖値を下げ、同時に肥満を抑制する可能性があります。これも現在糖尿病の治療薬として使われております。

肥満外科手術



肥満の外科治療については、数年前よりスリーブ状の胃切除術が、ここに示すような条件に該当する患者さんについては保険適応となっています。これは胃の一部をとって患者さんに痩せていただくという手術です。体重減少が起こるより先にさまざまな合併症が改善するため、メタボリックサージェリーと言われております。



肥満の外科治療、メタボリックサージェリーにおいて、体重が減少する前にさまざまな代謝が改善する機序は、前腸仮説、後腸仮説というのがあります。後腸仮説というのは、例えば、バイパス手術のようなものでは、手術をすることによって未消化の栄養素がそのまま胃を介さずに小腸まで行って、さまざまな腸内環境を変える可能性を指します。前腸仮説というのは、栄養素が十二指腸を通らないので、十二指腸から出てくる糖尿病促進因子が抑制されて代謝が改善するという説です。

胃手術と腸内細菌

Clinical & Translational Report

Cell Metabolism

Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation

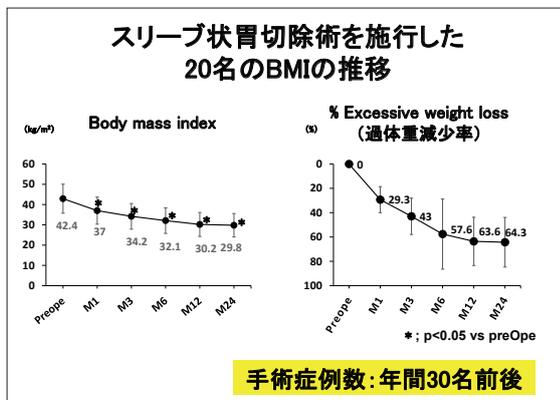
Graphical Abstract

Authors: Valerina Tremaroli, Fredrik Karlsson, Matti Widing, ... Carl W. Le Roux, Jens Nilsson, Fredrik Bäckhed

Correspondence: Fredrik.Backhed@lab.gu.se

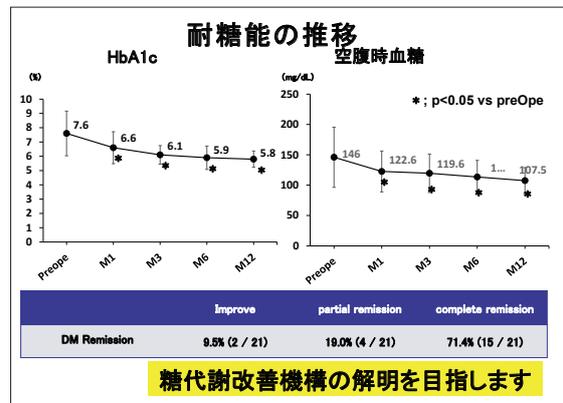
In Brief: Bariatric surgery durably alters the human gut microbiome. Here, Tremaroli et al. demonstrate that two types of bariatric surgery, Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty, produce long-term alterations of the gut microbiome independently of BMI and that these alterations modulate host metabolism and fat mass disposition.

Cell Metabolism 22: 228–238, 2015



私ども九州大学病院では、年間大体30名前後、外科の先生方に手術をしていただいております。2年ほどでBMIが40から20台にまで下がって

くるといふことで、過剰な体重がどれくらい減少したのかを見ても、非常にうまくいっています。今後長期的なフォローアップが必要ですが、このような形で現在やっています。



糖尿病、耐糖能の改善という点でも、ヘモグロビンA1c、空腹時血糖を見ても、このように1年ぐらいの間に改善しており、こういったものの長期的なフォローアップをすると同時に、糖代謝がどのように改善するのか、現在臨床研究をしているところです。

Take Home Message

- 肥満は万病のもとであり、肥満症に合併する11の疾患と肥満に関連する3つの疾患がある。
- 体重やBMIのみならず、体脂肪分布、体組成分布に留意した診療が重要である。
- 肥満症、特に高度肥満症(BMI ≥35)の症例では、既存の薬物の適切な使用、外科手術の増加に加え、新規の肥満症治療薬の開発が期待される

肥満は万病のもとであり、肥満症に合併する11の疾患と肥満に関連する三つの疾患があります。体重やBMIのみならず、体脂肪分布、体組成分布に留意した診療が重要です。肥満症、特に高度肥満症の症例では、既存の薬物の適切な使用、あるいは今後新しい肥満の治療薬が保険収載される可能性もありますが、外科手術に加えて、そういった新しい治療薬の開発が期待されます。

東京医科歯科大学 (2003~2019)
 大学院医歯学総合研究科代謝ネットワーク講座
 大学院医歯学総合研究科メタボリック疾患講座
 大学院医歯学総合研究科分子細胞代謝学分野




九州大学 (2016~)
 九州大学病院 先端理工学診療部
 長尾 吉憲
 心臓内科
 野崎 剛弘
 リハビリテーション部
 上島 隆野
 血管管理室
 山下 さとの

九州大学大学院医学部制御内科学分野 (第三内科)
 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 肝臓・膵臓・胆道内科
 野本 一 松田やよい



以上です。ご清聴ありがとうございました。

「糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療」



久留米大学医学部
眼科学講座
主任教授
吉田 茂生

糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

第12回 福岡県医学会総会 2020/02/02

久留米大学医学部眼科学講座
吉田茂生

久留米大学 90th Anniversary

今日は、このような機会を与えていただきました会頭の松田先生、学会長の金澤先生、並びに関係の先生方に厚くお礼申し上げます。

外界の情報の8割は眼から

角膜
水晶体
硝子体
視神経
網膜

眼はよくカメラに例えられますけれども、光は、角膜、水晶体、硝子体、そして網膜の中心に結像して、神経、脳へと情報伝達されます。外界の情報の8割は眼からと言われており、QOLに極めて重要と言っていると思います。

久留米大学病院眼科での対応疾患

わが国の視覚障害の原因疾患

- 1位 緑内障
- 2位 網膜色素変性
- 3位 糖尿病網膜症
- 4位 加齢黄斑変性
- 5位 高度近視

KURUME UNIVERSITY
厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜・脈絡膜・視神経線維網膜室研究班(2017)

この恒常性が阻害されて、さまざまな眼疾患が起こってきますけれども、久留米大学病院では、ほぼ全ての眼疾患に対応する体制を整えております。その中でも特に、後天視覚障害の重要疾患には特に重点的に取り組んでおります。

今日の主題の糖尿病網膜症は3位ということで患者さんも多く、非常に眼科学にとっての主要課題であると言えます。

糖尿病網膜症の病期と治療

網膜症なし	NPDR 非増殖糖尿病網膜症			PDR 増殖糖尿病網膜症
	軽症	中等症	重症	
DME 糖尿病黄斑浮腫				
内科的治療 (血糖、血圧、脂質)				
抗VEGF薬・ステロイド (黄斑浮腫)				
レーザー光凝固				
硝子体手術				

これは糖尿病網膜症のステージを示したものです。進行にしたがい、非増殖から増殖、そして、この増殖のステージのいずれからでも、糖尿病の黄斑浮腫が起こり得るということです。すなわち糖尿病網膜症においては、この増殖性の変化と糖尿病の黄斑浮腫が失明の2大要因であり、重要な病態ということになります。

本日の内容

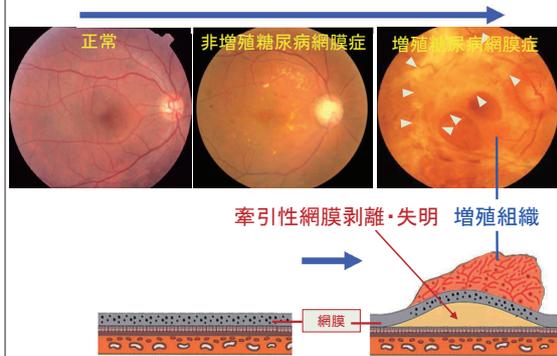
糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

1. 増殖糖尿病網膜症
 1. 光凝固
 2. 硝子体手術
2. 糖尿病黄斑浮腫
 1. 光凝固
 2. 抗VEGF療法
 1. ラニビスマブ
 2. アフリベルセプト
3. インターネットを用いた病診連携の試み



そこで、今日は増殖糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫の診断と治療、そして最後に、インターネットを用いた病診連携の試みの順でお話をさせていただきます。

糖尿病網膜症の病期



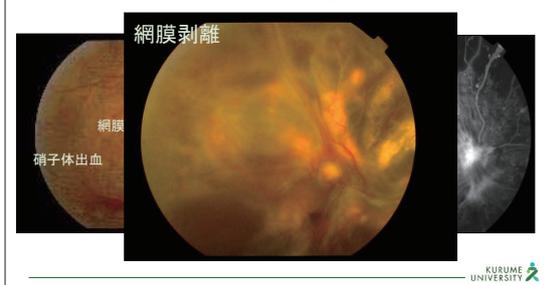
正常 非増殖糖尿病網膜症 増殖糖尿病網膜症

牽引性網膜剥離・失明 増殖組織

糖尿病の増殖性的変化ですが、進行にしたがい、この硬性白斑、出血、毛細血管瘤などが起き、網膜の虚血、そして新生血管、繊維増殖、組織が網膜上に生じて、牽引性の網膜剥離、失明という過程をたどります。

増殖糖尿病網膜症

特徴的な所見: 新生血管、増殖組織
硝子体出血、網膜剥離



具体的に示すと、虚血によって新生血管が生じ、これが非常にもろいもので硝子体内で出血してくる。そして、さらに増殖組織として網膜上に増殖すると牽引性の網膜剥離、失明となるわけです。

糖尿病網膜症

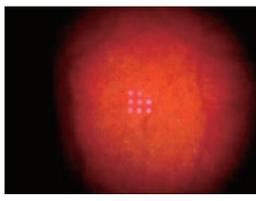
眼底の全体像を一枚の写真で把握



最近では診断法が非常に進んでおり、昔は非常に狭い画角の写真をつなぎ合わせていたのですが、最近では1枚撮れば、全眼底を把握できるという機械が普及しております。

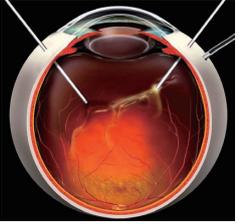
増殖糖尿病網膜症に対する治療

レーザー光凝固治療



マルチカラー स्क্যানレーザー

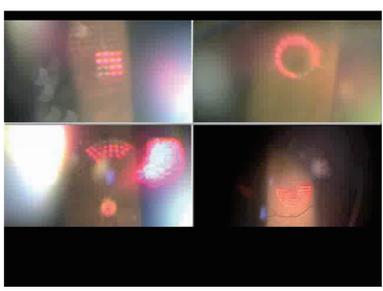
硝子体手術





レーザー光凝固治療

chronic inflammation



そして、この増殖糖尿病網膜症に対する治療は、大きく、レーザーの光凝固と硝子体手術になります。レーザー光凝固も非常に進歩しており、昔は、この1個1個にレーザーを打っていたわけですが、最近では格子状にさまざまな形に一気に低侵襲で、そして短時間で光凝固治療を行うということで、患者さんの負担も減りつつあります。

低侵襲硝子体手術

小切開、手術補助剤、新しい光源、広角観察系、内視鏡

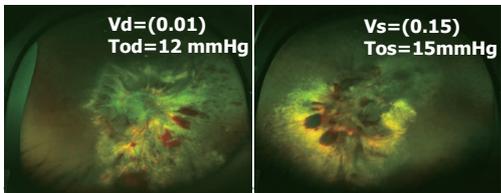
BBGIによる網膜最表層膜の染色(青)・剥離

それから、硝子体手術に関しては、非常に透明な硝子体をきれいに切除するのが肝になってくるのですが、トリアムシノロンで透明な硝子体を白く染めて確実に除去する。その後、網膜最表層の膜も除去しないといけないのですが、これもブリリアントブルーGを用いて、このように青く染め、安全、確実に標準化して治療が行われるようになっていきます。

症例 46歳 男性

【現病歴】

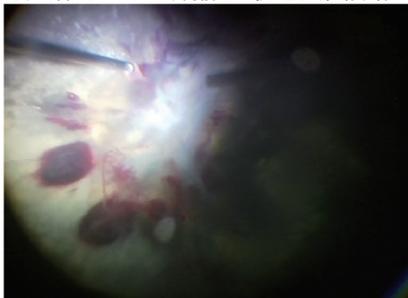
内科受診歴なし
3ヶ月前より右眼視力低下自覚
近医受診、両)増殖糖尿病網膜症の診断
当科紹介



症例を提示します。46歳の男性です。最近ちょっと増えているのですが、失明直前になって初めて眼科受診、内科受診歴がないという症例です。

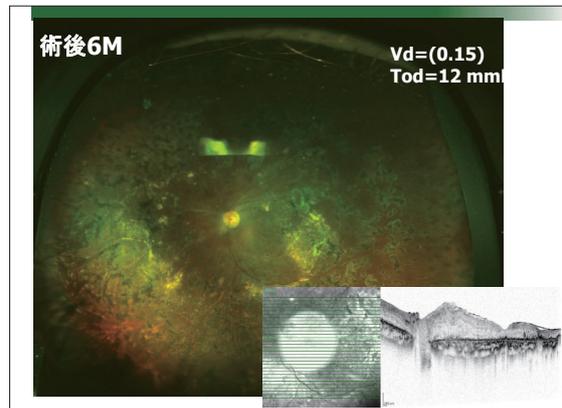
増殖糖尿病網膜症に対する硝子体手術

周辺PC、内科コントロール、術前日に抗VEGF薬硝子体内注射



このような患者さんに、先ほど言いましたようにレーザーを行い、急いで、できるだけ内科

コントロール、そして、手術の前日に、抗VEGF薬を入れ、できるだけ合併症を起こさないような状態にし、網膜上の増殖組織をきれいに切除するという事です。その後、ブリリアントブルーGで網膜最表層の膜を丁寧に除去した後に、可及的に眼内に光凝固を入れて網膜症を鎮静化して終わります。



これが6カ月後になります。何とか網膜の剥離を鎮静化して視機能を保っているという症例になります。

顕微鏡を覗かない3D Heads up 手術



現在でもそうですが、眼科はマイクロサージャリーで、顕微鏡をのぞいて行う手術が一般的です。久留米大学病院では、偏光眼鏡をかけ、モニターを用いて3Dで体を起こしたヘッドアップサージャリーを導入しております。

顕微鏡を覗かない3D Heads up 手術

手術光源による眼障害を抑えた患者様に優しい治療
「One Team」での治療: 同じ手術像をスタッフ全員が共有



KURUME UNIVERSITY

これを導入することにより、このような形でモニターを見ながら手術ができます。まずは、光量も最小限で済むということで、光毒性を抑え、デジタルで画像をエンハンスすることで手術のクオリティーを保つということと、患者さんに優しい手術。それから、スタッフはもちろん、学生さん、医師、若手医師、全て術者と同じ心理性が得られます。全員で共有することがOne Teamでの治療効果、そして教育効果を高めるといことで治療を行っております。

本日の内容

糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

1. 増殖糖尿病網膜症
 1. 光凝固
 2. 硝子体手術
2. 糖尿病黄斑浮腫
 1. 光凝固
 2. 抗VEGF療法
 1. ラニズマブ
 2. アフリベルセプト
3. インターネットを用いた病診連携の試み

KURUME UNIVERSITY

糖尿病黄斑浮腫



次の、糖尿病の黄斑浮腫ですが、まず、アニメで病態をお示しします。高血糖、そして炎症が起き、血管障害、虚血によって眼内に血管内皮増殖因子、VEGFが貯留してきます。これ

によって、出血、硬性白斑が増え、これが網膜の中心に集まってきて網膜の中心のむくみ、糖尿病黄斑浮腫という病態が惹起されてきます。

OCT(光干渉断層計)検査機器の進歩

- タイムドメイン方式からスペクトラルドメインへ進化
- より詳細な網膜断層の観察が可能
- 解像度: 20μmから3μm
- 測定速度は100倍以上
- 網膜の三次元画像化

HRA-OCT (ハイデルベルグ)



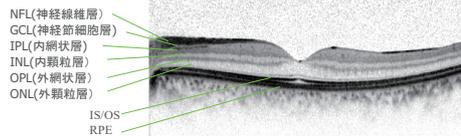
シラスHD-OCT (Zeiss)



KURUME UNIVERSITY

この病態に関しても診断が非常に進歩しております。光干渉断層計は、ここ10年で解像度、スキャン速度が上がり非常に進歩しています。

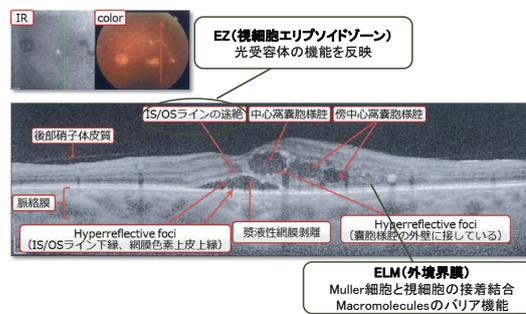
正常OCT像



KURUME UNIVERSITY

実際の患者さんの病理切片になります。このあたかも病理切片を切ったように、5秒から10秒ぐらいで非侵襲的にこの網膜の層状構造を詳細に描出できるという非常にすぐれものになります。

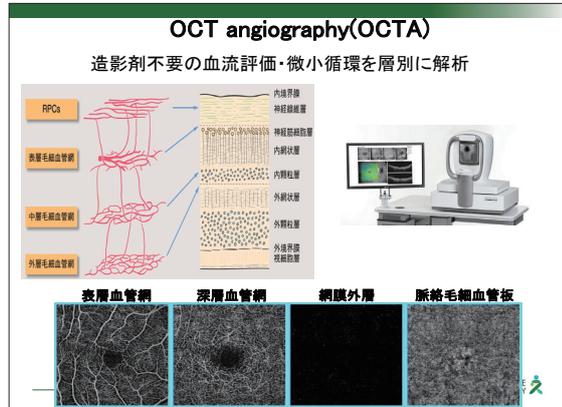
糖尿病黄斑浮腫における黄斑部所見



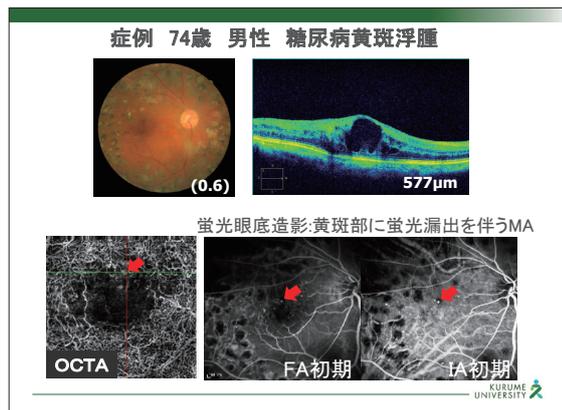
KURUME UNIVERSITY

糖尿病黄斑浮腫においては、黄斑部に漿液性の網膜剥離であるとか、網膜内の囊胞、そして炎症細胞の浸潤を示すhyperreflective foci、あ

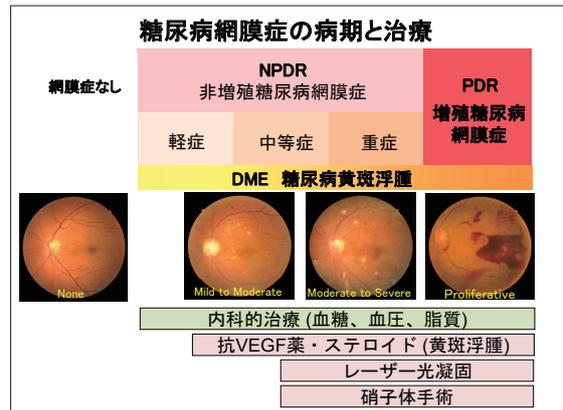
るいは、この硝子体の癒着の状態や脈絡膜の状態が非侵襲的に評価できるようになったということで、治療のモニタリング、それから経過観察に極めて有用です。



さらに、このOCTの原理を用いて、赤血球の移動をOCTで重ね合わせることにより、造影剤なしで毛細血管を描出できる機械が最近普及しております。



例えば、糖尿病黄斑浮腫では、今でもこの造影は行うのですが、毛細血管、そして毛細血管瘤を描出しますが、造影剤なしできれいに層別の毛細血管、そして毛細血管瘤も一部描出できるということで、さらに現在機械は進歩しており、画角はどんどん広がっているということで、この新しいOCTAを用いた血管造影が広く眼科に普及しております。



糖尿病黄斑浮腫の治療に関しては、抗VEGF、ステロイド、あるいはレーザー治療が現在主流ですけれども、特に抗VEGFがゴールドスタンダードになりつつあります。

本日の内容

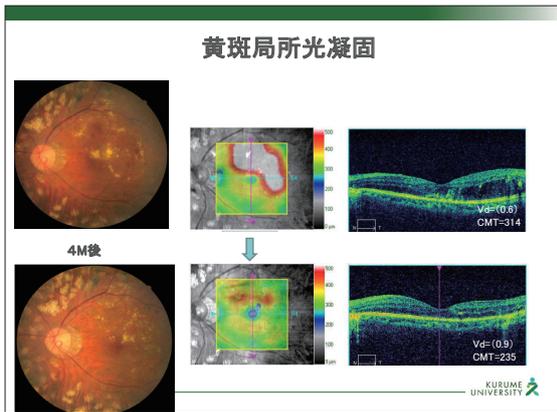
糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

- 増殖糖尿病網膜症
 - 光凝固
 - 硝子体手術
- 糖尿病黄斑浮腫
 - 光凝固
 - 抗VEGF療法
 - ラニビスマブ
 - アフリベルセプト
- インターネットを用いた病診連携の試み

糖尿病黄斑浮腫に対する光凝固治療

局所性	びまん性
毛細血管瘤からの漏出	血液網膜柵破綻 硝子体サイトカイン 後部硝子体牽引 格子状光凝固 閾値下凝固
局所光凝固	

まず、光凝固、レーザー治療ですが、糖尿病黄斑浮腫の病態は非常に複雑です。毛細血管から漏出するもの、これが比較的病態としては単純ですが、さらには、この血液網膜柵硝子体内サイトカインや硝子体の物理的な牽引でも起こり得るということで、さまざまな病態がさまざまな程度にまざり合って黄斑浮腫という病像を呈するのです。



この毛細血管瘤に関しては、レーザー光凝固、直接この毛細血管瘤を潰すことによって漏出を抑え、4カ月と若干時間がかかりますが、浮腫がきれいに消失することで、エビデンスのある治療となっております。

本日の内容

糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

- 増殖糖尿病網膜症
 - 光凝固
 - 硝子体手術
- 糖尿病黄斑浮腫
 - 光凝固
 - 抗VEGF療法
 - ラニズマブ
 - アフリバルセプト
- インターネットを用いた病診連携の試み

KURUME UNIVERSITY

しかし、先ほど申し上げたように、糖尿病黄斑浮腫に対する現在の治療のゴールドスタンダードが抗VEGF治療になります。

虚血網膜から血管新生促進因子が放出

Michaelson IC. Trans Ophthalmol Soc UK:1948

血管透過性亢進
血管閉塞
血管新生

Factor X = VEGF (Vascular endothelial growth factor)
= VPF (Vascular permeability factor)

Ferrara N et al. Biochem Biophys Res Commun:1989

KURUME UNIVERSITY

ちょっと導入を述べさせていただきますが、70年前に、虚血網膜から何らかの血管新生透過性因子が産生され、Factor Xとして病態の進展にかかわるということが予測されていました。

血管内皮増殖因子

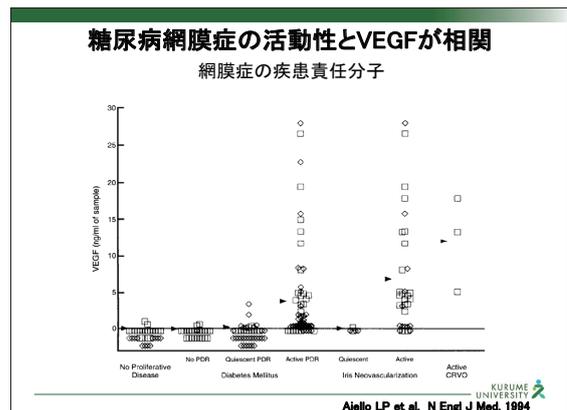
Vascular endothelial growth factor (VEGF)

網膜内出血、毛細血管瘤、黄斑浮腫などに関与

Tolentino MJ, et al. Ophthalmology. 1996

KURUME UNIVERSITY

これが1989年にVEGFであり、その数年前に発見されていたVPS、血管の透過性因子と同一の分子であるということが明らかになりました。血管内皮増殖因子というのが非常にクローズアップされました。90年になると、実際にこのVEGFを入れると、網膜内の出血、毛細血管瘤、黄斑浮腫など網膜症に非常に類似した眼底像を呈示すること。



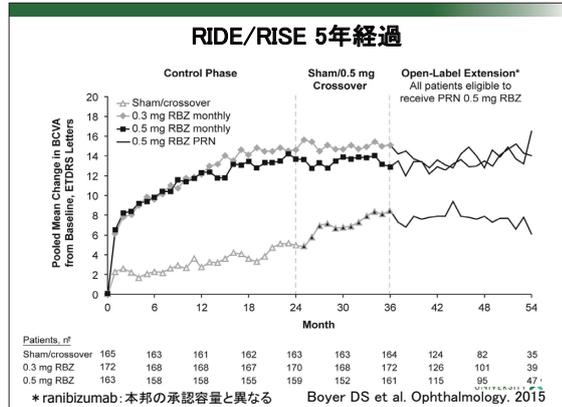
そしてさらに、94年には、ハーバード大学のAiello先生が、実際の患者さんの硝子体液中のVEGFレベルと、この網膜症の活動性が有意に相関するということが、現在ではVEGFが網膜症の疾患責任分子であるということが広く受け入れられているわけです。

眼科臨床で用いられているVEGF阻害薬

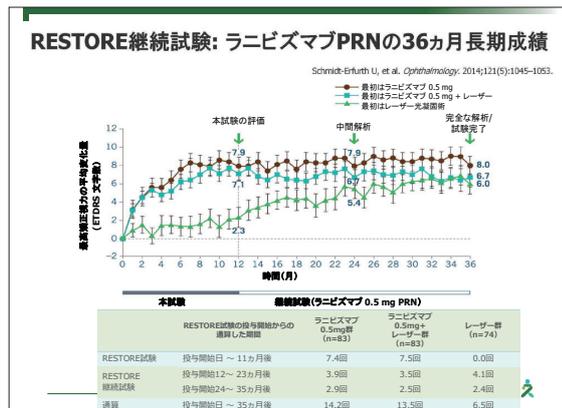
	ラニズマブ	アフリバルセプト
製剤デザイン	抗体Fab断片	可溶性融合蛋白
標的分子	VEGF-A	VEGF-A VEGF-B 胎盤成長因子 (PlGF)
分子量 (kDa)	48	110
眼内半減期 (ウサギ:日)	2.88	4.79
血中半減期 (日)	0.25	18

KURUME UNIVERSITY

そして、現在では、このラニズマブとアフリベルセプトという二つの薬剤が臨床で大きく VEGF に対する分子標的治療薬として頻用されています。ただし、ラニズマブの場合は、VEGF-A に対する中和抗体、それから、アフリベルセプトは VEGF の受容体の融合蛋白と創薬デザインが異なるということです。



大規模臨床試験では、このラニズマブはシャムに比べまして速やかに硝子体中に投与いたしますと視力を改善することがわかっております。

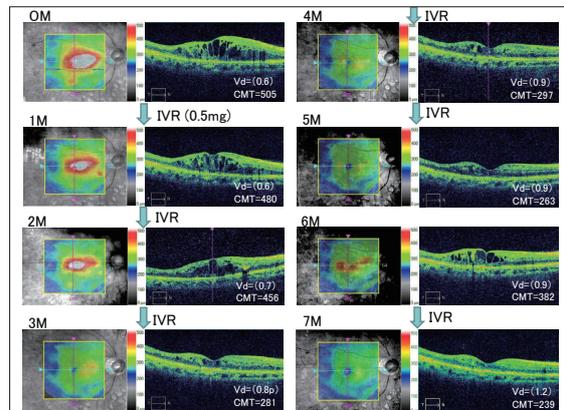


別の大規模臨床試験でも、レーザーに比べて速やかに視力改善。そして、レーザー群は、1年後から抗 VEGF のレスキュー治療を行うのですが、おくれで治療を始めても十分に視力が回復してこない。そして、抗 VEGF 治療は経年的に、2年、3年、4年と続けると、治療回数を減らすことができるということがわかってきております。

症例 50歳 男性

- 有硝子体眼
- 治療前 Vd = (0.6), CMT = 505 μ m
- DME 重症度分類 : 重度
- 発症から IVR 開始までの期間 : 6ヶ月
- 有水晶体眼, 光凝固歴(+)
- HbA1c 5.6 %

50歳の男性、重度の糖尿病黄斑浮腫の患者さんです。



硝子体注射、IVR というのは Intravitreal Ranibizumab です。ラニズマブの硝子体注射です。トータルで五、六回行くと、このように浮腫がほぼ消失して、視力も 0.6 から 1.2 に回復し、無事に免許もとれて大変喜ばれました。

アフリベルセプトの構造

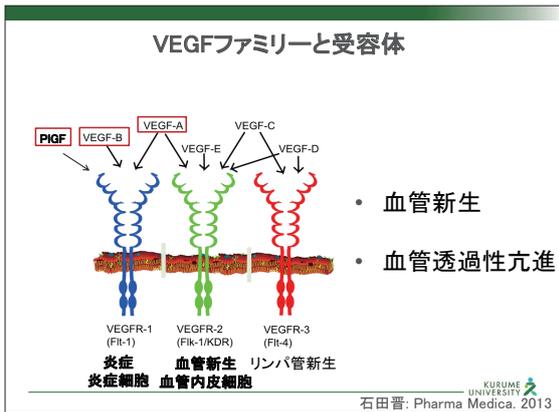
VEGFR-1 K_d 10-30 pM

VEGFR-2 K_d 100-300 pM

VEGF Trap K_d < 1 pM
Half-Life ~ 25 days

KURUME UNIVERSITY

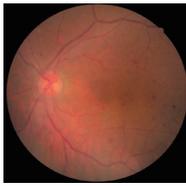
一方のアフリベルセプト、先ほど言いましたように、VEGF の受容体の融合蛋白ということになります。



これも VEGF-A に加えて、受容体に対して VEGF-B、PlGF という VEGF ファミリーが結合しますので、この PlGF、VEGF-B も相加的に抑えることになります。

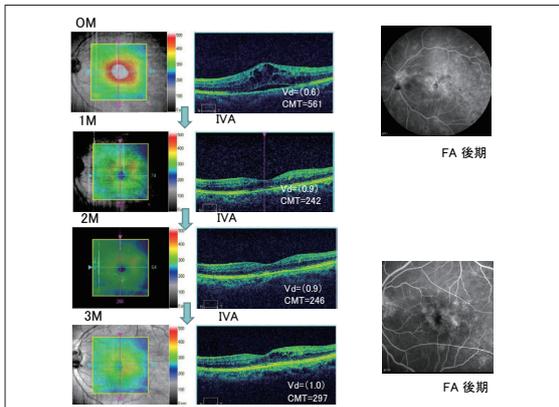
症例 72歳 女性

- 有硝子体眼
- 治療前 Vd = (0.6), CMT = 561 μ m
- DME 重症度分類 : 重度
- 発症から IVR 開始までの期間 : 2ヶ月
- 偽水晶体眼, 光凝固歴 (-)

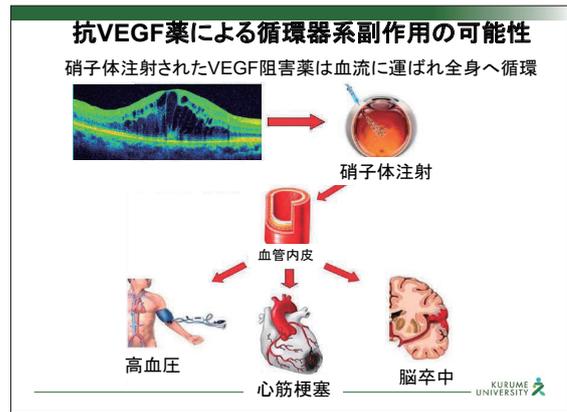



眼底写真 FA 後期

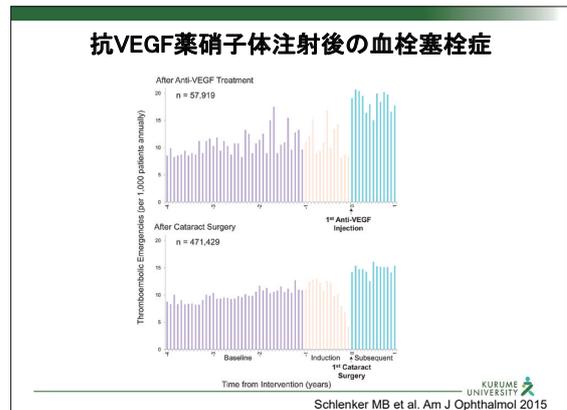
これは72歳のDMEの患者さんです。



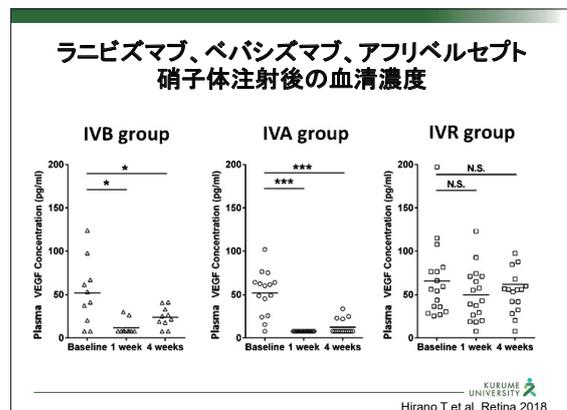
アフリベルセプトで治療しましたが、3回の連続投与で視力も1.2まで改善して浮腫も消失ということで、両薬剤とも非常にすぐれた効果があります。



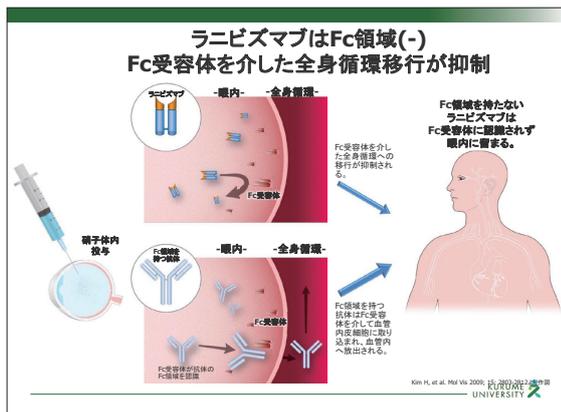
今日は内科の先生も来られていますが、全身への副作用ということを常に念頭に置いておかないといけません。硝子体注射しますが、一部全身に回り込み、高血圧、心筋梗塞、脳卒中などの、特に既往のある患者さんには好ましくない副作用を起こす可能性があります。



5万例以上のメタ解析では、白内障術後に比べて、抗VEGF薬硝子体注射後の血栓塞栓症の割合が有意に抗VEGF治療は高いという報告もあります。



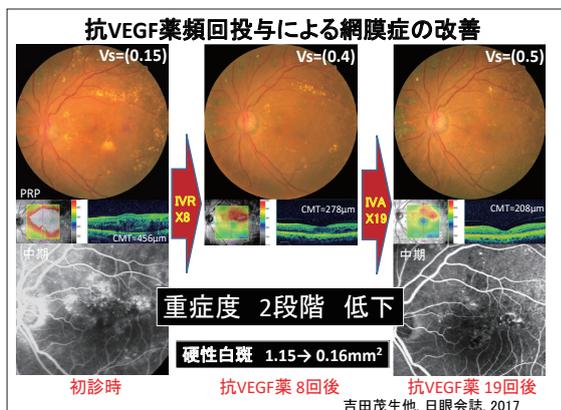
その観点から、血清中のVEGF濃度を見てみると、ラニズマブが最もVEGFに対する影響が少ないということで、ハイリスクの患者さんにはラニズマブを用いるようにしております。



もう一つ、このFc受容体を介して全身移行が抑制されているというのが、おそらくラニズマブが全身移行が少ない一つの原因だろうということでメリットだとは思っています。



それから、もう一つ、このFc受容体があると、ある抗VEGF薬を用います。私ども、網膜内でも多発性の静脈血栓症を生じたという症例を経験しており、このような副作用も念頭に置きながら、抗VEGF薬の選択をしていく必要があると考えて進めております。



それからもう一つ、抗VEGF薬のトピックとしては、現在では、糖尿病黄斑浮腫に対する承認薬となっていますが、黄斑浮腫の治療をしていると、網膜症自身も治っていく。出血ある

いは硬性白班が減るということで、網膜症自身の改善にも役立つということがわかってきております。

Brolucizumab (Beovu®)

■ 新しい抗VEGF薬
■ 米国FDA認可
■ 一本鎖抗体フラグメントの構造のため、より分子量が小さく、組織移行性が高い。
■ AMDに対して3回の導入期後、12週毎の投与で8週毎投与のアフリベルセプトに対して非劣性を示した。

KURUME UNIVERSITY

さらには、現在の治療の問題点としては、非常に薬価が高いということで患者負担が大きいわけです。これは近々臨床に入ってきますが、現在1カ月の薬効が3カ月ぐらいに延びる、新しいブロールシズマブというお薬。

Faricimab (RG7716)

DMEIに対するBOULEVARD試験結果

Angiopoietin2はTie2 receptor のアンタゴニストでVEGF存在下では血管新生に働く

■ VEGF-AとAngiopoietin 2に結合し、両者を抑制する薬剤
■ 血管新生に関連する二つの因子を同時に抑制することでその効果が期待されている
■ AMDおよびDMEIに対してphase 2の臨床試験が終了
Hussain RM, et al. Expert Opin Investig Drugs 2019 Oct 13:22881-869.
Sharma A, et al. Eye (Lond) 2019 Nov 2: 1-3
Sahai J, et al. Ophthalmology, 2019

KURUME UNIVERSITY

それからAngiopoietin-2というVEGFと相加的に作用する蛋白を抑えるバイフェジック抗体、このようなものも近い将来、眼科に入ってくるということで、視力向上の役に立つのではないかと大いに期待しているところです。

AIを用いた網膜症の自動スクリーニング

Figure: Example retinal images comparing the regions that most significantly contributing to the GANet's results to lesion annotations provided by expert graders. Regions that were significantly different from the expert graders are highlighted in red. Lesion annotations are provided by expert graders.

KURUME UNIVERSITY
Parekh UN et al. Diabetes, 2019

さらには、網膜症の自動スクリーニングがAI

を用いての試みがあり、これがFDAでは承認されているということで、このAIを用いた自動スクリーニングも近い将来、眼科の臨床にインパクトを与えてくるという状況になっております。

本日の内容
糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

1. 増殖糖尿病網膜症
 1. 光凝固
 2. 硝子体手術
2. 糖尿病黄斑浮腫
 1. 光凝固
 2. 抗VEGF療法
 1. ラニビスマブ
 2. アフリベルセプト
3. **インターネットを用いた病診連携の試み**

アザレアネット
 ぐるみ診療情報ネットワーク

アザレアネットとは
 インターネット回線を利用し
 ID-Linkという地域医療連携システムを用いて
 検査、処方、画像などの診療情報を
 患者さんの同意のもと
 地域の医療機関が共有することで
 地域医療連携の強化を目指す
 ネットワークのことです。

患者さん・ご家族の方はこちら

新着情報

最後に、インターネットを用いた病診連携の試みですが、久留米地区はアザレアネットという非常にすぐれたインターネットの病診連携システムがあります。

地域連携:久留米・八女筑後医療情報ネットワーク

久留米大学病院
 電子カルテ
 公開用診療情報
 アザレアネット
 ぐるみ診療情報ネットワーク

患者さんの診療情報をかかりつけ医の先生に診てもらいたい

インターネットによる診療情報の共有
 (注射・検査・処方・画像・サマリ等)

かかりつけ医(診療所・病院)
 手術内容まで把握されていますね!
 診療記録を開覧しました。結果は良好です。

これを用いて、かかりつけ医から久留米大学病院にご紹介いただきます。ここでのデータを直ちにインターネットを介してかかりつけ医に情報共有するという事です。

地域連携:大学・病医院連携による抗VEGF薬治療

VEGF阻害薬
 硝子体注射

久留米大学病院
 電子カルテ
 公開用診療情報

アザレアネット
 ぐるみ診療情報ネットワーク

検査・処方
 治療詳細
 治療画像

かかりつけ医(診療所・病院)

チームとして周術期治療・生涯教育を推進

今日の主題である一例ですが、VEGF阻害薬でしたら、ご紹介いただいて治療した詳細、検査、処方をアザレアネットを用いて、治療の画像などをタイムリーに、直ちにかかりつけ医の先生に公開する。県南のチームとして周術期の治療、生涯教育を推進したいと思い、今少しずつですが進めているところです。

アザレアネットを用いた新しい病診連携

具体的例を挙げますと、これは西鉄久留米の実吉眼科というところです。院長先生の診療机でカルテがありますが、このインターネット回線を通して、久留米大学でのこの患者さんのカルテ情報が見れるということです。

診療カレンダー

表示される内容
 ・視力
 ・レフ値、ケラト値
 ・眼圧
 ・各種画像1枚
 ・医師カルテ
 ・診察所見シエマ

レポート以外
 ・処方内容
 ・血液検査
 ・放射線画像
 ・他科カルテ

具体的なインターフェンスになりますが、診療カレンダーでクリックしていくと、このよう

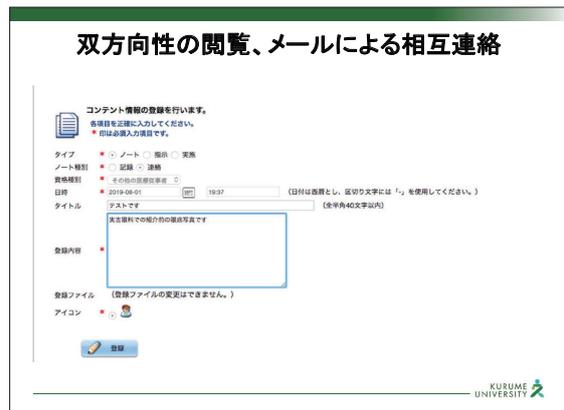
なボタンが出てきます。ボタンをクリックすると、久留米大学のカルテがかかりつけ医で見れるということです。視力であるとか眼圧という医師のカルテ、それから、レポート以外にも血液検査、放射線画像などが見られます。



これは眼の情報ですがOCTです。網膜断層の画像、眼底写真。



そして、大学の医師の診療方針、それから今後の予定などもわかるので、非常にシームレスで無駄のない病診連携が行われます。



さらには、診療所の先生方からも、こういった形で入力すると、今度はどういう治療をして、いつ受診してもらうかということも大学側にわかります。



このように眼底写真も大学のほうに送ることができるので、双方向性の交流も、今少しずつ進めているところです。

アザレアネット：医療に生かされる情報ネットワーク
「病院のカルテを覗く望遠鏡」

- 開示病院(久留米大学病院眼科)の情報閲覧
- 経過観察
- 初診患者の情報取得
- 逆紹介
- 以前の開示病院を受診していた患者情報
- 他科連携(眼科内科連携など)
- 開示病院との情報の共有に患者さんは 積極的
- 治療や受診スケジュールを確認しながら診療が可能

今後の展望

- 医療の標準インフラへ:小学校社会科の教科書に掲載
- 歯科、調剤薬局、ケアマネジャー、検査センターとの連携
- 医療関係団体、大学等の研究機関及び行政機関
- 救急モード
- **双方向性の閲覧、メールによる相互連絡**

これは、今進めているところで試行錯誤の段階ではありますが内科の情報、これをインターネットを介して瞬時に共有することで、さらにきめの細かい治療を展開できるのではないかと

いうこと。
いくつか取組もうとしていますけれども、今後、先ほどお示ししましたように、双方向性の閲覧によって、より患者さんの役に立つ治療ができるのではないかと考えております。

まとめ

糖尿病網膜症に対する最新の診断と治療

- 硝子体手術で増殖糖尿病網膜症の失明回避
- 抗VEGF薬が黄斑浮腫治療の第一選択
- 抗VEGF薬は網膜症自体の進行も抑制
- 病態に応じた個別化治療を選択
- インターネットを用いた病診連携の有用性



KURUME UNIVERSITY

まとめになりますが、糖尿病網膜症に対する診断治療として、硝子体手術で増殖糖尿病網膜症の失明がかなり回避できるようになってきたということ、そして、抗VEGF薬が黄斑浮腫治療の第一選択として、今、臨床に大きなインパクトを与えているということ、そして、網膜症自体の進行も抑制し得るということで、今後も新薬などが開発され、まだまだ治療の主役を占めていくであろうこと、そして最後に、インターネットを用いた病診連携の有用性についてお示しさせていただきました。

ご清聴ありがとうございました。

「地域医療に貢献するための消化器内科医の役割と将来像」



福岡大学医学部
消化器内科学講座
主任教授
平井 郁仁

第12回福岡医学会総会
シンポジウム「地域に役立つ最新の医療」
福岡県医師会館 2020. 2. 2

地域医療に貢献するための 消化器内科医の役割と将来像

ヒライ フミヒト
福岡大学医学部消化器内科学講座 平井 郁仁



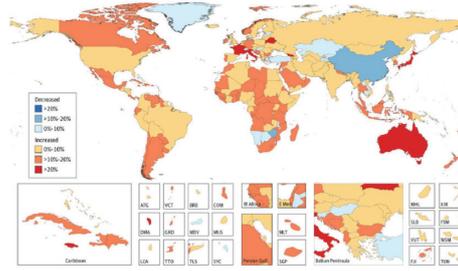
本日は、このような講演の機会を与えていただき、金澤先生、それから会頭の松田先生、それから、この会に関連する全ての先生方に、この場を借りて深謝したいと思います。

本日の講演内容

1. 消化器がん診療の現状と将来像
2. 消化器領域の疾患構造の変遷と動向

私、消化器内科医です。ですから、今日は何をお話しようかといろいろ考えたのですが、消化器内科医というのは、やはり消化器がんと関わりと言っても過言ではなく、この話をメインに3分の2程度させていただき、それから、昨今いろいろな環境の変化とか状況は変わってきておまして、消化器領域の疾患構造が変遷しております。その動向を含めて少しお話したいと思います。

がん患者は全世界で増加している



がん患者というのは、世界的に見ても高齢化が進んでおります。どんどん、どんどん増えていきます。これを見ていただくと、中国では減っているようですが、日本を含めて全世界的にがん患者が増えているということです。

日本人の年齢別がん罹患率 (/人口10万人, 2014年)

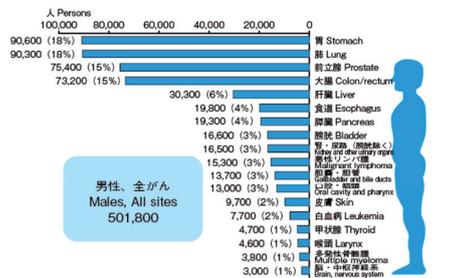


30歳代後半から40歳代で女性が男性よりやや高く、60歳以降は男性が女性より顕著に高い。男女とも50歳くらいから増加し、高齢になるほど高い。

資料：国立がんセンターがん対策情報センター「がん登録・統計」

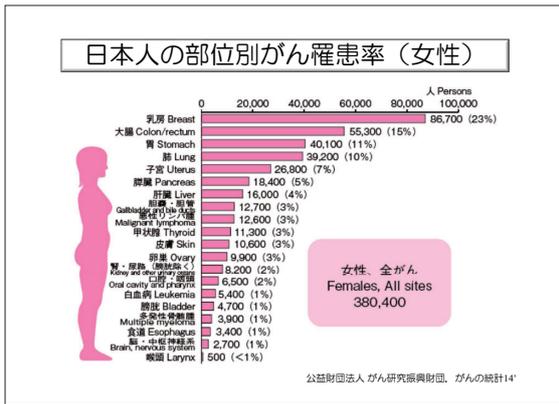
これは日本の統計です。当然ながら、年齢が進むにしたいがい、特に60代以降、男性も女性も急激にがん患者は増えてまいります。ですから、高齢者においては、がんはコモディティーズと考えるべきかと思えます。

日本人の部位別がん罹患率（男性）



公益財団法人 がん研究振興財団、がんの統計14'

これが男性の部位別の罹患率であります。上からいくと、胃、肺、前立腺、大腸、肝臓、食道、膵臓と続き、ほぼ全がんに占める消化器のがんの割合が半数を男性では超えています。



女性でも、女性は男性にない乳がんとか子宮がん、この後お話のある卵巣がんもあるのでありますが、大腸がん、胃がん、それから膵臓がん、肝臓がんというのが女性でも増えていっております。

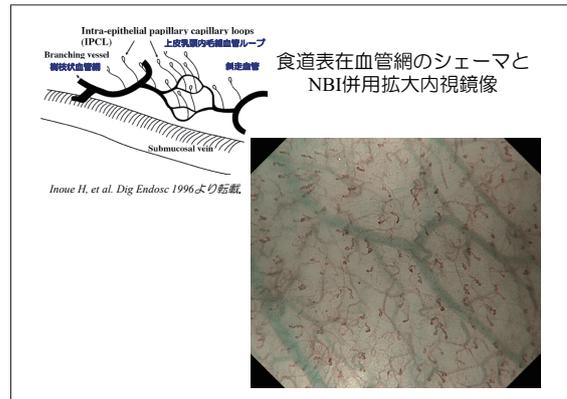
消化管がんの現状と話題

- ✓ Image Enhanced Endoscopy (IEE, 画像強調内視鏡) の応用と普及
- ✓ 消化管内視鏡を用いた咽喉がんの拾い上げ
- ✓ ヘリコバクターピロリ菌 (HP) 除菌による疾患構造の変化 (胃型胃癌、ハレット食道がん)
- ✓ ESDの開発による内視鏡治療の適応拡大
- ✓ Artificial intelligence (AI) の臨床応用

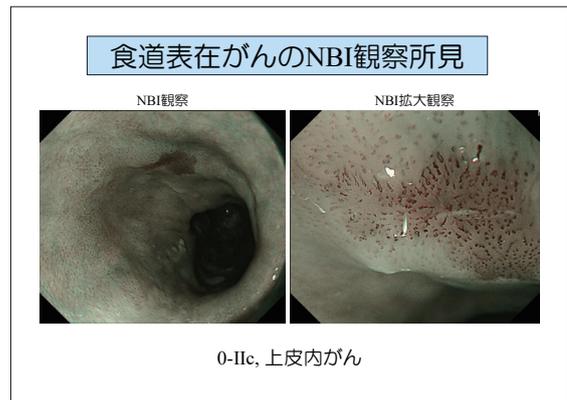
今現在、我々が実臨床で行っている診療のこと、それから話題をお話ししますが、Image Enhanced Endoscopyという画像強調内視鏡が発達しており、がんの見つけ出しに貢献しています。それから、これまで考えられなかったのですが、実は、食道、胃、小腸、大腸だけではなく、咽喉のがんも消化器内科医が見つかる時代です。それから、ヘリコバクターピロリ菌を除菌するというのが普通に行われているのですが、それにより、従来あった分化型のがん、腸型のがんが減ってきているかわりに、胃の腺窩上皮からなるがん、胃型のがんと申しますが、こういうのが増えているということと、逆流性食道炎がバレット食道という病態を引き起こし、上皮が胃の線に置き換わった部分に起こす腺がんが増えているということがあります。

治療的にはESDといって粘膜下層剥離術という内視鏡的な方法の適用が拡大しており、より低侵襲の治療ができるようになっていきます。

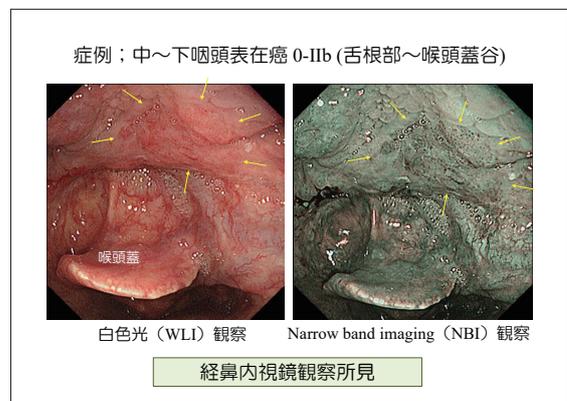
それから、この後、人工知能の話がありますが、これが消化器の領域にも入り込んできてますので、こういった話題をお話ししたいと思います。



これは食道ですが、食道は粘膜の下の大きな血管から、どんどん、どんどん分枝して、このもやしみたいな形をしている血管が、このように特殊な画像を用いて使うと、このような分布、それから密度で見えるのが通常の状態であります。

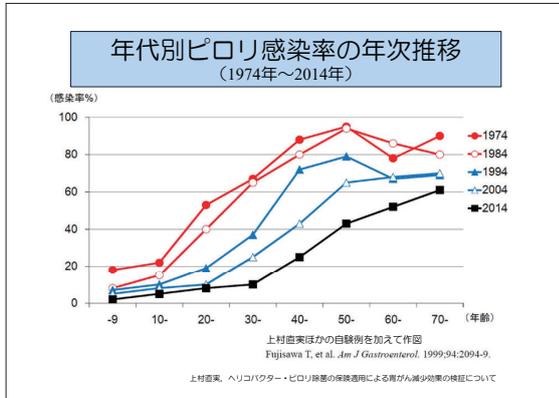


ところが、がん細胞に置きかわると、このように血管が増生して焦げ茶色に変わります。これをブラウニッシュエリアと言い、これが食道では拾い上げに非常に有効だと言われています。

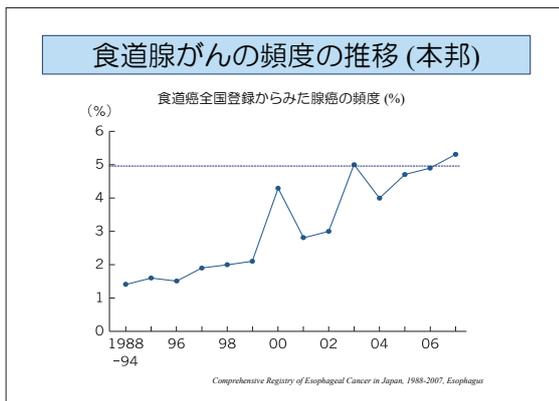


それから、現在、経鼻的に内視鏡を挿入することで、比較的刺激性が少なく喉頭とか咽頭を

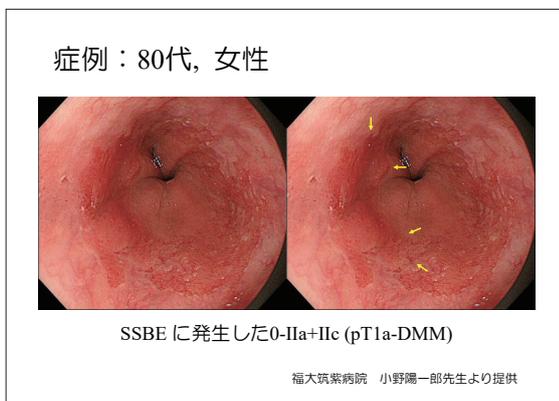
見ることができるようになりました。ここに淡い発赤として描出されている領域が、食道と同じようにブラウニッシュエリアとして認識され、これが早期の咽頭がんということがわかるわけです。



先生方もご存じのように、ピロリ菌の感染率は経年的にどんどん減ってます。例えば、1970年代、80年代に比べると、40代、50代では、もう既に半減している状況です。

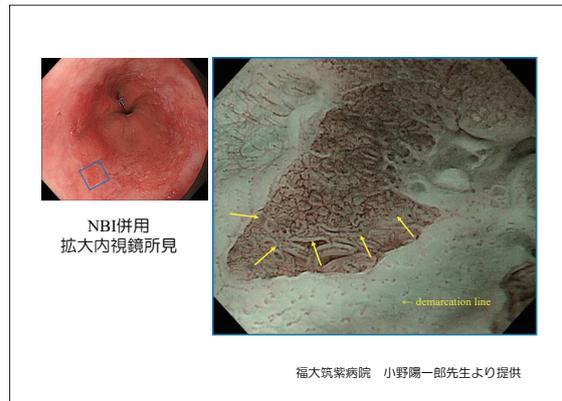


ということで、先ほど申した食道の下が胃の粘膜に置きかわってしまい、そこから発生する腺がんが増えているということが言われています。

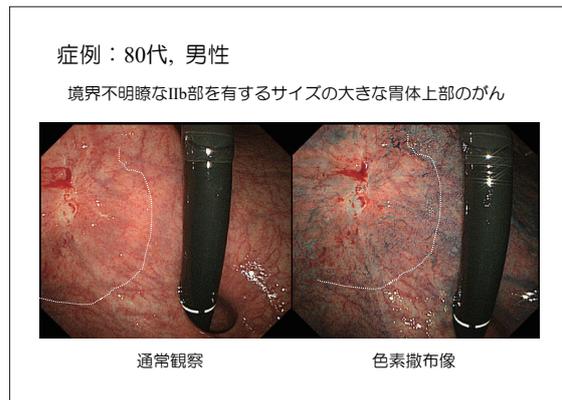


具体的に症例を見ていただきますと、これは胃袋の入り口です。そこからこの範囲、より赤

味が目立つ範囲、これが実はバレット上皮と呼ばれる特殊な上皮であり、その中においても、さらに赤味が強い領域があります。これがバレット腺がんの領域になります。



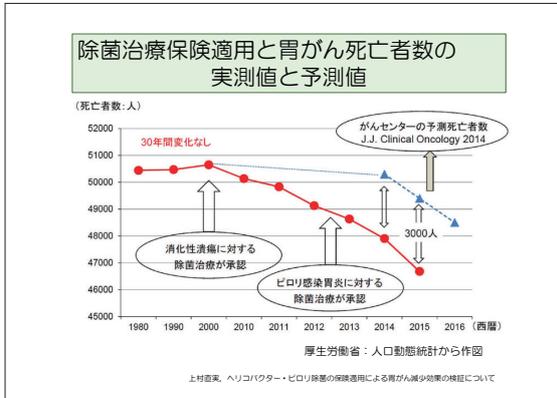
これも先ほど特殊光の撮影でいくと、このように領域性を持って血管が密に増生しているところがあります。これがバレット腺がんとして認識されて、生検して診断に至ります。



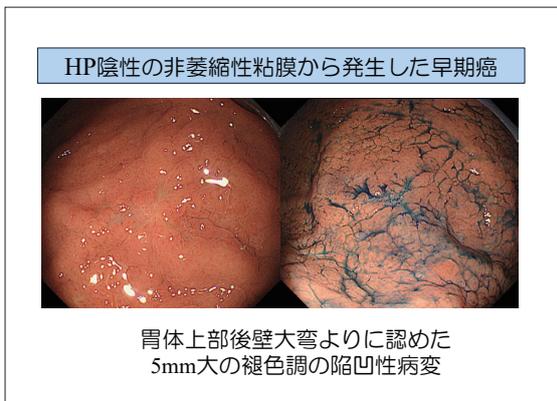
治療的なお話をしますと、これは80代の男性で、ここにスコープが見えておりますが、この噴門からすぐ近くの体上部に広くある、これは通常の胃のがんですが、従来は、治療しないで放置するか手術をするかという選択しかなかったわけです。



昨今では、このような領域をきちんとマークをつけて、内視鏡的に胃カメラでその周りを、正常な粘膜と含めてがんをきちんととることができる技術が進歩し、完全切除すれば根治も期待できるようになっております。



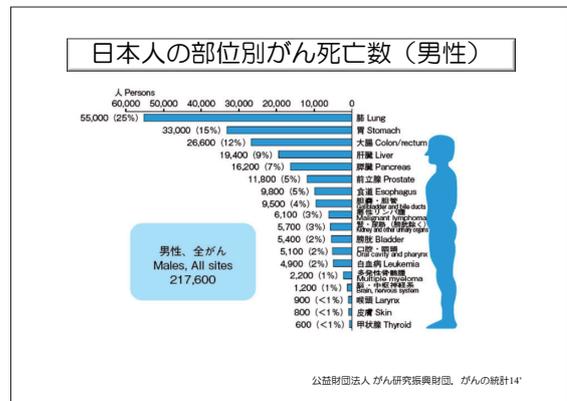
胃がんは、先ほどピロリ菌の除菌ができるようになってから、消化性潰瘍に最初に適用になったのですが、その時点から一応減っております。それから、最近では慢性胃炎があるだけで除菌ができるので、さらに今後胃がんは減っていくだろうと見積もられていたわけです。



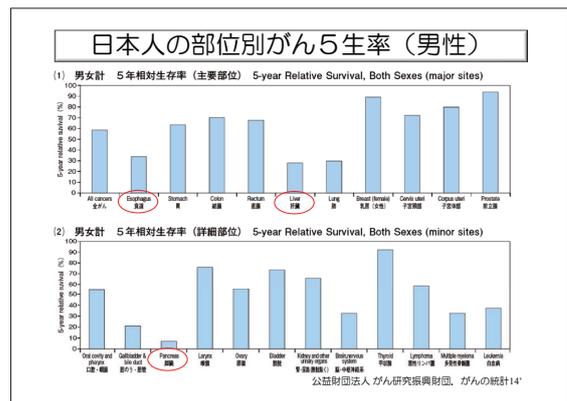
ただし、これは敵もさるものながらで、胃の粘膜が慢性胃炎になってなくても、実は非感染の粘膜にこのような非常に微細ながんができるということがわかってきました。これが先ほど言った胃型の胃がんということです。



このようながんを、この微細な血管と、それから組織の構築を反映する拡大内視鏡というものをを用いると、範囲がこのようにわかり、先ほどのような治療ができるというわけです。

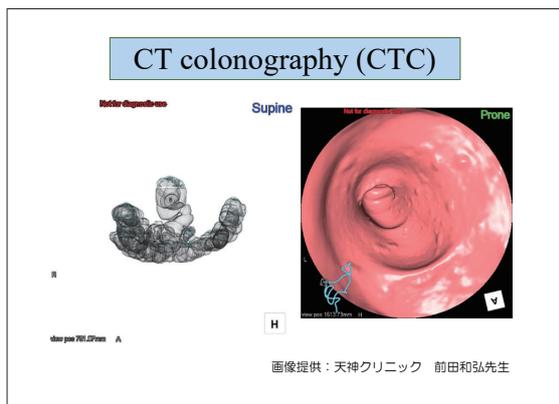


死亡率のほうに目を向けますと、男性では肺がんが一番多くて、胃がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がんというように続きます。



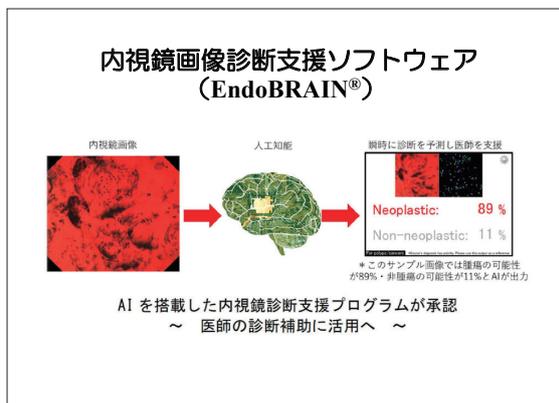
これらのがんの中で、5生率が低いがんというのが消化器の中では、食道、肝臓、膵臓です。これらのがんを早目に見つけることが大事になってきますので、後の話に少しつなげたいと思います。

疼痛がかなり改善しているので、これが受診を強く進めていただく理由にもなるかと思います。



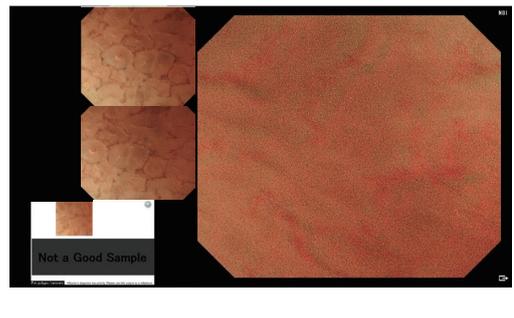
それから、どうしても内視鏡を受けていただけない、難しいという方には、最近では大腸に空気を注入し、その状態でCTを撮影すると、大腸の形がこのように見えるということで、昔、注腸X線造影というのをしていたと思うのですが、それがいろいろな角度から見える状態だということがおわかりになるかと思います。

そしてさらに、バーチャルな内視鏡ということで、ここに今がんが見えてまいります、あたかも内視鏡を入れているかのような画像も作成することができます。これは天神クリニックの前田先生から画像を提供していただきました。



最近、人工知能がいろいろな領域に入り込んでいますが、これは実際の臨床でもう使われているもので、EndoBRAINと言います。これは腫瘍か、そうではないかをコンピューターが判断してくれるというものです。

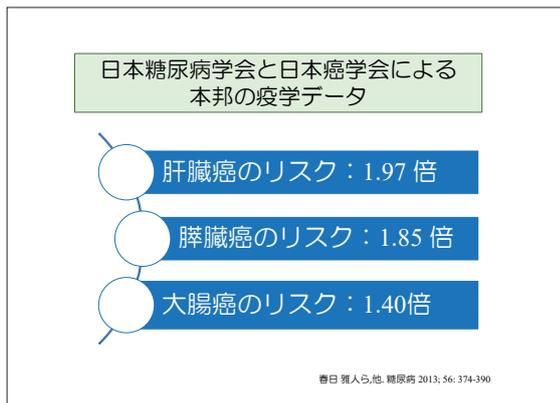
大腸腺腫（中等度異型）



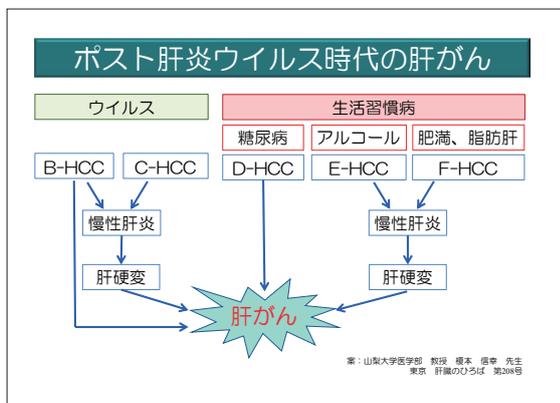
これは実際に私がやっているところです。この腫瘍は、この血管の構築を今の静止画でコンピューターのほうが解析して、この血管の構築だったら腫瘍の可能性が99%ですよということが言えるということですが、今現在は、腫瘍か非腫瘍かぐらいしかわからないのですが、今後、このがんは内視鏡で治療していいかどうか、手術をしないといけないかどうか、それから、生検をしなくても、腺腫か、がんか、それから正常な組織かというのがわかってくる時代になってくるかと思います。



先ほど小川先生が講演されたように、肥満が増えているということで、糖尿病や高血圧、脂質異常はどんどん、どんどん増えていると思います。



これがなぜがんと関係があるかという、実は、糖尿病をお持ちの患者さんは、肝臓がんのリスクが約2倍、膵臓がんのリスクが1.85倍、大腸がんのリスクも1.4倍だと言われています。



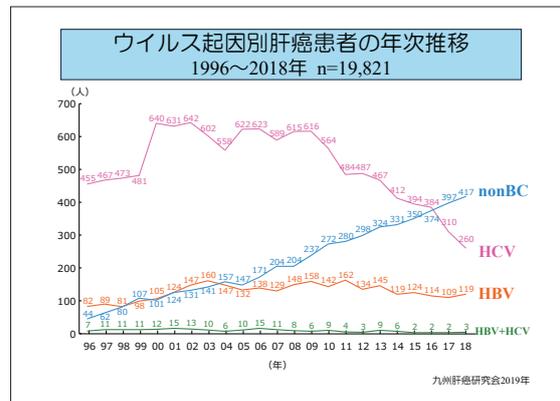
午前中に賞を受賞された先生方が幾人かお話しされていましたが、今、B型肝炎、C型肝炎はウイルスをなくす治療がかなり進んでおり、こちらのいわゆるウイルス性の慢性肝炎から肝硬変、肝がんになるルートは少し減ってくるであろうと。しかしながら、糖尿病、アルコール、肥満、脂肪肝、まさに小川先生がお話しされた、この領域からの肝がん発生が増えてくるのではないかとされています。

症例呈示 70歳代 女性

2型糖尿病、高血圧にて近医加療中。
体重増加と下腿浮腫が出現したために行った
腹部エコー検査で肝腫瘍を指摘された。

これはB型肝炎でもC型肝炎でもない、2型

の糖尿病と高血圧をお持ちの患者さんの症例です。これは体重増加と下腿浮腫がということで、おなかのエコーを撮られたら、いきなりこの巨大な腫瘍が肝臓の中にあったということ。この患者さんは、推測するに、糖尿病がありNASHLになる前の状態で、脂肪肝があり、それから発がんしたのではないかと推測されます。



これは九州肝癌研究会というところが統計をされていて、その年次推移をグラフ化したものです。九州の状態ですが、C型の肝炎からの発がんは減っております。B型はほとんど変わらない状態で推移していますが、明らかにC型でもないB型でもない患者さんの肝がんが増えていくということ、私たちはこういったところにも目を向けないといけないと考えております。

がん診療における消化器内科医の貢献

- 効果的かつ苦痛のない検診の提供
- 早期診断
- 低侵襲治療（内視鏡治療）
- 国民（福岡県民）への啓蒙

がん診療のところを一旦まとめると、効果的かつ苦痛のない検診を提供することや、早期診断、低侵襲治療を提供するのが消化器内科医の医療への貢献になると思います。国民、ここでは福岡県民への検診を受けていただくような啓蒙活動も必要かなと考えております。

本日の講演内容

1. 消化器がん診療の現状と将来像
2. 消化器領域の疾患構造の変遷と動向

がん以外の消化器疾患のお話をしたいと思います。

Science誌が選んだこの10年の10大成果

項目, 分野	腸内細菌叢と炎症の解明が6位と8位
1. The Dark Genome	
2. Precision Cosmology	
3. Ancient DNA	
4. Water on Mars	
5. Reprogramming Cells	
6. Microbiome	
7. Exoplanets	
8. Inflammation	
9. Metamaterials	
10. Climate Change Research	

The 17 December 2010 issue of *Science* includes special sections highlighting the **Breakthrough of the Year and Insights of the Decade**.

これは有名なScience誌が2010年に、この10年の10大成果ということで出されたベスト10です。6位と8位に、腸内細菌叢と炎症の解明というのが入っています。

腸内細菌叢は各種の疾患に関与

Smits LP, et al. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-953

これも小川先生がお話しになったように、腸内細菌というのは、実はいろいろな病気に関連していて、肥満も当然ですが、実は、インスリン抵抗性の2型の糖尿病が腸内細菌を劇的に変える便移植で治ったという報告もあります。

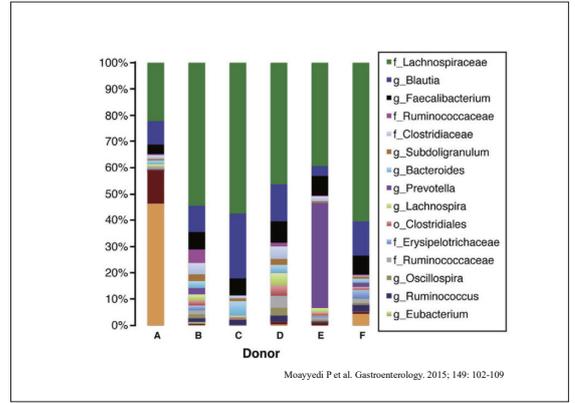
潰瘍性大腸炎に対する糞便移植のRCT

Table 2. Outcome Measures Comparing Fecal Microbial Transplantation With Placebo

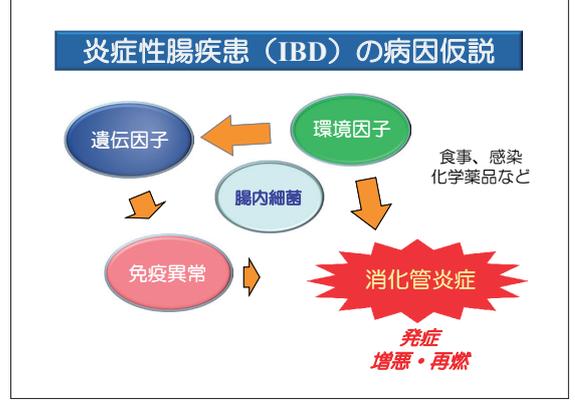
Outcome	Placebo (n = 37)	FMT (n = 38)	P value
Clinical remission, ^a n (%)	2 (5)	9 (24)	.03
Clinical response, ^a n (%)	9 (24)	15 (39)	.16
Full Mayo score	6.34	6.09	.42
IBDQ score	149.38	152.13	.44
EO-SD score	70.07	68.52	.99
CRP, mg/L (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	3.3 ± 3.4	4.9 ± 5.9	.38
ESR, mm/h (n = 17 placebo, n = 15 FMT)	13.1 ± 11.2	15.9 ± 17.0	.59
Proportion with high ESR, n (%)	4 (24)	3 (20)	1.0
Proportion with high CRP, n (%)	5 (29)	2 (13)	.40
Patients with serious adverse events n (%)	2 ^c (5)	3 ^c (8)	1.0

Moayyedi P et al. *Gastroenterology*. 2015; 149: 102-109

私は、実は潰瘍性大腸炎、クローン病の専門家です。潰瘍性大腸炎に関して、糞便移植をすると、ある一定の割合の方が直ってくるということが報告されています。

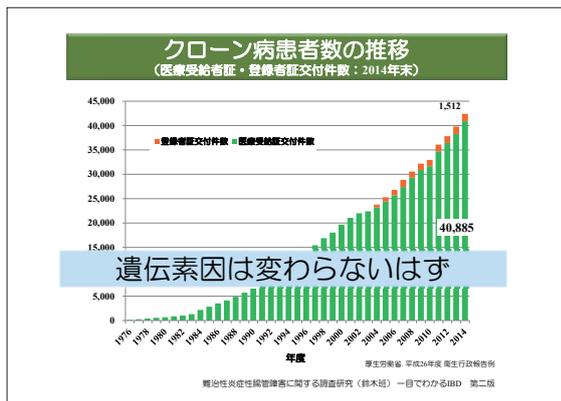


ただし、どなたの便を使っても治るというわけではなくて、腸内細菌というのは多様性が非常に大事なのですが、この六つのドナーのうち、BとDの多様性が比較的保たれている糞便を移植された患者さんは治る人が多かったということもつけ加えて報告されています。



IBDというのが以前は少なかったのですが、どんどん増えています。病気の仮説としては環境因子、遺伝因子、最終的には腸内細菌のかわりのもと、免疫の異常が起こって消化管に炎

症を来すと言われています。



クローン病は経年的にどんどん増えています。日本では増えているのですが、日本人の遺伝的な素因はそう変わりはないはずです。



例えば食生活、それから母乳栄養、小児期の抗生物質の乱用は、その後の腸内細菌を大きく変えると言われており、これがIBDの頻度が上がってくる原因の一つかとも言われています。

炎症性腸疾患の病態解明を治療に応用

- ✓ 環境因子→危険因子を排除する
栄養療法（中心静脈栄養、経腸栄養）、食事療法
- ✓ 腸内細菌→良化（多様性を獲得）する
抗菌療法、糞便移植、栄養療法、プロバイオテックス、ほか。
- ✓ 免疫異常→是正する、免疫能抑制
分子標的薬、免疫調節薬、血球成分除去療法、ほか

そこで、腸内細菌を変える治療とか、最終的に起こる免疫の異常を是正するということが、今、治療の大きなトピックスになっており、先ほどVEGFのお話がありましたが、分子標的薬というのもこの領域に非常に多く使われています。

潰瘍性大腸炎に対する新しい治療

新規治療法（薬剤）	一般名	承認日
顆粒球除去療法（G-CAP）	血球成分除去療法	2000年4月
白血球除去療法（L-CAP）	血球成分除去療法	2001年10月
イムラン	アザチオプリン	2006年6月
プログラフ	タクロリムス	2009年7月
アサコール	5-ASA製剤	2009年10月
レミケード	抗TNF-α抗体	2010年6月
ヒュミラ	抗TNF-α抗体	2013年6月
ペンタサ坐剤	5-ASA製剤	2013年6月
リアルダ	5-ASA製剤	2016年10月
シンボニー	抗TNF-α抗体	2017年5月
レクタブル	ブテソニドフォーム	2017年9月
ゼルヤンツ	トファシチニブ	2018年5月
エンタイビオ	抗α4β7インテグリン抗体	2018年7月

潰瘍性大腸炎だけでも2000年から免疫に関連するようなお薬が幾つも出てきております。

症例：30歳代、男性、小腸大腸型

粘膜治癒達成例

我々も使っているのですが、例えばこのクローン病の症例も、教科書に出てくるような敷石層がインフリキシマブ、レミケードを使うと、これだけきれいに治ってしまう。免疫に作用するようなお薬を使うと、これだけ原因がわからない病気も治ることがあるということです。

症例：70代、女性
肺癌に対する化療中に頻回下痢と血便あり呼吸器内科より紹介

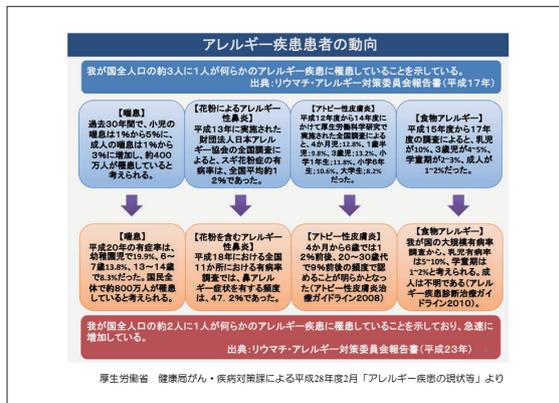
免疫チェックポイント阻害薬投与中

immune-related adverse events (irAE)：免疫関連有害事象

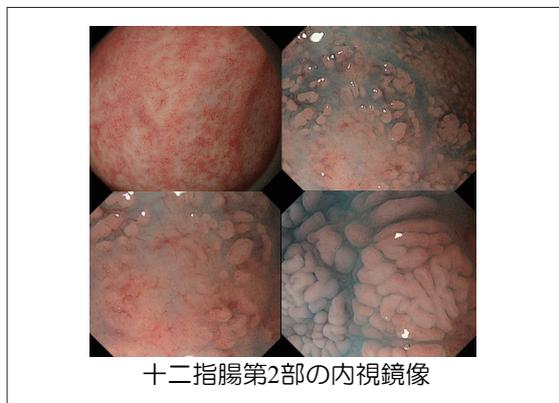
ただし、免疫チェックポイント阻害薬は、抗がん剤として使います。我々、免疫をいろいろ変える治療を手にしましたが、そういうお薬が、逆にほかの免疫疾患を起こしてしまうということもあります。

これは免疫チェックポイント阻害薬を使われ

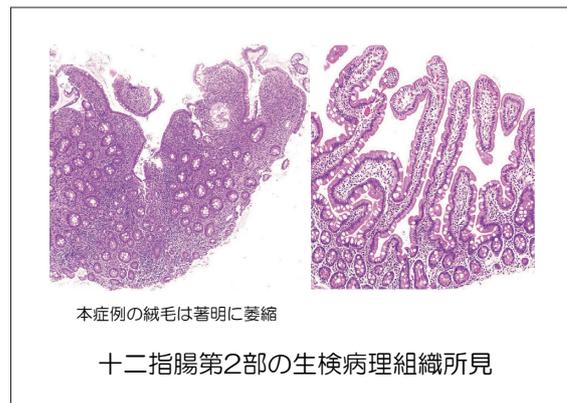
た肺がんの患者さんに潰瘍性大腸炎が発症したという合併症です。こういうことが起こりますし、抗VEGFを全身的に投与すると虚血性腸炎が起こった例もあります。そういったことにも我々は気をつけなければならないということになります。



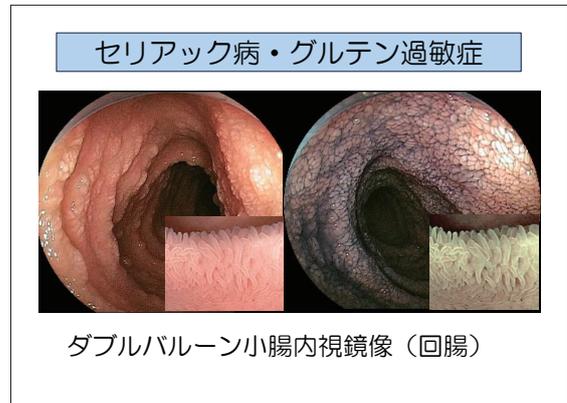
それから、最後に、アレルギー疾患、平成17年では日本人の約3人に1人がアレルギーをお持ちだったのですが、平成23年には2人に1人となっています。これはいろいろなアレルギーがあるわけですが、食物に対するアレルギーも当然ながら増えております。



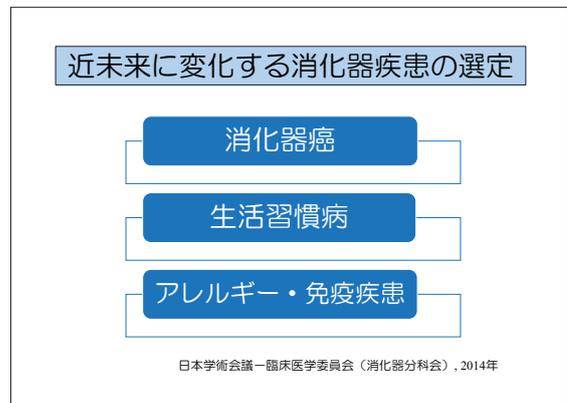
一つ症例を提示しますと、これは十二指腸の粘膜です。これは絨毛ですが、ここには絨毛が脱落して欠けております。



これは生検すると、左のように絨毛が、本来はスライド右のように長くないといけなくて、これを全部広げるとテニスコート1枚分になると言われているのですが、こういうふうにくたっとしてしまふ。



これは何で起こっているかという、教科書的には、あるいは国家試験にはよく出ているセリアック病という病気です。これは欧米人にしか起こらない病気だと言われていたのですが、実は日本人にも出てきつつあるのではないかと。本来はこのような絨毛構造が、このような粒の細かいべたっとした絨毛に変わってしまう。いわゆるグルテンに対する過敏症、アレルギーです。



今日駆け足でお話したのは、消化器のがん、

それから生活習慣病、アレルギー、免疫疾患ですが、これは、実は2014年に日本学術会議で、これから消化器が変わるであろうという疾患が三つあるということで、上げられておりました。

消化器病関連検査件数（各年度9月実績）				
施設	検査種別	1996年 (平成8年)	2005年 (平成17年)	2017年 (平成29年)
病院	上部消化管内視鏡検査	149848	538187	572090
	大腸内視鏡検査	38343	184193	258077
	MRI	109302	761573	942646
診療所 ほか	上部消化管内視鏡検査	73879	327081	500447
	大腸内視鏡検査	14364	74205	136818

厚労省一医療施設調査より作成

まさに今日のお話はそのお話であったのですが、最後に、消化器病の関連の検査というのは、上部消化管・大腸内視鏡、MRIとあります。病院で行う内視鏡検査というのは、以前と比べてもあまり増えていません。実は、クリニックや開業されている医師会の先生方の検査数はどんどん増えております。

地域医療に貢献する消化器内科医の役割と将来像

とくに基幹病院・大学病院

- 疾患構造の変化を把握し、時代に応じた的確な診断と治療
- 各種の新しい診断・治療機器への知識と臨床の場での活用
- 患者・家族への疾患に対する啓蒙
- 地域で活躍する消化器内科医の育成

ということは、そういったところに、最後のところですけども、ちゃんとした消化器内科医を地域に送り出すというのも、基幹病院や大学病院のこれからのあり方の一つかと思います。それを含めて、今日はがんのこと、それからいろいろな治療機器の進歩の話をさせていただきました。



雑駁な話で申しわけありませんでしたが、私の講演はこれで終了いたします。ご清聴ありがとうございました。

「卵巣癌に関する最新情報」



産業医科大学
産科婦人科学
教授
吉野 潔

令和2年2月2日
福岡

卵巣がんに関する最新情報

産業医科大学 医学部
産科婦人科学
吉野 潔

本日は、このような機会を与えていただき、ありがとうございます。産業医科大学産婦人科の吉野でございます。

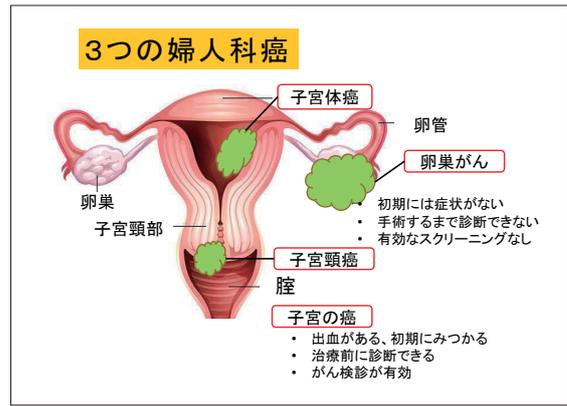
前の3名の先生が大変すばらしい発表をされましたので大変緊張しておりますが、私のほうからは、卵巣がんに関する最新情報ということでお話をしたいと思います。

利益相反 COI 開示

今回の講演内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業
講演料：科研製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、アストラゼネカ株式会社、中外製薬株式会社

本発表スライドは、国内未承認の薬剤ならびに承認外の用法・用量の情報を含みますが、適応外の使用を推奨するものではありません。
各薬剤の「効能・効果」、「用法・用量」につきましては、最新の添付文書をご確認ください。

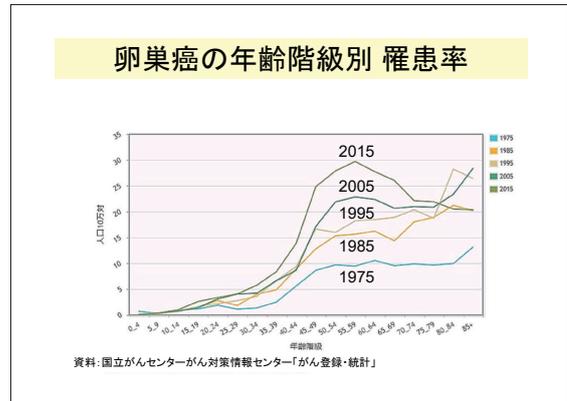
COIは記載のとおりでございます。



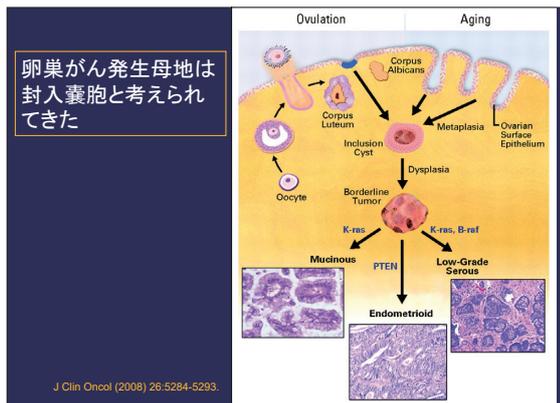
卵巣がんですが、我々産婦人科医が対象にしている疾患は、主に、悪性腫瘍に関しては子宮がん、それと卵巣がん。子宮がんには子宮頸がんと子宮体がんの2種類があります。これが主ながんです。子宮頸部にできるのが子宮頸がん、子宮体部にできるのが子宮体がんです。

この二つに共通しているのが、がんができる出血があります。そのため、膣を通して出血があるということで、比較的初期に見つかることが多いがんです。しかも治療前にがんの診断ができております。また、さらにはがん検診が有効ということなので、卵巣がんと比べると、比較的予後がよい。

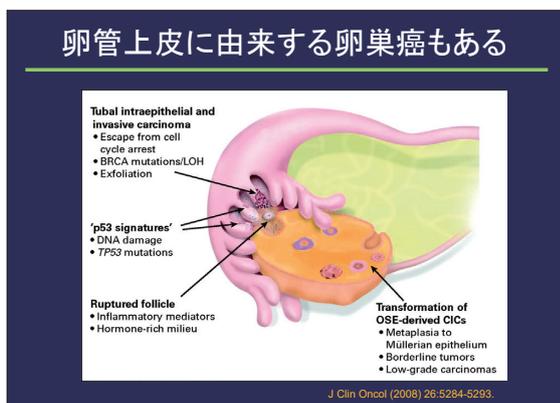
一方、卵巣がんは、患者の腹腔内の臓器のため、初期には症状のないことが多く、しかも、手術するまで診断が付きません。良性と思っていた卵巣嚢腫が実はがんだったりということがまれにあります。さらに悪いことに、有効なスクリーニング、検診などはありません。



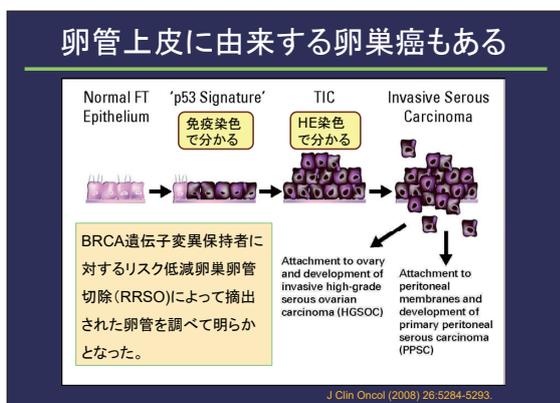
年次経過を見てみると、50代後半、あと60代、このぐらいをピークにして発症するわけです。人口10万人対を見てみると、1975年が10人程度、最近の2015年のデータでは30名程度、年を経ることに罹患率が増えています。



卵巣がんの発症ですが、これは、実は最近のホットな話題で、以前は卵巣の表層、ここの排卵によってできた傷が修復される過程で嚢胞ができる。封入嚢胞と呼んでいたのですが、この一番内側の細胞が、遺伝子変異が蓄積してがんができると言われていました。



ところが、2008年ごろから、そうではなく、卵管上皮からがんが出てくるという説が出てきました。これは、卵管癌ですが、卵管癌の細胞が排卵の後などにできた卵巣表層の傷に移植されて、そこへがんができると。



もう少し詳しく見てみると、卵管癌の正常な上皮が、p53の遺伝子異常が蓄積される。これは免疫染色でしかわかりません。これはp53シ

グネチャーと呼ばれる状況ですが、さらに遺伝子異常が蓄積すると、HE染色でわかる上皮内がんができます。これがさらに進行すると、高異型度漿液性がん、いわゆる卵巣がんの最も多いタイプの漿液性がんができる。それが卵巣に移植されるとHigh-grade serous、腹膜に移植されると腹膜がんができるということがわかってきました。

これらは、BRCA遺伝子変異保持者、HBOCH、遺伝子性乳がん卵巣がん症候群の家系の方に対する予防的な卵巣卵管切除、この摘出した卵管を詳細に調べることによってわかってきたことです。

卵管結紮と卵巣がんリスク

Million woman study (英国)

対象: 50-64歳の女性 100万人
登録期間: 1996-2001
婦人科がん、乳がんの発生を前方視的に観察
追跡期間: 13.8年

卵管結紮	なし	あり
登録数	886,866	246,048
卵巣癌発症総数	6,693	1,342
1年間10万人当たりの発症数	122.6	33.9*

*p < 0.0001
Int J Cancer. 2016;138(5):1076-84.

疫学的な研究からも、卵管が卵巣がんになっているというを示すデータがあります。

これは英国のデータで、Million woman studyという試験です。50～64歳の女性100万人を登録して、毎年毎年、婦人科がん、乳がんの発症に関して前方視的に見ていくという研究です。

卵管結紮、最近はあまりそういうことはないのですが、避妊目的で卵管結紮がよく行われていました。卵管結紮をしているグループとしていない人、この2群で卵巣がんの発生を見たものです。

1年間10万人当たり、卵管結紮をしていない人が122名、卵巣がんができた。ところが、卵管結紮あるいは摘出をしていると33名しか出てこなかった。有意に下がっているわけです。

卵管結紮と卵巣がんリスク

Million woman study (英国)
組織型別のリスク低減効果

- High-grade serous (RR: 0.77, 95% CI: 0.67-0.89)
- Endometrioid carcinoma (RR: 0.54, 95% CI: 0.43-0.69, n = 690)
- Clear cell carcinoma (RR: 0.55, 95% CI: 0.39-0.77, n = 401)
- Low-grade serous (RR: 1.13, 95% CI: 0.89-1.42)
- Mucinous adenocarcinoma (RR: 0.99, 95% CI: 0.84-1.18, n = 836)

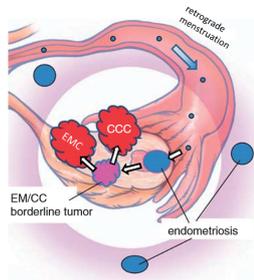
卵管結紮によってHGSは3割減、
類内膜癌、明細胞癌は半減している

Int J Cancer. 2016;138(5):1076-84.

これを組織型別に見てみますと、先ほどお話しした、卵管から出てきたであろうHigh-grade serousに関しては、相対リスクが0.77、さらにEndometrioid carcinoma, Clear cell carcinoma、これに関しては約半数減らしているということがわかりました。

すなわち、卵管結紮あるいは摘出によって、High-grade serousが3割減っている、類内膜がん、明細胞がんはさらに減って半減しているということがわかりました。

明細胞癌、類内膜癌は子宮内膜症から発生する



Am J Surg Pathol. 2010. 34(3):433-43

そもそも明細胞がん、類内膜がんという組織系の卵巣がんは子宮内膜症から発生すると考えられており、その内膜が逆流してくる経路である卵管を摘出することにより卵巣がんが減るのは、非常に理にかなっています。

卵管結紮、卵管切除で卵巣がんになるリスクが減る

Falconer et al., JNCI (2015)
Gaitskell et al., IJC (2016)

子宮を摘出するときに卵管も摘出することが勧められています(OBS*)

Obstet Gynecol. (2015), Cancer (2015)

平成29年10月(2017)

日本産科婦人科学会 理事長 藤井 知行、婦人科腫瘍委員会前委員長 片淵 秀隆
婦人科腫瘍委員会委員長 榎本 隆之、委員 三上 幹男

*Opportunistic Bilateral Salpingectomy

このように、卵管結紮、卵管切除で卵巣がんが減るということが2015年からは世界中でわかってきたので、子宮をとるときには卵管もとりましょうと言われていました。日本でも、2年おくれて2017年に、日本産科婦人科学会、婦人科腫瘍委員会の名前で、こういったOBS、卵管摘出が勧められております。

卵巣がんの予防

排卵抑制(ピル)の服用 (RR, 0.78: 1-4年使用)

Lancet 2008

卵管結紮/摘出 (RR, 0.6 付近の論文多い)

BRCA遺伝子変異保持者に対するRRSO

卵巣は65歳までは残すほうが長生きする

Obstet Gynecol 2005

卵巣がんはスクリーニングはなかなか難しいのですが、予防効果があるというものもあります。

一つは、排卵抑制ピルの服用で、卵巣の物理的な傷を減らすということが、その要因であろうと考えられております。1年から4年使うと、リレーティブリスク0.78というのがランセットに出ております。卵管結紮・摘出が、先ほど申したように、リレーティブリスク0.6付近の論文が多数出ております。

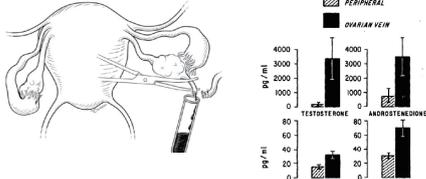
また、BRCA遺伝子変異保持者に対するRRSO、予防的卵管・卵巣切除、これは80%の卵巣がん、あるいは腹膜がんを減らすことがわかっています。ただし、卵巣は65歳までは残してあげたほうが長生きするということも言われています。

閉経卵巣もホルモンを分泌している

Endocrine Function of the Postmenopausal Ovary:
Concentration of Androgens and Estrogens
in Ovarian and Peripheral Vein Blood

HOWARD L. JUDD, GEORGE E. JUDD, WILLIAM E. LUCAS,
AND SAMUEL S. C. YEN

TAH BSO 時に卵巣静脈より採血 末梢血との比較



J Clin Endocrinol Metab. 1974;39(6):1020-4

FIG. 1. The mean \pm SD serum testosterone, androstenedione, estradiol, and estrone levels in peripheral and ovarian veins in 10 postmenopausal women.

ということかという、閉経した後も卵巣はホルモンを分泌していると。我々婦人会は、閉経している患者さんの、例えば子宮筋腫をとる場合に、予防的に卵巣も一緒にとりましょうと以前は言っておりました。ところが、閉経した患者さんの卵巣静脈と末梢の静脈のホルモン値を調べてみると、卵巣からはまだホルモンが出ているということがわかっております。

卵巣摘出は寿命を縮めるか？

Expert Reviews

Ovarian conservation vs removal at the time of benign hysterectomy

Marisa R. Adelman, MD; Howard T. Sharp, MD

- 米国では40-50%の子宮摘出時にBSOが行われている(卵巣癌予防)
- 一方、外科的閉経による弊害が懸念されている

Am J Obstet Gynecol. 2018 ;218(3):269-279

特にアメリカのほうでは、外科的な閉経による弊害が懸念されているので、非常に議論的になっています。

卵巣摘出(BSO)は寿命を縮めるか？

著者、年	BSOによる寿命短縮	BSOによる相対リスク
Rocca et al, 2006	Yes	HR 1.67 (45歳未満)
Parker et al, 2009	Yes	HR 1.13
Jacoby et al, 2011	No	HR 0.98
Parker et al, 2013	Yes	HR 1.41 (50歳未満)
Gierach et al, 2014	Yes	HR 1.20 (35歳未満)
Mytton et al, 2017	Yes	卵巣温存によりHR 0.64

Am J Obstet Gynecol. 2018 ;218(3):269-279

これはアメリカンジャーナルです。産婦人科医では有名な雑誌ですが、2018年のレビューによると、六つの大きなスタディーがあり、BS

O、両側の卵巣・卵管摘出による寿命の短縮、六つのうち五つはあるであろうということが言われております。ただし、50歳未満、35歳未満、45歳未満ということがあるので、閉経以降の患者さんの卵巣をとることが、どれだけいいのか、悪いのか、結論はいまだに出ておりません。

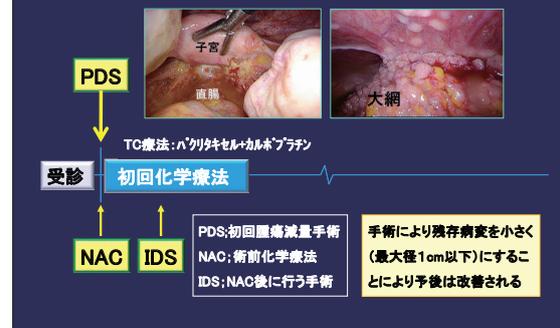
卵巣摘出による影響

- 卵巣癌、乳癌のリスク ↓
- 大腸癌、肺癌のリスク ↑
- 冠動脈性心疾患のリスク ↑
- 骨粗鬆症のリスク ↑
- 認知機能の低下

Am J Obstet Gynecol. 2018;218(3):269-279

しかしながら、このレビューの論文の中で言われているのは、卵巣摘出により卵巣がん、乳がんのリスクは減ると。理由はよくわからないのですが、大腸がん、肺がんのリスクは上がっている、冠動脈性心疾患のリスクは上がる、骨粗鬆症のリスクは上がる、さらに認知機能が低下するということが言われております。

進行期卵巣癌の治療経過



そのように、いろいろな予防等スクリーニングしても、なかなか卵巣がんは初期に見つかりません。半数以上の卵巣がんが見つかる場合は、これは腹腔鏡でおなかの中を見たところですが、腹腔内に播種して、上腹部にも播種している、これはいわゆるⅢ期の卵巣がんです。こういった状況で見つかります。最初にできるだけ手術でとって、その後抗がん剤をする治療と、最初に抗がん剤治療を数回して、後に手術をするという、どちらかを選択されます。

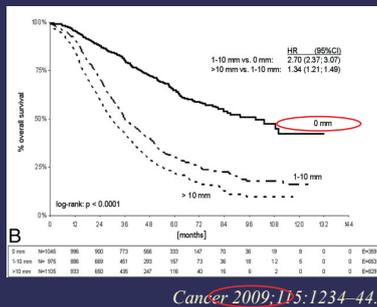
本日の話題

- 進行期卵巣がんの手術
- 現在使われている分子標的薬
- 再発癌に対する手術
- 今後出てくる治療

本日の話題

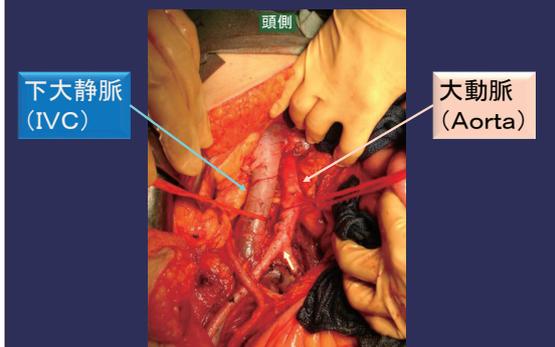
- 進行期卵巣がんの手術
- 抗がん薬治療
- 再発癌に対する手術
- 今後出てくる治療

卵巣癌の残存腫瘍サイズと予後 3000例の解析



手術に関しては、手術のときの残存病巣が予後に影響するということが以前から言われていますので、我々産婦人科医は、卵巣がんが腹腔内に播種した状態でも、頑張って外科の先生の協力のもと、きれいにとっていくようにしております。

卵巣がん手術(リンパ節摘出後)



手術が終わると、大体このようにおなかのなかはむきむきになっています。

卵巣癌に対する標準的な初回化学療法

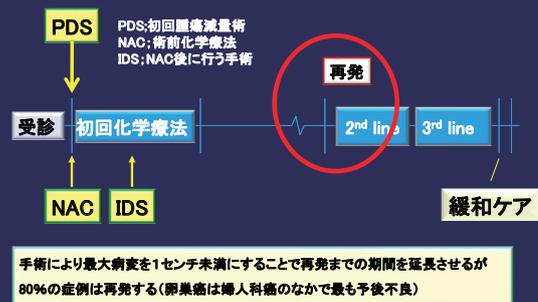
TC 療法
 Paclitaxel 175 mg/m²
 Carboplatin AUC=5
 3週毎 6コース投与

海外では PC あるいは CPと略される

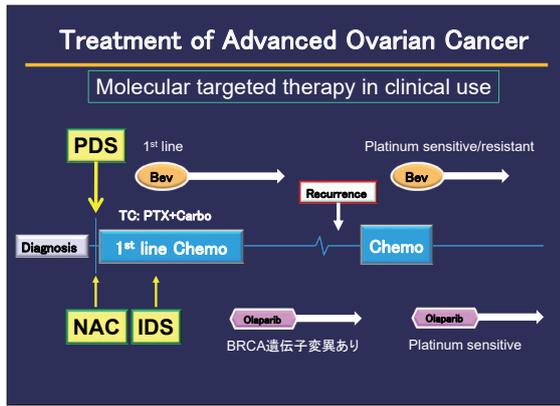


そういった手術後の標準療法は、我々はTC療法と呼んでおります。PaclitaxelとCarboplatin、これを3週間ごとに6コース投与する、これが標準的な治療になります。

進行期卵巣癌の治療経過



このように初回治療をしていくわけですが、Ⅲ期以上の卵巣がんの患者さんの80%以上は再発する。私もほぼ全例再発するというつもりで治療しています。

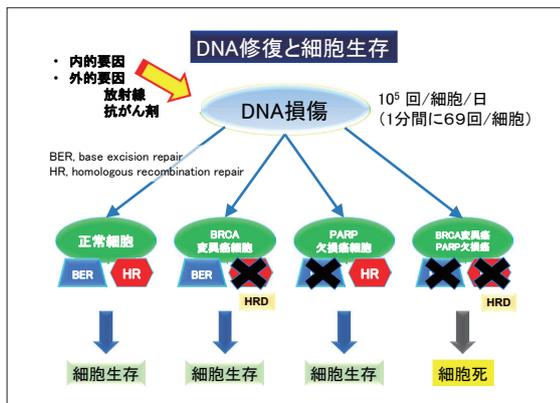


再発に対しては、以前は抗がん剤を使うしかなかったのですが、数年前から、分子標的薬、先ほど眼科の先生もおっしゃっていました、VEGF阻害薬、ベバシズマブ、これが適用になっています。Platinum-sensitive/resistant、両方も再発に対する適用になっています。

新しくオラパリブというお薬、PARP阻害剤がさらに保険適用になっております。このオラパリブの話をこれからしていきたいと思ます。

プラチナ感受性再発卵巣がん治療 最近の話題

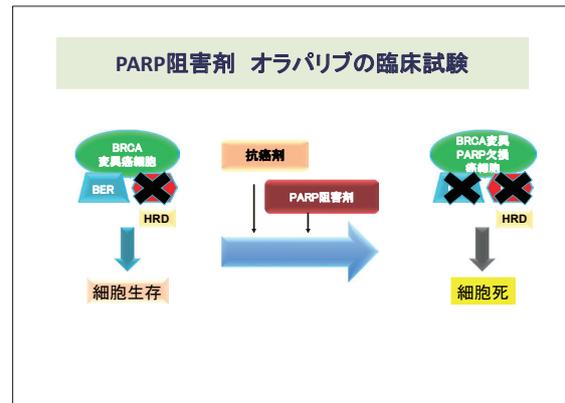
- ◆PARP 阻害剤の登場
- ◆再発がんに対する手術療法



PARP阻害剤と言われるお薬ですが、人間の細胞、1個の細胞は1日に105回のDNA損傷が来ていると。その要因としては、放射線だとか抗がん剤、そういったものが要因です。DNA

が損傷を受けても、正常な細胞であれば主に2種類の方法、Base Excision Repair—BER、あとはHomologous Recombination Repair、どちらかが機能しておれば、細胞はDNAの損傷を修復して生存できると。

BRCAの変異のがん細胞は、先ほどお話しした、漿液性がんのほとんどが、このHRD、HRが機能していない状況と言われているので、もともとこういう状況にあるわけです。PARP阻害剤というのは、このBERを阻害します。

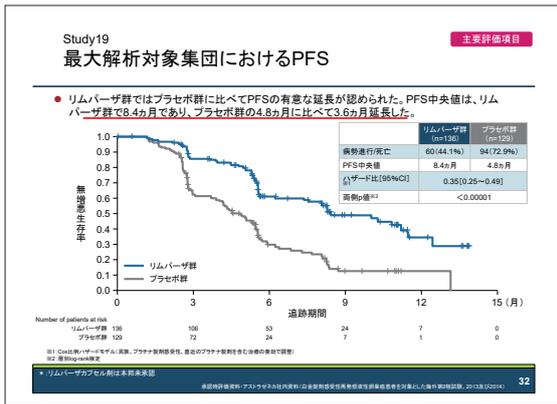


両方が阻害されて細胞が死ぬということであれば、PARP阻害剤、オラパリブを使えば、これはHigh-grade serousの卵巣がんと思ってください、もともとこれはHRDの状態なので、抗がん剤でDNA損傷を与えてやる。そこでPARP阻害剤をさらに追加することにより、両方の修復機能が停止し細胞死に至ると。

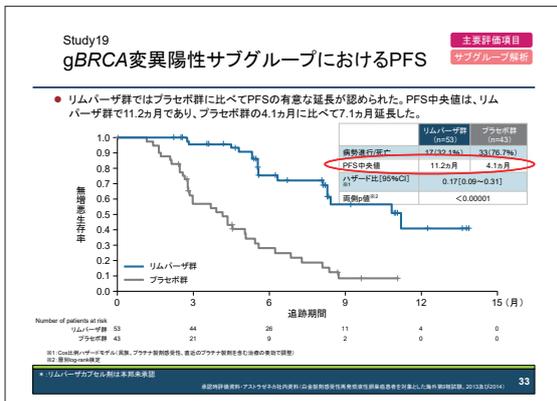
オラパリブ(リムパーザ)臨床試験 (Study19と SOLO2)

Study19: プラチナ製剤感受性再発患者 (BRCA変異(+)またはBRCA変異(-))	SOLO2: プラチナ製剤感受性再発患者 (生殖細胞系系BRCA変異(+))
主要評価項目 PFS	主要評価項目 治験担当医師の評価によるPFS
患者集団: ・ BRCA変異(+) (n=133) または BRCA変異(-) (n=118) ・ プラチナ製剤による化学療法がプラチン以上 ・ 直近のプラチナ製剤による治療でCRまたはPR	患者集団: ・ プラチナ製剤感受性再発BRCA変異(+) ・ プラチナ製剤による化学療法がプラチン以上 ・ 直近のプラチナ製剤による治療でCRまたはPR
1:1 (n=264)	2:1 (n=294)
リムパーザカプセル剤 400mg 1日2回 (n=136)	リムパーザ錠剤 300mg 1日2回 (n=196)
プラセボ 1日2回 (n=128)	プラセボ 1日2回 (n=98)
主な副次評価項目 OS, TFS1, TSS1 TTP (RECISTまたはCA125による) 客観的有効率 (RECISTによる)	主な副次評価項目 病勢コントロール率 (RECISTによる) 腫瘍サイズの変化率 (ベースラインから) 健康関連QOL (HRQL) TFS1, TSS1, OS, FACT-O HRQL

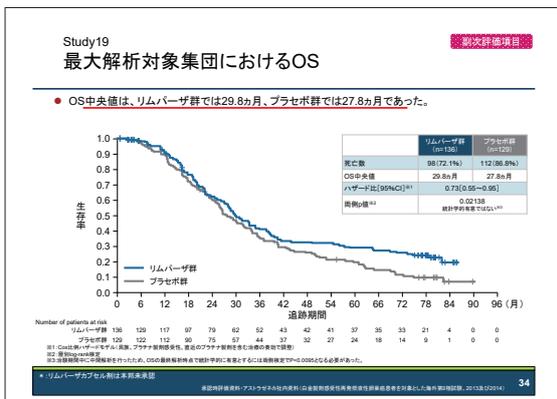
この考えを臨床に持ってきたのが、このオラパリブの臨床試験です。再発の卵巣がんに使われました。BRCAの変異がある人、ない人、どちらもリクルートしています。リムパーザとオラパリブです。PARP阻害剤のカプセルとプラセボ、これを比較してみました。



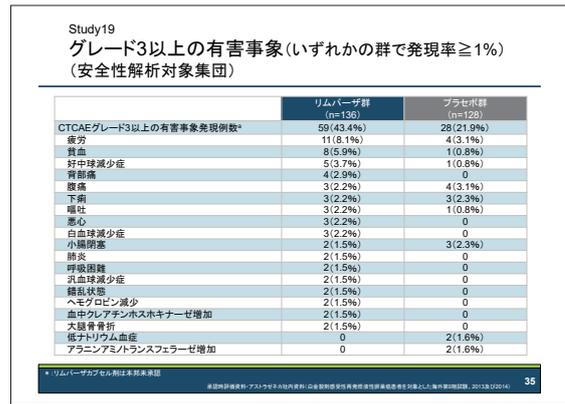
結果です。プラセボ群、このラインがPARP阻害薬がない、それまでの時代のPFS、再発卵巣がんの抗がん剤治療後のPFSになるわけです。リムパーザを追加することにより、この青のライン、これだけ生存延長に寄与しているということがわかりました。



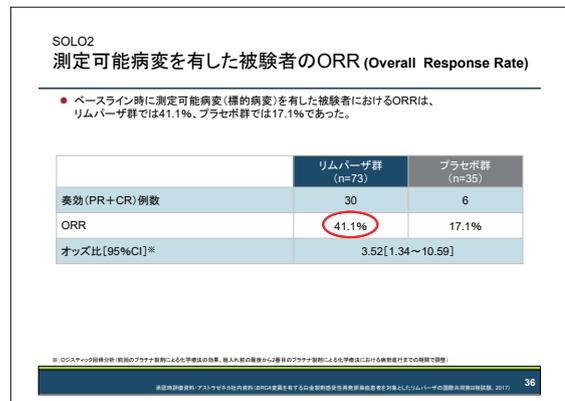
BRC Aが変異陽性のグループは、さらにこの差が開いているので、この薬でよく効いているということがわかりました。



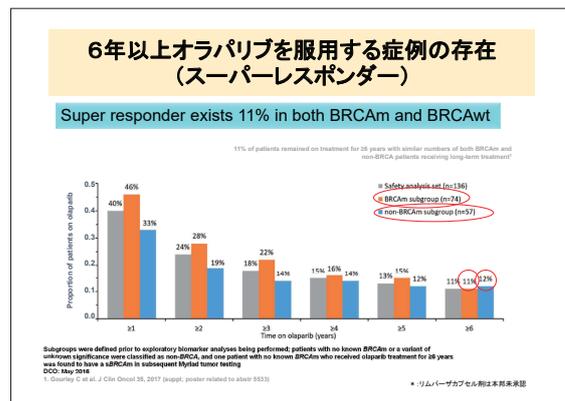
OSに関しては、これは差が出ていないのは、試験後の治療が、クロスオーバーが認められているので、こういった差が出ないというのは当然です。



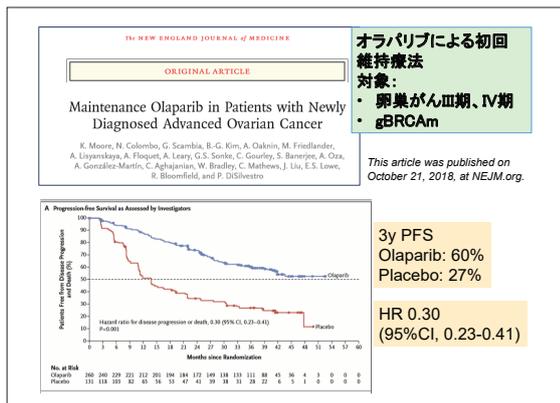
しかも、このお薬はあまり強い副作用がないのです。リムパーザ群のグレード3異常の有害事象が43%あるのですが、ほとんどが疲労や貧血、好中球減少と、わりと致命的な副作用はない、非常に使いやすいお薬ということがわかりました。



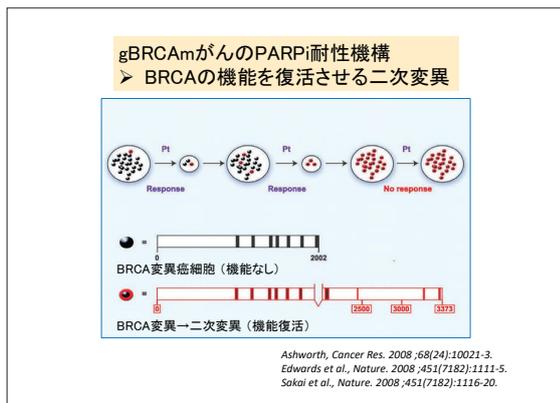
抗がん剤をやった後に病変が残っていて、4割の人の腫瘍が小さくなっていくことがあるので、治療効果も期待できる薬であると。



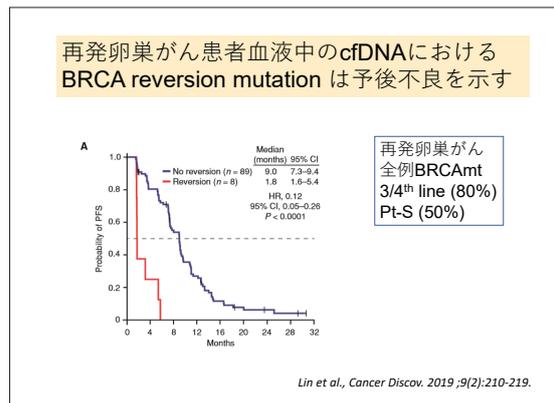
さらに、これはオラパリブの治療を始めて、どれぐらい続けているかというグラフですが、何と6年以上ずっとPARP阻害剤を飲んで、再発、進行がないという患者さんが11%います。これは非常に今までにないことで、スーパーレスポンドーと呼ばれております。



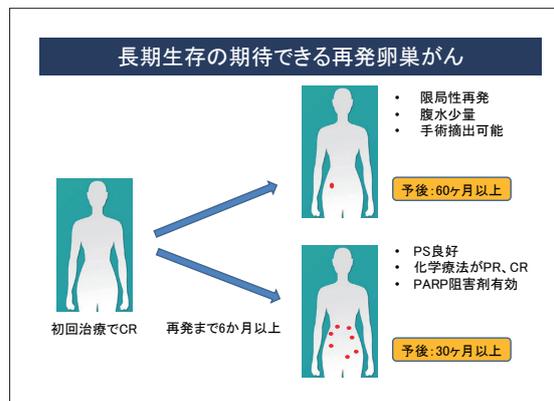
再発の治療に使ってきたのですが、去年から初回治療で、卵巣がんⅢ期、Ⅳ期で、血液検査でBRCAの変異があるとわかった人に関しては、初回で使えるということがわかりました。赤のラインがPARP阻害剤のないプラセボの患者さんです。PARP阻害剤を使った場合は、初回治療で何と5年、6年たっても半数以上の人が再発をしないで長生きをしています。これは我々婦人科医にとっては非常に画期的なことです。



ただし、永遠に効くというわけではなくて、こういったPARP阻害剤の耐性機構がわかってきております。もともとこの黒丸はBRCAが変異した細胞です。卵巣がんの細胞とってください。最初のうちは薬が非常によく効きます。抗がん剤のPARP阻害剤がよく効くのですが、変異していた細胞が、さらにもう1回機能が復活するような二次変異が起きてくる場合があります。それによってPARP阻害剤に抵抗性を持った卵巣がんが増えてくるということが、2008年ごろからもう基礎研究でわかっていました。



臨床データを使って報告されたのが去年です。赤のラインが二次変異が起きた、機能が復活する変異を持った細胞がある人です。ない人も厳しいのですが、もともとが厳しい卵巣がんの再発の方なので、こういうラインになっております。



最後にまとめます。今までは卵巣がんⅢ期、Ⅳ期というのは、もうほぼ1年、1年半ぐらいで寿命というように考えられていました。ところが、中には長期生存可能な卵巣がんというのもわかってきました。条件としては、初回治療後から再発するまで6カ月以上経過している人、しかも元気があり、抗がん剤が効いている人、そういった人はPARP阻害剤が有効で、再発しても30カ月以上期待できる。さらに1カ所、2カ所の再発で手術でとれるということであれば、卵巣がん再発しても、5年は生存できるのではないかと考えられてきました。

今後は、こういったラインに乗ってこない、非常に予後の厳しい患者さんに対しても、治療方法を考えていかなければならないというのが婦人科医としての意見です。

謝 辞

- ご清聴ありがとうございました
- 福岡県医師会の先生方、
座長の金澤 保教授に感謝いたします

謝辞はスライドに代えさせていただきます。
ご清聴ありがとうございました。

「ヒザをまもる：アライメントから考える変形性膝関節症の最新治療」



福岡県整形外科医会
秋山クリニック
理事長
秋山武徳



皆さん、こんにちは。秋山クリニックの秋山です。

私は、膝のアライメント異常というものと膝関節症の治療に関してお話をさせていただきます。

皆さん、ご自身の膝を見てください。O脚の人がいたり、X脚の人がいたり、真っすぐな人がいたりすると思います。そういう下肢のバランス異常をアライメント異常と言い、それが変形性膝関節症に影響することが考えられています。さらに、そのアライメント異常の矯正によって膝関節症の治療ができると、そういうお話を今日はさせていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いします。

変形性膝関節症(膝OA)

関節軟骨が**変性(老化)**し、**すり減り**、痛みや水腫、可動域障害などの様々な症状を引き起こし、徐々に膝関節が**変形**していく病気

変形性膝関節症とは、関節軟骨が変性、老化し、すり減り、痛みや水腫、可動域障害などの

さまざまな症状を引き起こし、徐々に膝関節が変形していく病気です。レントゲンでは軟骨は見えないので、この方のように内側型であれば内側が徐々にすき間がなくなっていくことです。通常軟骨はスライド左下のように関節鏡で見ると、白っぽくつるんとしています。これが、だんだんすり減ってスライド右下のように骨が露出してくるといふ病気です。

日本における膝OA推定患者数
(The ROAD Study; >40years old, KL2以上)

total	2530万人
men	860万人
women	1670万人

65歳以上の**55%**が罹患している国民病の一つ

Yoshimura N. Clin Calcium, 2011

日本におきまして、膝のOA、つまり変形性関節症のことですが、推定患者数、何と2,530万人もいると報告されています。これはレントゲン上で、40歳以上のある程度軟骨のすき間がなくなった患者さんの推定患者数を調査した結果です。女性のほうが少し多いです。しかも65歳以上の55%が罹患している国民病の一つと考えられてます。

膝OAのリスクファクター

年齢・性別・BMI・アライメント不良・スポーツ歴
外傷歴(軟骨損傷、半月板損傷、靭帯損傷)

リスクファクターですが、当然年齢、性別、BMI、アライメント不良、スポーツ歴、外傷歴と、いろいろなことが影響していると考えられています。

膝OAとアライメント不良

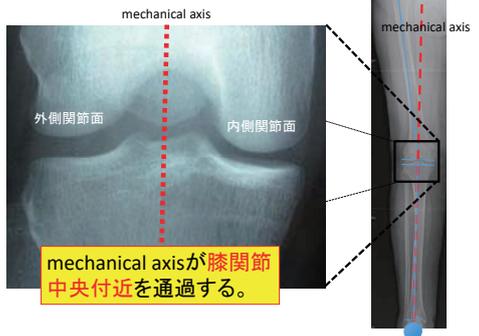
Table 5. Metrics factors discussed in the reviewed studies

Definition	Study	Analysis of determinant	Definition of knee OA progression	OR/RR (95% CI)	Associated knee OA progression	
Class	DXI	Alignment	Bosner et al. (17), 2007	Varus versus neutral	Increase KRI ≥ 1 (flexion) KRI ≥ 2	OR 2.09 (1.07-3.99) +
				Valgus versus neutral	Increase KRI ≥ 1 (flexion) KRI ≥ 2	OR 1.92 (0.84-4.05) +
W of	SI	(n = 2642)	Clegg et al. (16), 2002	Varus versus neutral	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.50 (0.87-6.39) +
				Valgus versus neutral	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 4.12 (1.92-8.82) +
				Varus versus neutral (KLI ≥ 1)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 11.0 (3.16-37.8) +
				Valgus versus neutral (KLI ≥ 1)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 26.0 (9.26-72.8) +
				Varus versus neutral (KLI ≥ 2)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 10.4 (2.76-38.3) +
				Valgus versus neutral (KLI ≥ 2)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 17.0 (6.07-47.0) +
				Varus versus neutral (KLI ≥ 3)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 14.9 (6.05-37.3) +
				Valgus versus neutral (KLI ≥ 3)	Change JSN > 1 grade on a 4-grade scale	OR 10.4 (2.76-38.3) +
				Flexion OA, fourth versus first quartile	Medial jointfunctional change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.09 (0.89-4.41) +
				Flexion angle, fourth versus first quartile	Medial jointfunctional change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.23 (1.10-4.50) +
				Flexion angle, fourth versus first quartile	Lateral jointfunctional change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 1.13 (0.57-2.24) +
				Ale	Sita	Miyazaki et al. (16), 2002
Valgus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.13 (1.14-3.11) +				
Varus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 4.99 (2.20-10.92) +				
Valgus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.98 (1.31-6.89) +				
Varus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 4.89 (2.11-10.32) +				
Valgus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 3.42 (1.31-8.96) +				
Varus versus neutral	Change medial JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 3.59 (2.02-6.30) +				
Valgus versus neutral	Change lateral JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 4.85 (3.17-7.42) +				
Varus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.14 (1.00-4.51) +				
Valgus versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 2.31 (1.11-4.81) +				
Varus ($< 182^\circ$) versus neutral	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 1.17 (0.67-2.08) +				
Addition movement	(n = 56)	Miyazaki et al. (16), 2002	Varus ($< 5^\circ$ or weight \times height) ≥ 5 versus < 5 (or weight \times height) < 5			
			Varus ($< 5^\circ$ or weight \times height) ≥ 5 versus < 5 (or weight \times height) < 5	Change JSN ≥ 1 grade on a 4-grade scale	OR 6.46 (2.49-17.2) +	

アライメント不良は膝OA発症・進行のリスクファクター

これはメタアナリシスですね。膝のOAがレントゲンの発症進行するリスクファクターを調べたメタアナリシスです。その中で、非常にたくさんの論文が、OAの進行とアライメント不良は関連があると言っています。よって、アライメント不良は、膝OA発症・進行のリスクファクターということです。

正常な膝関節アライメントとは



これは全下肢撮影と言われるものです。正常な膝アライメントはどうかというと、通常、股関節から足首の中心に線を描きます。これを荷重軸、mechanical axisと言います。この膝の中心を見ていただくと、この荷重軸が真ん中を通るのが正常な膝関節アライメントということです。

膝関節アライメント異常



これが、外側におれると外反膝変形、内側におれると内反膝変形というアライメント異常が起こります。つまり、関節症の方向性と程度にアライメント異常は影響しているということです。

膝関節アライメント異常とThrust



内反Thrustは膝OA発症、進行のリスクファクター
Koga Y. Biomed Mater Eng 1998

内反ThrustのあるOA膝はThrustのないOA膝と比較すると、OA進行のリスクは4倍

Chang A. Arthritis Rheum. 2004

これはO脚の人です。歩いている姿をよく見ると、体重がかかった瞬間に膝が外側におれます。ぐっぐっとおれます。これをスラストと言います。横おれということです。O脚に加え、このスラストが膝OAの発症・進行の大きなリスクファクターになります。スラストのない方と比較すると、スラストのあるOA患者さんのOA進行リスクは4倍にはね上がると報告されています。

膝OAの治療(アライメント異常あり)

保存治療
生活指導・体重管理・運動療法・内服注射・装具療法
3か月程度の保存治療でも改善なく、OAが進行

手術治療

若年・活動的・関節破壊が軽度の場合
膝周囲骨切り術(関節温存手術)

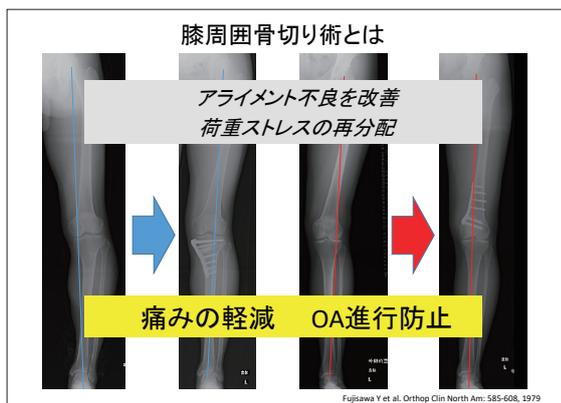
高齢・関節破壊が高度
人工関節置換術(関節再建手術)

McArdin, T. E. et al. Osteoarthritis Cartilage. 2014, 22(3), 363

アライメント異常がある方の治療は、どうするかというと、やはり最初から手術をするわけにはいかないのです。まずは保存治療をすることになります。保存治療というのは、生活指導「正座はしちゃだめですよ」とか「しゃがみ込みはできるだけやめてね」とか、また体重管理です。体重も深く関係してきます。あと運動療法、内服、注射です。NSAIDsの内服であったり、ヒアルロン酸の注射、ステロイドの注射、あとはインソールなどの装具療法をまず行います。その後、3カ月程度保存療法を行っ

でもなかなか改善がないという場合に、手術療法ということになります。

手術療法は、大きく分けて二つあります。若い人で、活動的、関節破壊が非常に軽いという方、膝を残し、関節を温存したい患者さんに対しては、膝周囲骨切り術を行います。しかし、関節の破壊が非常に強い、また高齢という場合は、関節の再建、つまり人工関節置換術ということになります。スライドの一番右のレベルまで、関節が壊れてしまうと、人工関節しか手がないということです。

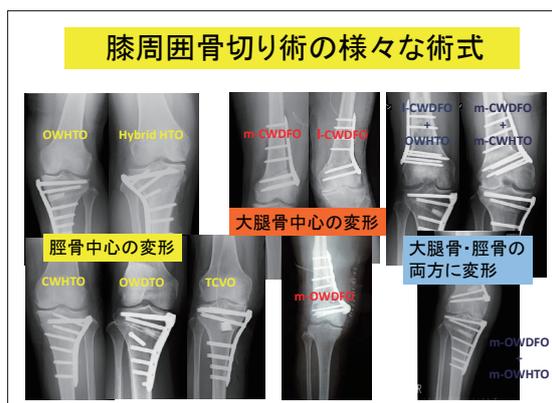


膝周囲骨切り術が、今日のメインの話になります。膝周囲骨切り術は、O脚の人は少し荷重軸を外側に移動する、また、X脚の人は荷重軸を少し内側に移動することによって、アライメント不良を改善して荷重ストレスを再分配することで、痛みの軽減とOAの進行防止を図るとい手術です。



骨切り術の基本的なコンセプトについて話します。膝のアライメントをつくっている骨は、大腿骨と脛骨、二つの骨があり、この二つのどこに変形があるかをしっかりと判定した上で、変形中心を考慮した骨切り部位の選択をして、アライメント不良を改善することがコンセプト

です。つまり、変形のある場所にに応じて、アライメント不良を改善させることが重要です。



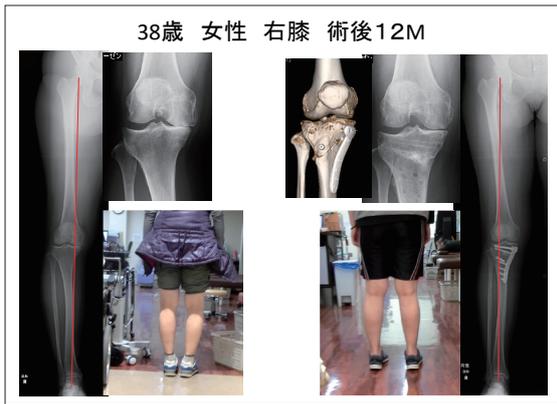
膝周囲の変形には様々なパターンがあります。脛骨中心の変形、大腿骨中心の変形、両方に变形がある患者さんが存在するため、骨切り術は変形の場所に依じていろいろな組み合わせで行い、アライメントを改善するというのが最近の主流です。

症例を出していきたいと思います。



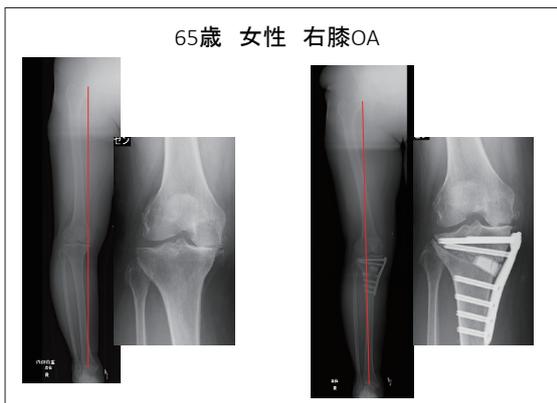
この方は60歳の女性です。右膝のOAです。スライド左のように、O脚があって内側の関節の隙間がなく、内側に荷重軸がぶれています。スライド右が術後ですが、脛骨内側で骨を切って、この内側を開くことによりX脚にする。当然開いたらそのままではいけないので、ねじで固定するという手術を行った患者さんです。

6カ月たった状態の動画の写真をお見せします。右膝はずいぶんO脚があり、歩行時外側へのぶれを認めます。一方、右側は手術した後です。骨切り術は、このぶれをなくして真っすぐにする手術です。ぶれをなくすだけでもかなり症状は改善します。

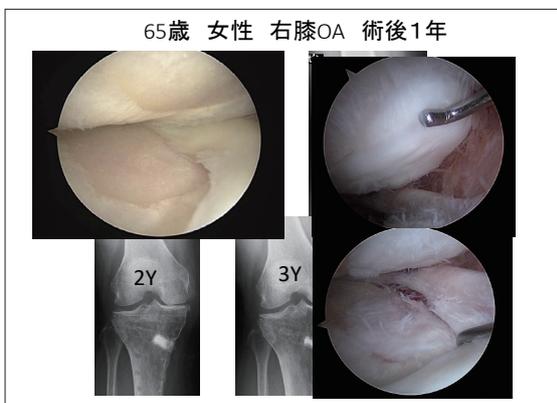


この方は38歳の女性です。38歳と若いですが、右膝は、もう軟骨がないことがわかります。バスケットをされている非常に大きな方で、内側に荷重軸がぶれています。先程の患者さんと同じように、手術を行い、1年で抜釘、ねじは抜いています。

1年後の動画を見ると、バランスを変えることによって、非常に動きやすい膝になっていることがわかります。症状も改善しました。

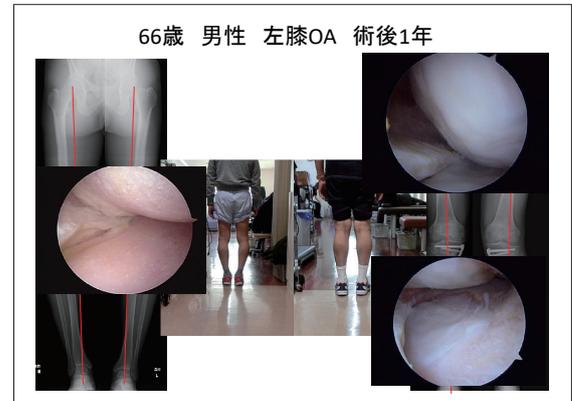


この方は驚いた症例です。65歳、女性。右膝痛です。もう軟骨は残念ながらなくなっているのですが、同様の手術をしました。



手術前、3カ月、1年、2年、3年、4年とレントゲンをお示ししますが、驚くべきことに、

内側の関節裂隙が徐々に広がってきたのです。さらに、関節鏡では、術前全く軟骨がすり切れていました。それが、軟骨が1年後に再生していることがわかります。みんなではありませんが、繊維軟骨というものが再生することがあります。

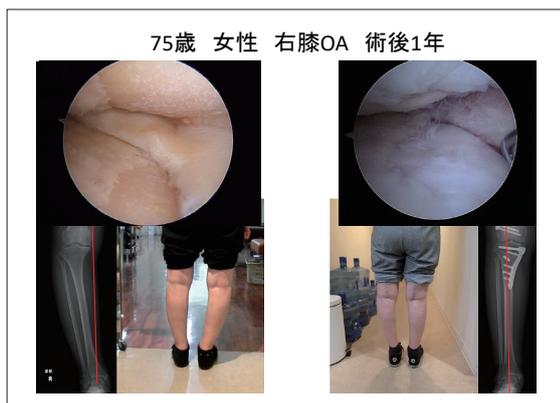


この方は66歳の男性です。両膝手術をした方です。左が手術前の動画です。手術後が右になります。

術前の関節鏡の所見を見てみると、この方も同じように軟骨が全くありません。これが、1年後、ふさふさの軟骨ができていたというのも非常に驚きでした。



さらに、ソフトボールをしている方でしたが、ピッチャーに復帰できました。自分の膝を残すことができ、スポーツに復帰することができるということは、骨切り術が非常に夢のある手術になるのではないかと思います。今はもうソフトボールをしっかりとできますと喜んで頂き、写真、動画を送っていただきました。



この方は75歳の女性です。先ほどまでは脛骨、つまりすねの骨を中心に矯正をしていましたが、この方は非常にO脚の強い方です。軟骨ありません。こういうO脚の強い患者さんは、大腿骨と脛骨の両方で矯正が必要になってきます。動画をお見せしますが、これだけO脚が強いと、横ブレが非常に強く、歩くのも支障がある。大分県の方ですが、骨切りをしてくれということで私のところに来ました。

75歳という年齢ですが、術後の動画です。右膝です。バランスを整えるだけでほんとうに歩きやすくなり、痛みが最近では全くありませんということで、今度は反対側を予定しています。軟骨もしっかり再生をしていました。

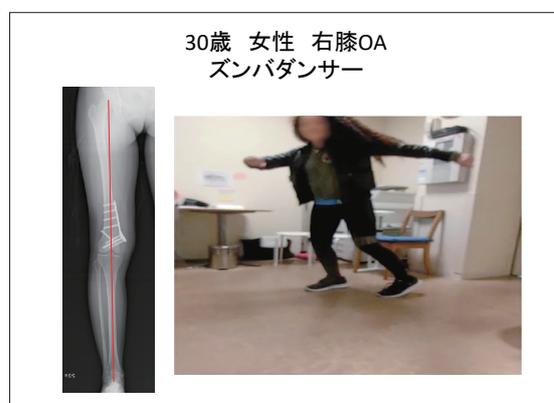


48歳の女性です。今度はX脚の方をご紹介します。この方は過去に外傷がありました。大腿骨の骨折の跡ですが、X脚に変形して癒合したという方です。歩くときに、このように膝の内側がぶつかるのです。これをノック・ニーと言います。

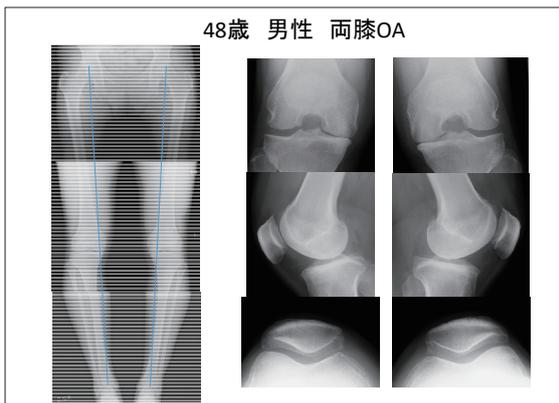
右大腿骨に非常に大きな矯正をしたのですが、小走りができるぐらいになりました。減量するように言っているのですが、なかなか減らしてくれませんね。



この人はズンバダンサーです。やはりスポーツをする方にとって、膝の軟骨が傷むというのは致命的で、アクティビティーがかなり下がってきます。軟骨はまだ少し残ってはいるのですが、少し右膝側にX脚があります。X脚の方はこのように少し内ぶれをします。この方も、大腿骨で矯正をすることによって荷重軸を変えました。術後の画像を見ていただきますと、若干O脚になっているのがわかります。この患者さんのように、体重のかかるところを骨切り術で変えることによって、症状を改善させ、アクティビティーを上げて、スポーツに復帰することが期待できるということです。

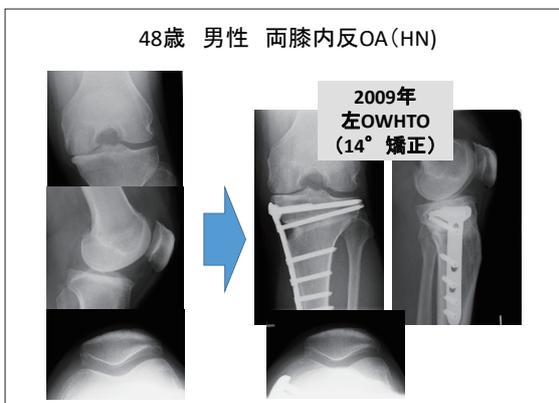


術後の経過ですが、診察室でズンバを踊ってもらいました。右膝が術側ですが、術後にこんなことができるのです。アライメントを整えることにより、自分の膝が残り、ズンバに復帰できたのです。診察室でやってくれとお願いしたら、ずっとやり続けるから、なかなか「やめていいよ」と言うわけにはいかなくて、この後実は、3分間ぐらい続きます。それほど非常に喜ばれました。



では、術後にどのくらいもつかという話を
していきたいと思えます。

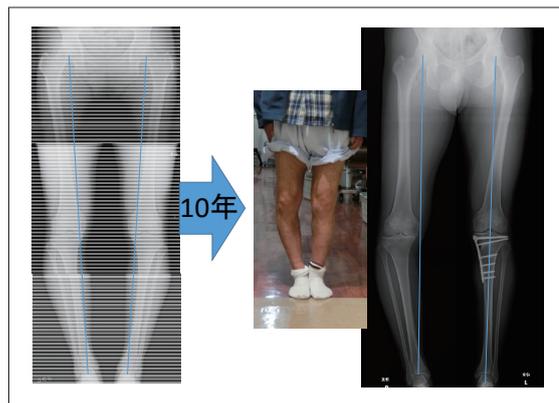
この人は48歳の男性です。両膝ともO脚が
あり、内側の軟骨が同じように傷んでいます。



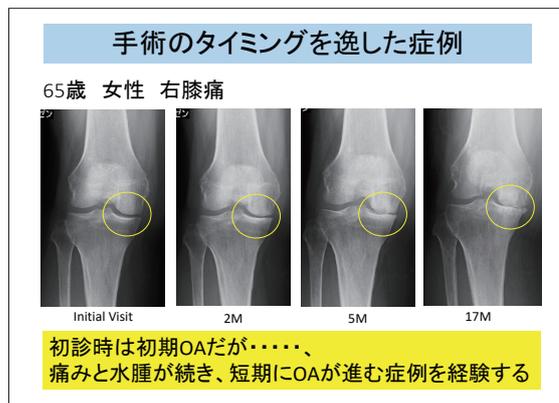
この方は、実は10年前、2009年に、左側の骨切
り術をしております。

10年後、反対側が痛い
レントゲンは？

術後なかなか診察に来なかったのですが、10年
後、反対側が痛いと言って、ようやく来てくれ
ました。



左は手術側、右は手術をしていない側ですが、
10年で、右側はO脚がかなり進んでいることが
わかります。左はアライメントは良好です。こ
のような患者さんをみると、アライメントを整
えるということは、膝を長持ちさせるという点
でも非常に重要だというのがわかります。



一方、我々が外来を見ていると、「ああ、こ
れは早く手術をすればよかった」という方もい
ます。

65歳の女性です。最初に来たときの画像が一
番左の画像です。水がたまって痛いということ
で来られました。2カ月後の画像が2番目です。
内側の関節の隙間が狭くなっています。急激に
狭くなるような患者さんは「早く手術したほう
がいいよ」と手術を勧めるのですが、この方は
薬局を営んでいる方で、なかなか休めないとい
うことで、5カ月まで注射で粘りました。しか
し、3番目の画像のようにさらに悪化したため、
「やはり手術しましょう」と強く手術を勧めた
のですが、あまり言い過ぎたのか、来なくなり
ました。1年半、17カ月後に僕のところに再来
したときには、一番右の画像のように、内側の
関節がかなり破壊されていました。もう手遅れ
ですよ。

初診時は、初期OAだけれども、痛みと水腫が続いて、この患者さんのように短期にOAが進む症例を経験します。

膝周囲骨切り術のコンセプト

アライメント不良というリスク因子を膝周囲(関節外)で矯正し、除痛とOA進行防止を目指す手術(関節再建手術ではない)

OAの進行が予想できるのなら、初期OAの内に手術した方がよいのでは？

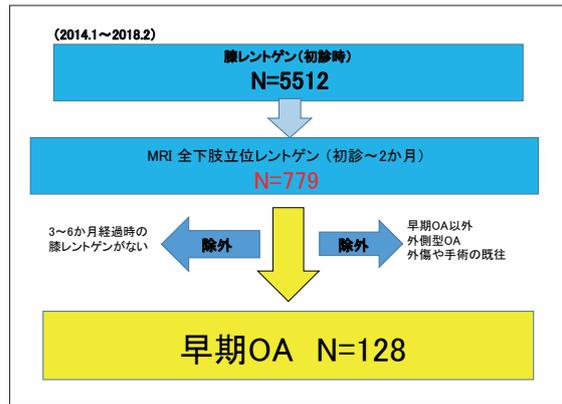
骨切り術のコンセプトは、アライメント不良というリスク因子を、関節の外で矯正をして、痛みをとってOAの進行防止を目指す手術です。基本的にはアライメントを変えるというのは関節再建手術ではありません。もう進行して、関節が壊れると手おくれになります。そのため、OAの進行が予想できるのなら、初期OAのうちに手術したほうがよいのではないかと思います。

保存治療を行った内側型早期OA患者の3~6か月後の関節裂隙幅の変化を検討

↓

短期のOA進行に関連する因子を調査

そこで、保存治療を行った内側型早期OA患者の3~6か月後の関節裂隙幅の変化を調査し、どのような患者さんにOAが進行するかを検討してみました。



2014年から2018年までの間に、膝のレントゲンを初診時に撮った患者さんが5,512例、この中で、MRIと全下肢のレントゲンの両方を撮ることができた患者さんが779例、その中で、フォローアップできなかった症例、早期OA以外の患者さんなどを全部省いた早期OA患者さん128例を抽出しました。

Definition and classification of early osteoarthritis of the knee

早期OAの定義

Early OA

Three criteria	
1. Knee pain	At least two episodes of pain for >10 days in the last year
2. Standard radiographs	Kellgren-Lawrence grade 0 or I or II (osteophytes only)
3. At least one	
Arthroscopy	ICRS grade I-IV in at least two compartments or grade II-IV in one compartment with surrounding softening and swelling
MRI	At least two Cartilage morphology WORMS 3-6 Cartilage BLOKS grade 2 and 3 Meniscus BLOKS grade 3 and 4 BMLs WORMS 2 and 3

早期OAの定義としては、関節裂隙の狭小化がほとんどない症例が対象になっています。

レントゲン上のOA進行量の調査

初診時 → 3~6か月後

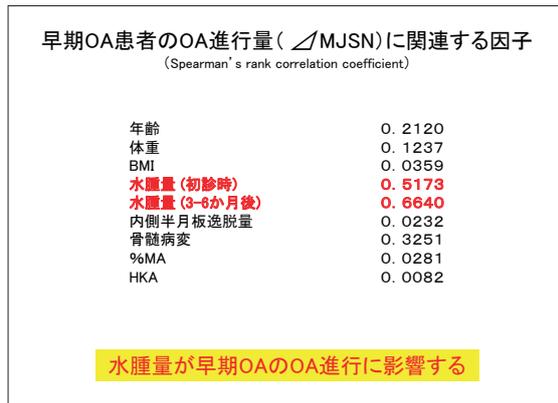
△Joint space narrowing of medial compartment (△MJSN)

早期OA患者の以下の因子との相関を調査

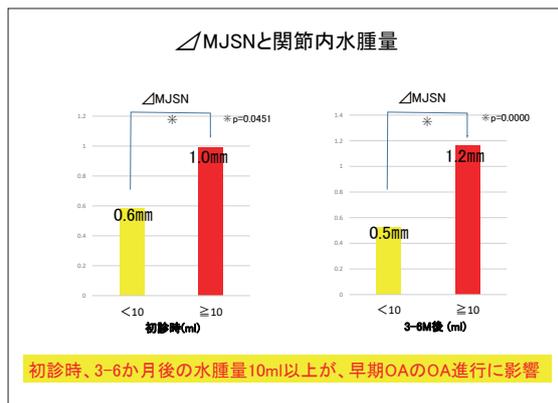
- 年齢, 体重, BMI
- 初診時3~6か月後の関節内水腫の量(ml)
- 内側半月板逸脱量, 骨髄病変の有無(MRI)
- HKA, %MA(内反アライメントの指標)

初診時と3~6か月後の関節裂隙の変化を調査します。これを△MJSNと略し、これはソフトで計測していきます。この値と体重や年齢、水腫の量——水がたまっている人は抜きますので、その量、あとはMRI上の半月板の逸脱や

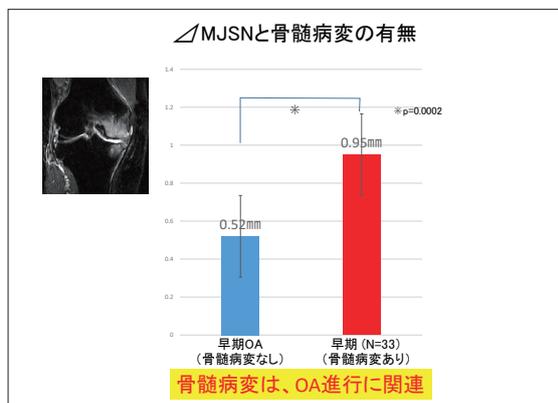
骨髓病変、あとはO脚の程度との相関を見ました。



そうすると、関節裂隙が狭小化する量、つまりOAが進行する量は、水腫の量と有意に相関することがわかりました。水が溜まっている患者さんほど早期OAの進行に影響するということです。

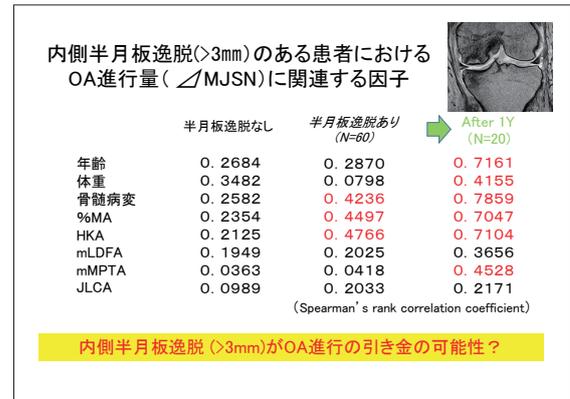


では、どのくらい水がたまっていたらOAが進行するののかというと、10ccなんです。この10cc以上か以下で大きく有意差が出ました。これは初診時、3~6カ月に、10cc以上の水がたまっていると、OAが進行していくリスクが高いということを意味します。



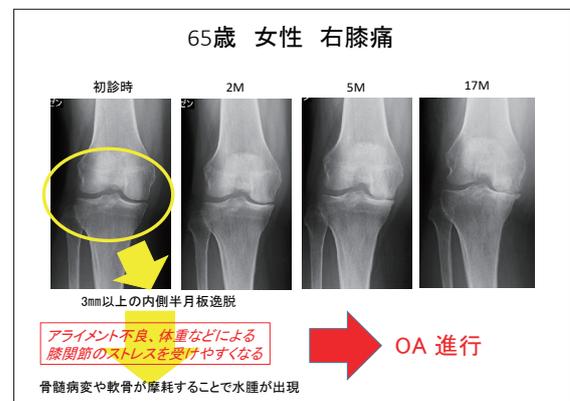
また、スライド左のMRIを見ると、Bone

marrow erosion、つまり、骨髓浮腫、骨髓損傷を認めますが、これがある症例ほど、進行しやすいというのわかりました。



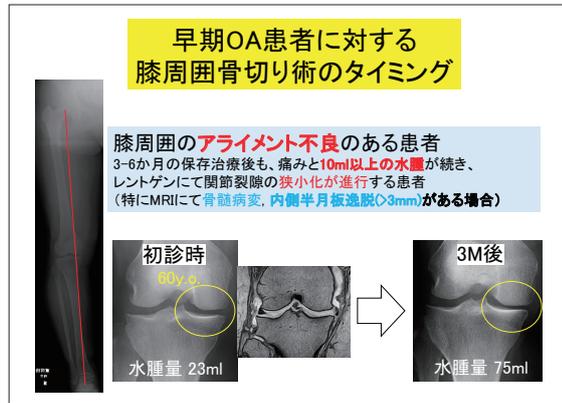
さらに、半月板とOA進行量との関連を最後に紹介します。半月板は、通常、骨と骨の間にあるクッションです。ですから、骨と骨の間にきちっと挟まっていることが大事なのですが、これが外側にはみ出るような、逸脱という状況を起こす人がいます。これは3ミリ以上逸脱すると、半月板の機能が失われているということの意味するのですが、それとのOA進行の量に関連する因子を調べてみました。

逸脱がない症例群は何も相関がありませんでした。ただ、半月板が逸脱している症例群においては、O脚の程度や骨髓病変の有無とOA進行量の間に関連が出てきました。さらに、20例しかないのですが、この中から1年以上フォローアップできた症例群との相関を見ると、年齢、体重、全ての因子がOA進行に影響することがわかりました。つまり、半月板逸脱がOA進行の引き金となる可能性があるということです。



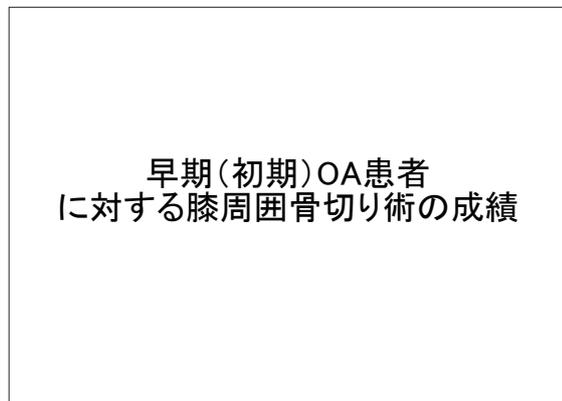
先ほどの患者さんを見てみると、この患者さんはMRIで半月板が逸脱していました。逸脱

している状態というのは半月板の機能を失っている状態ということになります。そこに、アライメント不良、体重などの影響が大きくなって、膝のストレスを受けてくる。膝のストレスを受けることによって、骨髄内の変化であったり軟骨が摩耗し、水腫が出現し、OAが進行していくのだろうというのがわかりました。



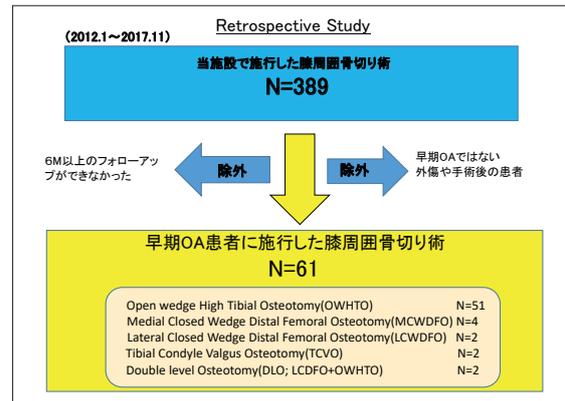
そこで、最近では、OAが進んでから手術をするのではなく、早期OAのうちに手術をしたほうが良いと思っています。手術のタイミングとしては、膝周囲のアライメント不良のある患者の中で、MRI上骨髄病変とか逸脱があるような症例で、3～6カ月頑張って保存治療をしたが、痛みと10ミリ以上の水腫が続く、また、レントゲンで関節裂隙の狭小化が進行するような状況が良いタイミングです。

この患者さんを見ていただきたいのですが、初診時60歳、関節裂隙が保たれており、早期OAであり、水腫は23ccでした。それが保存治療にも関わらず3カ月後にはOAが進行し、水腫も75ccたまっていました。このような症例では、この3カ月のタイミングで、手術をしたほうが良いだろうと思っています。

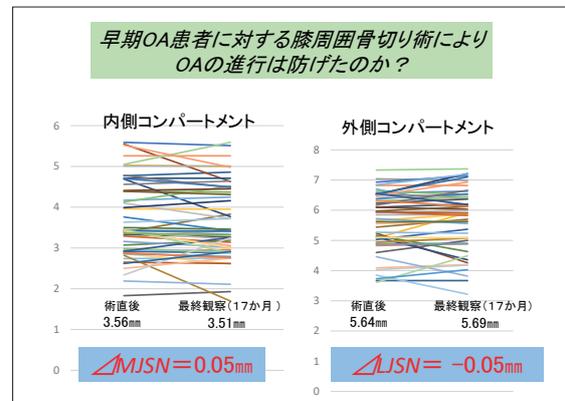


次に、早期OAに対して行った骨切り術の成

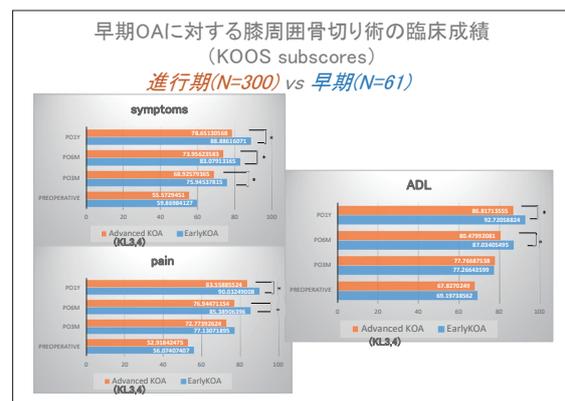
績をお話ししたいと思います。



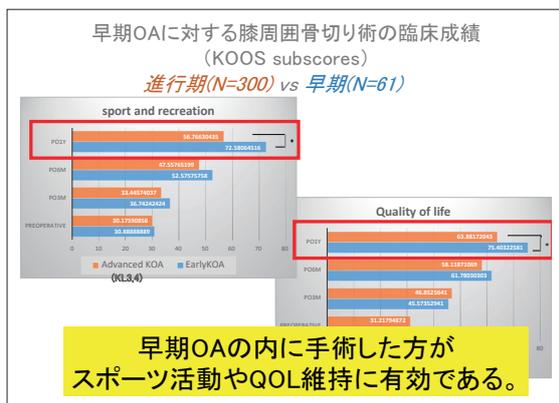
2012年から2017年まで、389例の骨切りを行いました。そのうち、早期OAに施行した骨切り術が61例、この成績をまとめてみました。



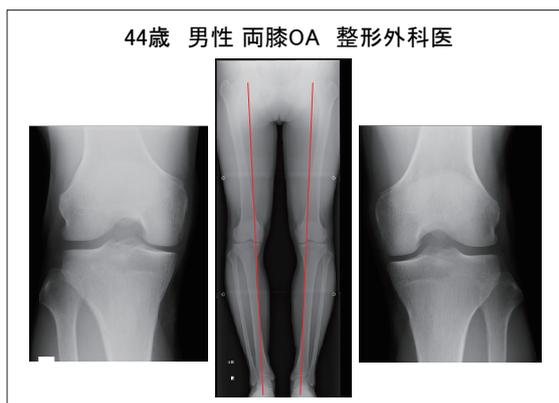
早期OA患者に対する骨切り術がOAの進行を妨げるのかを、先ほどと同じように、術直後と17カ月フォローアップ時の関節裂隙の変化を調査し検討しました。平均17カ月後に関節裂隙が狭くなったか、なっていないかというのを見たところ、内側はほとんど変わらない、外側もほとんどかわらない、むしろちょっと広がっているぐらいという結果が出ました。17カ月と短期ですが、進行予防にそれなりの効果があったと考えられます。



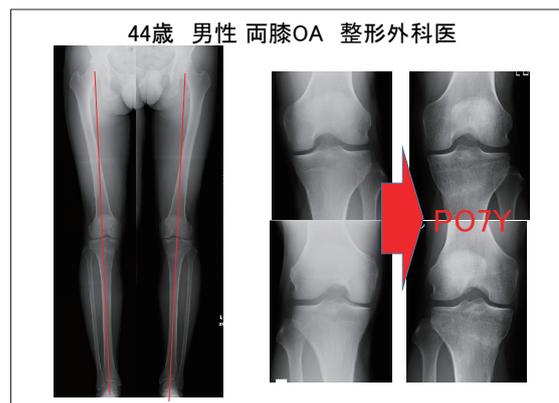
では、臨床成績はどうかというと、膝の世界ではKOOSスコアというのを使って評価することが多いです。早期OAの患者さん61例と、進行期、つまり軟骨がなくなった患者さん300例と比べて、どのぐらいの術後成績に差があるかを見ています。オレンジが進行期、青が早期になります。そうすると、1年の段階で見ると、Symptom、Pain、ADLと、ここでは項目ごとに臨床成績を見るスコアリングシステムですが、どれも有意差を持って早期のほうが良いことがわかります。



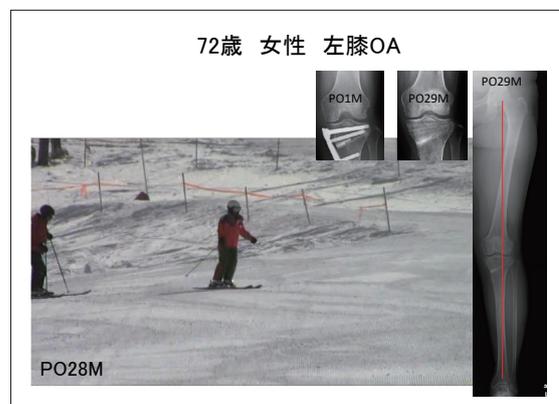
さらに、QOLやスポーツという項目に関して言うと、非常に大きな差が出るということがわかりました。つまり、早期OAのうちに手術したほうが、スポーツ活動やQOL維持に有効であるということです。



44歳の男性で両膝ともに早期OAの方で、実は私の先輩に手術しました。



7年後も、OAの進行はありません。7年ぐらいたつと、骨を切ったところはわからないほど骨は癒合しています。今、うちのクリニックにも来てくれています。非常に元気で頑張ってくれています。



72歳の女性です。この方はスキーが大好きな方で、スキーができなかったら死にたいと言うぐらいの方です。この方も早期OAの時期に左膝の手術をさせていただいたのですが、これだけ時間がたってもOAは進行していません。これぐらいスキーができるようになりましたということでビデオをいただきました。僕はスキーをやらないので上手かどうかわかりませんが、「毎年行っています」とお聞きすると、やはりアライメントを整えることは重要と思っています。

まとめ

膝周囲のアライメント不良はOAの発症・進行のリスク因子です。

膝周囲骨切り術により、アライメント不良をタイミングよく改善することで、OAの進行を予防でき、患者さんのスポーツ活動や社会活動の維持を期待できる可能性があります。

47

まとめのスライドになります。膝周囲のアライメント不良はOAの発症・進行のリスク因子です。膝周囲骨切り術によりアライメント不良をタイミングよく改善することで、OAの進行を予防でき、患者さんのスポーツ活動や社会活動の維持を期待できる可能性があります。以上で私のお話は終わらせていただきたいと思います。



どうもご静聴ありがとうございました。

— 総合討論 —

○金澤 それでは、総合討論にはシンポジウムでご講演をいただきました5名の先生方にご登壇いただきます。(登壇)

これからご質問を頂戴したいと存じますが、ご質問のある先生は、お近くのマイクまでお進みいただき、ご所属とお名前、続いてご発言をいただきたいと存じます。ご質問等ございます方、挙手をお願いいたします。どうぞ。

○会場参加者(雨森) 九州医療システム研究機構の雨森知子と申します。基本的な質問で申しわけありませんが、卵巣がんというのは、独身の女性等に多いと聞いたのですが、どうしてですか。

○金澤 では吉野先生。

○吉野 いや、独身の女性に多いというのは僕は知りませんが、ただ、未婚、あと不妊症というのは、卵巣がんのリスク因子と言われていて、一つは、出産が少ないと、排卵の回数が多いですね。そうすると、卵巣の表面に物理的に損傷が来る回数が多い、それが原因であろうと考えられています。ですから、ピルが予防に有効ということもそういった理由からだと思えます。

○金澤 よろしいですか。

その他何でも結構です。どなたかございましたら。どうぞ。

○会場参加者(田北) 田北メモリーメンタルクリニックの田北と申します。

吉野先生にお伺いしたいのですが、卵巣を摘出することが認知機能に影響を悪いほうに与えるのではないかとということで、おそらくエストロゲンとアルツハイマーの関係というのは以前から言われているのですが、どのような認知症が増えるのか、どの程度なのか、先生がご存じの範囲で教えていただければと思います。

○吉野 私も2018年のアメリカンジャーナルを読んでそのことに初めて気がついたのです。だから、申しわけないのですが、細かいところまで読んでなくて、それぞれのレビューのアーティクルでしたので、それぞれもと論文でおそ

らく詳しくは書いてあるんだろうと思いますが、申しわけないです、細かいところは読めてないです。済みません。

○会場参加者(田北) どうもありがとうございます。

○金澤 先生のご経験で、何か示唆するようなことはございますか。

○会場参加者(田北) いや、なかなか日本では、そこまで卵巣をとっている人が多くないような気がして、昔からエストロゲンとアルツハイマーというのは言われていて、ただ、エストロゲンを補充すれば、今度は乳がんのリスクが増えるので、あまりよくないのではないかとということも言われているようですが、そこはどうなのでしょう。なかなか私の診療の範囲では、はっきりした数字はわからないところで、日本では頻度がわからないような感じがします。

○金澤 どうもありがとうございます。会場の先生で、この件に関しまして、どなたかご発言できる先生がおられましたら。

では、先生、どうもありがとうございました。

そのほか、どなたか、何でも結構です。どうぞ。

○会場参加者(西山) 大牟田医師会の西山と申します。ふだんは消化器内科系の診療所に携わっております。

平井先生にお聞きしてよろしいでしょうか。先生の今日の主題は、悪性疾患がコモディーズということで、病院と診療所の連携の話でした。そういう意味では、いろいろながんの地域連携パスなどができていたと認識しておりますが、ちょっと目線を変えて、私がもし不勉強だったら申しわけありません、例えば、炎症性腸疾患に関して、そういう中核病院、基幹病院とクリニックとの間の連携パスみたいなものは存在しますか。また、そういう現状について教えてください。

○平井 ありがとうございます。がん関係に関しては、少しずつそうした診療連携が構築され

ているように思いますけれども、まだ、私が専門とする炎症性腸疾患というのは、先生ご存じのように、どんどん増えているんですね。低年齢化と高齢化と両方起っている状況でして、まさに診療連携が大事だと思っているのですけれども、まだ疾患に対する認識とか、いろいろなことがハードルになって、まだまだそういったところはできてない現状ですが、必要だと思っていますので、今後やりたいと思っています。ありがとうございます。

○会場参加者（西山） ありがとうございます。

○金澤 炎症性腸疾患が近年増えているというのですが、何か原因として指摘されていることはございますか。

○平井 やはり言われているのは、食生活の欧米化というのがかなり関係因子としては強いと言われておりまして、ただ、欧米化だけではなくて、例えば、母乳栄養が減っているとか、小児期に抗生物質をたくさん使うと、3歳ぐらいまでに腸内細菌は決まってくるのですが、そのパターンがどうしてもIBDを生む腸内細菌のパターンになってきていると思っています。それはいろいろな疾患にかかわってくるのだらうと思うのですけれども、IBDにかかわらずですね。

○金澤 確かに腸内細菌叢は最近のトピックスの一つだと私も聞いています。

そのほか、何か先生方。どうぞ。

○会場参加者（光安） 福岡の光安整形外科の光安と申します。

秋山先生、何かサクラのような質問で申しわけないのですが、昨今、IPSSで軟骨の変形性膝関節症に対する治療の報道が少しあって、軟骨欠損に対する報道があったり、培養軟骨の導入のことがいろいろニュースで取り沙汰されたり、PRPの治療が変形性膝関節症に対して行われたり、整形外科ではある程度理解しているところはあるのですが、そういったところが、ほかの科の先生方にはなかなか情報として受け入れにくいところがあると思いますので、これを機に、先生、その展望とか、その辺を教えてくださいいただければと思うのですが。

○秋山 光安先生、ありがとうございます。

最近では、IPSSとか新聞にもこの前出ましたし、培養軟骨移植術——ジャックという方法が日本では今、保険適用に実はなっております。現在、ジャックというのは、適用としてはまだ外傷にしか使用できないということと、いろいろな論文を見てみますと、軟骨移植をしたとしても、アライメントが悪いと軟骨が生着しないと今は言われております。ですから、今、ジャックでもOAの患者さんに対してアライメントを矯正し、培養軟骨移植術を併用したらどうだという治験が今は始まろうとしているところであります。

PRPに関しては、まだこれとはっきりわかったものではないのですが、幾つかの論文で、効果があったとする論文があります。PRP自体はもうかなり自由診療として安全に使えるものになってはいるのですが、実際にそれがどの程度効果があるかというのは、もう少し時間をかけて見ていかなければわからないと思います。いろいろな治療が組み合わさることによって、軟骨を再生できる可能性は今後開けてくるのではないかと期待はしております。まだ今の段階ではこの程度だと思います。よろしいでしょうか。

○金澤 どうもありがとうございます。

ほかにございませんか。どうぞ。

○会場参加者（日高） 久留米で整形外科をやっています、日高と申します。

秋山先生の骨切り、非常にいい成績で、私ももやっているのですが、クローズドウェッジでやっていた時代なんです。私の症例でも、骨切り術後23年間全く症状なく、手術が有効で、最近もう一方の膝が悪くなって、来院された方がおられました。この手術は、かなり長持ちすると思います。質問が二つあります。まず、MM（半月板の内側逸脱）の話です。MRIを撮ると、早期のOAの人にMMの所見を持つ人が、結構いらっしゃるのですが、MRI検査は荷重時ではないですよね。荷重時で撮ったらもっと出ののだろうかということが質問です。なかなか難しく撮れませんが。

それと、もう一つ、患者さんからよく言われるのが、もともとO脚の人が悪くなるのか、そ

れとも、途中でO脚に進行して悪くなったのかとよく言われるのですが、先生のご意見はどうでしょうか。その二つをよろしく願います。

○秋山 ありがとうございます。MRIの撮り方ですが、今、荷重時でMRIはなかなか撮れないので、今言われているのが、内側半月板の逸脱が3ミリ以上か以上ではないかということの一つの指標にして見えています。3ミリ以上だと、もう半月板の機能は失われているということも指標にして考えていますので、立位と同じように考えられてもいいのかなと思っています。

それと、もう一つの質問が、O脚の話です。O脚は、やはりもともとO脚がある方は軟骨が傷みやすいという特徴はありますが、重要なのは、O脚があるからOAになるということではなく、そのOAになるための引き金があるということなんです。半月板がきちっと機能しているときはOAにはならないです。先日すごいO脚の人がいたのですが、半月板が機能している人は、実は「見かけを何とかしてほしい」と言って来られたのですが、全く痛くなく、軟骨も傷んでなかったのが、やはり半月板が断裂して初めて進んでいくということではないかと思っています。

後天的にOAが来るということも当然あると思います。先天的にあるものは、大腿骨、骨の軸にO脚になるような要素を含んでいます。後天的になるものというのは、最初はやはりO脚は軽いですが、軟骨が摩耗して、骨が摩耗していくことによって、関節裂隙が狭くなってO脚になってくるということではないかと思っています。したがって、両方考えることが必要かなと思います。

○会場参加者(日高) ありがとうございます。

○金澤 この事に関連してほかにございませんでしょうか。

では、小川先生に私のほうから幾つか教えていただきたいと思います。日本では、腹囲、へそ周りを測定しているわけですが、海外ではあまり評価が高くないような話も聞いているのですが、その辺はいかがでしょう。

○小川 海外は、今でこそ随分内臓脂肪とか皮下脂肪ということに関して意識は高くはなっ

てきているのですが腹部CTの検査が日本ほど十分なデータがなくて、そういった意味で、彼らはやはり、腹囲云々、内臓脂肪、皮下脂肪云々以前に、日本よりも大分肥満の程度が強いのので、まず体重で判定するのが一番彼らの最大の関心事のように思われます。

一方、日本は、それほど太っていない、先ほど申しましたが、高度肥満の方でも全体の1%ぐらいということなので、太ってはいませんが、太れないために、たくさん食べ過ぎたものが脂肪組織にためることができない。結果的に肝臓や筋肉といったところに脂肪がたまることにより、例えば脂肪肝や糖尿病のような病態を起しやすいくちがあるのでは、日本はとりわけ内臓脂肪、皮下脂肪とかいう、体組成、体脂肪分布というのを大事にしているという伝統があるのです。

そういった中で、測定するのが健診の場合、面倒であったり、あるいはなかなか正確にはかれないかもしれないということですが、逆に簡単にはかれるということで、一定の意味もあるのではないかと私も考えておりますし、学会でもそのような形で議論されております。

○金澤 市販されている体重計で、内臓脂肪量という項目が一つ中であって、あなたは過剰だとか正常範囲内とか出てきますが、妥当性をもった数値なのでしょう。

○小川 あまり妥当性がないというふうに私が言うと、またそれはそれで問題もあるのですが、微量の電流を流すインピーダンス法という方法ではかっているのですが、ああいうのは、例えば足の裏にちょっと冷や汗をかいていたりとか、水分量とか、そういったもので少し数字はずれる可能性があるんです。ただ、患者さんが、一定の時間帯に、例えば入浴の前とか、朝起きたときとか、適当なタイミングで繰り返しはかれるのは、減量に対するモチベーションを上げたり、あるいは自分自身の体組成に対する関心を高めるという意味で、一定の意味はあるのではないかと思います。

具体的には、CTが今はゴールドスタンダードなのですが、CTも被爆の問題とか、いろいろな問題があるので、ちょうどそういったもの

の中間的なものが、将来、より臨床の現場で入れればよいなということで、我々の病棟では、入院患者さん全員に内臓脂肪、皮下脂肪をインピーダンス法のような形で比較的正確にはかる、単にヘルスメーターに乗ってはかるというものではなくて、より正確にはかれるようなものではかれるようにし、研究レベルでは、今かなりの施設で、一定のところでは入っていると聞いております。

○金澤 どうもありがとうございます。

小川先生のお話、肥満について、ほかにご質問ございましたら。

では、次は、吉田先生にお尋ねします。地域連携として大学病院医と開業医との連携システムをつくっておられるようですが、久留米独自でつくられたシステムなのでしょう。

○吉田 もともと久留米の医師会が主導でつくられたインターネットの仕組みです。私が想像するに、久留米が非常にコンパクトな街なので、システム構築がやりやすかったということだろうと思います。使っていても非常にいいシステムだなと。

患者さんに同意をとるのですが、同意をとった患者さん全員が「ぜひしてくれ」と言われます。自分の診療情報をしっかり有意義に使ってほしいという希望が非常に大きいなということで、ぜひ進めていきたいと思っています。

○金澤 久留米地域以外には拡張できないのですか。

○吉田 いや、あれがNECのID-Linkというシステムですので、ID-Linkの基盤があるところではできるはずなんですよね。例えば、佐賀とは乗り入れしています。一方で、長崎もID-Linkなんですけれども、長崎はまだ乗り入れしていません。インターネットの有用性というのは、全国どこでも連携できるということが一番の長所です。今後、相互乗り入れが普及していけば、もっと使い勝手がよくなると思います。

○金澤 どうもありがとうございます。

吉田先生に何かお聞きしたい事がほかにごございましたら。

平井先生、消化器内視鏡の件数が開業の先生

が非常に増えてきていると。大学病院だとかなり待たなければ受けられないけれども、開業の先生は結構短時間でやっていただけるというのが一つの大きな理由なんだと思います。開業の先生だと、1日に上部消化管、下部内視鏡を1回でやっていただける、大学はなかなかやっていただけないと、その辺は、やはり大学という場所でいかんともしがたいところなのだと思います。患者さんの利便性ということで、先生、何かお気づきのことはございますか。

○平井 ありがとうございます。ご指摘のとおりで、大学病院では、なかなか予約状況とか、それから、メディカルスタッフのマンパワーの面もありますし、なかなかきちっと前処置から検査中、それから検査後の状態を把握しないとということで、なかなか数を受け入れることが難しいのは事実でありまして、医師会の先生方から、例えば、胃がんにしろ、食道がんにしろ、大腸がんにしろ、全てスクリーニングに関しては、むしろご開業の先生にお任せして、それから、精密検査が必要になる、あるいは治療が必要になる、高度な内視鏡検査、治療を必要とする患者さんを効率よくご紹介していただいて、そういうすみ分けみたいなのがきちっとできるシステムが、市レベル、県レベルで、あるいはもう全国レベルでできれば一番いいのかなとは思っています。まだ現時点では、残念ながらその段階ではないということで、こういう場で、先生方にそれを知っていただく機会になれば非常にいいと思いますので、こういうシンポジウムの意義は高いのではないかなと考えます。

○金澤 どうもありがとうございました。

ほかには平井先生の演題に対して、どうぞ。

○会場参加者(玉井) 西区周船寺にあります三愛クリニックの玉井と申します。通常、透析医療、腎臓病医療に従事しております。

大変貴重なご講演を本日はありがとうございました。日ごろより疑問に思っていることがございまして、もしおわかりになれば教えていただければ幸いに存じます。

実は、先生の先ほどのご講演でも、食の欧米化ということで、そういったことが腸に影響したりしているのではないかというお話がありま

したが、例えば、中学生ぐらいの子供から発症するクローン病という炎症性の病気がございますが、大体男の子に多い傾向があり、私が小さいころはそのような病気を近所で聞いたことはないような気がするのですが、おそらくある時期から増えているのではないかと思います。例えば、そういった病気は、そういう食品添加物や、食の影響が関係しているものなのでしょうか。

○平井 ありがとうございます。ご指摘のように、クローン病は非常に増えております。90年代以降、劇的に増えていまして、91年に私が医者になったのですが、そのころは7,000人ぐらいのレベルだったのが、今は7万人と言われております。潰瘍性大腸炎と合わせますと、今は1,000人に2人か3人が炎症性腸疾患ですね。ですから、ちょっと大きな小学校、中学校には、必ず2人ぐらい炎症性腸疾患の児童がおります。

なぜ増えるかということ、一つのことが原因ではなくて、環境の要因の中の一つで、食事というのはかなり関係してくると言われています。例えば甘いもの、果糖類とか、それからプロセスチーズとか、加工食品のようなものの摂取が増えると、開発途上国よりは先進国、先進国よりは欧米のほうがというふうに使われておまして、多少なりとも関係はしていると思います。疫学データでもそういうのはあるのですが、何か一つというのがなかなか難しく、最終的に、腸の中の腸内細菌のバランスが、特にクローン病の場合は、ダイバーシティー、多様性がなくなってきてしまっていることが原因と言われております。そういったことをなるべく防ぐような方策、あるいは、現在、プレバイオティクスとか、プロバイオティクスとか言われていますが、そういったものを多少取り入れると、発病が少し減ってくれるのではないかなと学会レベルでも言われています。なかなか課題が多い領域で、済みません、ちゃんとした答えになっていませんが。

○会場参加者（玉井） どうもありがとうございました。

○金澤 そろそろお時間ですので、この辺で終わりにさせていただきたいと思います。ありが

とうございました。

特別講演

テーマ

「人工知能とスーパーコンピュータで加速する
がんゲノム研究と医療」

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
センター長 宮野 悟

人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療



東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
センター長
宮野 悟

Human Genome Center
Institute of Medical Science, University of Tokyo

文部科学省新学術領域
システム領域
新次元

文部科学省
最先端科学研究費助成事業
新領域重点研究科
創発的科学研究費助成事業

人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
宮野 悟
miyano@ims.u-tokyo.ac.jp

福岡県医学会
福岡県医師会館 福岡市博多区博多駅前2-9-30
2020年2月2日

どんな未来が来るの？

ご紹介ありがとうございます。ヒトゲノム解析センターというところにおりますが、長いので、皆、ゲノムセンターと呼んでいます。もう少し時間がたつとゲセンになるのではないかと考えていますが、ゲセンのセンター長をしております。

「細胞 60 37兆個」のDNAの神秘

はやぶさの旅 60億 km
12回分
皆さんの一生におけるDNA複製の旅は神秘的なくらい長い

細胞は壊れ、新たに作られるので、ひとの人生は、実はもつとすごい旅
「傷つて 汚れた 旅でも・・・」

2m(1細胞あたり) × 60 37兆個(体全部の細胞)
= 74,000,000,000,000 m (74兆 m)
= 74,000,000,000 km (740億 km)

ヒトゲノム計画が1991年、90年ぐらいから始まり、そのころ、私たちの体には60兆個の細胞があって、その細胞の一つ一つに同じゲノムが乗っているとされていたのですが、今、数が大体37兆個ぐらいだろうと推定されています。

1個の受精卵から細胞が分裂するごとにDNAがコピーされるのですが、DNAはひも状の分子で、一つの細胞のDNAを全部つなぐと2メートルぐらいになるそうです。そうすると、1回の細胞の分裂で2メートルのものがコ

ピーされていく。それが37兆個になるまでにどれくらいコピーされるかというと、2メートル掛ける37兆、これが740億キロメートルになります。はやぶさの旅が60億キロメートルぐらいと言われていまして、はやぶさの旅12回分以上のDNAの複製が行われています。細胞は壊れ、新たにつくられますので、皆さんの一生におけるDNA複製の旅というのは神秘的なくらい長いものです。その間に、傷つき、汚れ、そういう私ですが、この後の台詞がわかる方はある年齢以上の方だと思います。そうした間に、傷がついて、修復され、修復ができなくなった細胞は殺され、そういうことを経ていつにわたっているわけです。80歳を過ぎて生きていられるということは、ほんとうに神秘的な活動なんだと、これだけからでも思います。

なぜがんになるの？

DNAはたばこの煙や放射線、ウイルス感染などの環境因子や加齢により変わる

AAGCTCGAATTCGGAGAGATCTCTAGGAGAGAGAAAA

AAGCTCGCATCCGGAGAGA---TAGGAGAGAGAAAA

TがCに変わった TCTCがなくなった

複製「遺伝情報」に誤りが出た

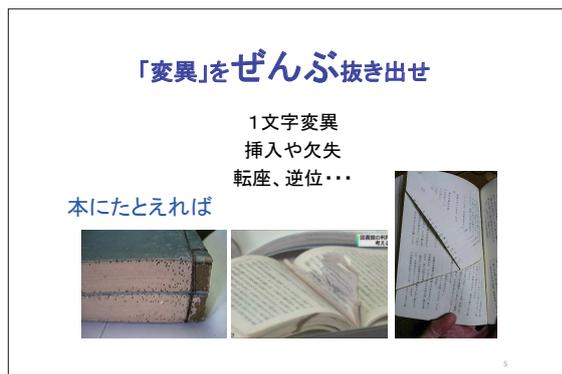
細胞増殖にブレーキが効かなくなった

ほとんどが「修理」されたり、「逮捕」されますが、システムが異常になるとそれができなくなります。

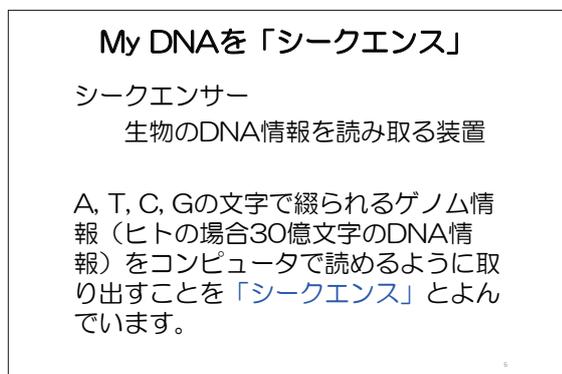
なぜ、がんになるのか。私は、がんゲノミクスを最近やっております、我々のDNAは、たばこの煙や放射線、ウイルス感染などによって傷がつきます。傷がつくというのは、TがCに変わるとか、ある部分がなくなるとか、ほとんどは修理されたり、修復がつかない場合は、細胞が殺されていくわけですが、それでもどうしようもなくなってしまったシステム異常が、がんなわけです。



これは太宰府園にある池の水を全部抜いて、どのような外来魚がいるのか、どのような固有種がいるのかを調べた、テレビ東京の「池の水ぜんぶ抜く」という番組があるんですが、これと同じで、がんの場合、全てのゲノムを調べて、どのような外来種、すなわちどのような変異があるのか、正常な部分はどこなのか、そういったものを調べていくという、同じようなことをやっています。

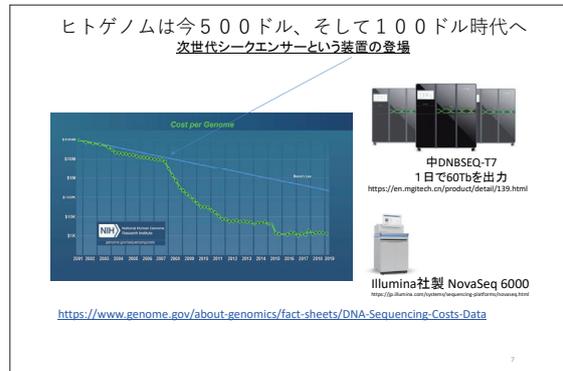


本に例えれば、虫食いであったり、破れていたり、乱丁であったりするわけです。がんのゲノムには、こういった変異があるわけです。変異を全部抜き出せというわけです。



そういうことは、理想的には語られていたのですが、それが現実的になったのは、ここ10年

のうちです。シーケンサーという装置がありますが、これは生物のDNA情報を読み取る装置のことで、A T C Gの文字でつづられるゲノム情報、人の場合、約30億文字ですが、これをコンピュータで読めるように取り出すことをシーケンスと呼んでおります。



これは去年のスライドとほとんど変わらないのですが、去年は「1,000ドル」と書いていました。今、私のゲノムを決めるのに必要な試薬代は500ドルになりました。去年は1,000ドルぐらいでした。そして、やがて100ドル時代、「やがて」というのは5年とか10年先のことでなく、二、三年先は100ドルだろうと。特に、去年、中国のMGIという会社、BGIというところの子会社ですが、そこから、DNBSQ-T7というのが出てきまして、これが価格を格段に下げようになりました。その前は、イルミナ社のNovaSeq 6000というもので、価格が1,000ドルになったわけです。

次世代シーケンサーによるヒトゲノム解析のコスト
(もう、今は、昔・・・)

¥14,520,000 ÷ 92検体 = ¥157,826

2019年 2月 5日

御見積書

東京大学 医学部 医学研究科 病中

東和科学株式会社

〒110-8555 東京都港区赤坂1-1-1 赤坂ビル 東和科学 502号
TEL: 03-5561-0001 FAX: 03-5561-0002
代表取締役 小島 健一

〒300-2201 茨城県つくば市成田2-1-16
TEL: 029-854-0511 FAX: 029-854-0544

合計金額 ¥14,520,000.-

品名	数量	単価	金額
BovSeq 2.0 (Illumina HiSeq 2500)	1 式	13,200,000	13,200,000
シーケンサー			
シーケンサー (1.7Tb/検体)			
シーケンサー (1.7Tb/検体) (1.7Tb/検体)			
上記、11.6万部			
以下空白			

これは、実際に私が去年、見積もりをとったものです。92検体の全ゲノムシーケンスを東和化学というところに外注したのですが、1検体当たり10%の消費税込みで15万7,826円でした。これが去年の初めのころでした。

MGI社の新しいシーケンサー

- MGI社のDNB-seq T7（価格1セット：1億1千万円弱）で、24時間で6Tbのシーケンスをします。
- これ1台で1万人全ゲノム（90Gb、30カバレッジ）シーケンスを6ヶ月（166日）でできるそうです。試薬費用はイルミナの実質価格の1/3程度だそうです。
- つまり、5万円/人です。これが今です。

それで、中国から来たMGI seq、これは1セットが1億1,000万円弱で、24時間で6テラ文字のシーケンスをします。これ1台で1万人全ゲノムを166日、約半年でできるそうです。試薬費用は、先ほど言いましたNovaSeqの実質価格の3分の1程度、すなわち5万円ぐらいだということで、実際に見積もりを出してもらいました。

MGI DNBseq輸入代行：住商ファーマ

T7購入プラン例（参考）

<https://en.mgitech.cn/product/detail/139.html>

T7 特別価格ご購入プラン（税別）						
	機種、試薬商品名	数量	単位	定価	納入価格	全ゲノムシーケンス120x/機体での金額
シーケンサー	Genetic Sequencer MGI-SEQ-T7RS	1	unit	¥111,530,000	¥86,993,400	
DNBローダー	T7 Loader	1	unit	¥11,153,000	¥8,699,340	
シーケンス試薬	商品名未定	1.5	T	¥560,000	¥560,000	¥46,647
ライブラリー調製試薬 (WGS)	ProEasy FS PCR Free Library Prep Set	96	RXN	¥339,000	¥250,000	¥2,604
				¥195,645,900	¥151,771	

※T7用のラン試薬に関しては、発売開始間もない状況もあり、定価での販売を予定しております

※MGIおよび住商ファーマの許可を得て転載

住商ファーマというところが輸入代行しているのですが、ここにちょっと赤で書いています。定価で5万1,771円、装置自身は、ここに書いておりますように、1億1,000万円弱という格好です。こんな時代が来ています。

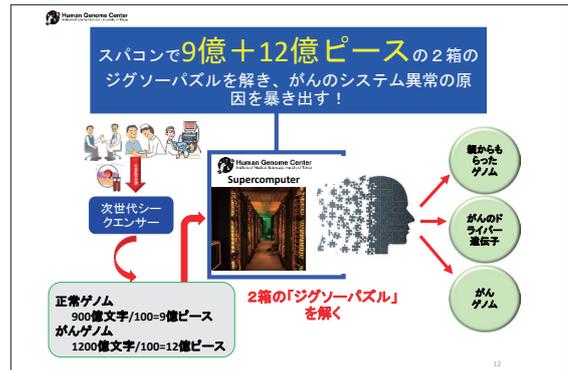
ヒトゲノムシーケンシングって、どんなデータ？

生のDNAサンプル スパコンで解析するデータ



こういったシーケンサーから出てくるデータがどんなデータかといいますと、左側は、私

は3月に東大で定年を迎えるので、処分しようとしている書類ですが、これがDNAの分子だと考えてください。この次世代シーケンサーというのは、これをシュレッダーにかけて、長さが100文字ぐらいの断片の文字列情報を吐き出してくれます。我々はシュレッダーのげろみみたいなものと呼んでいるのですが、これをつなぎ合わせるという作業を私たちは最初に行います。



人の正常なゲノムを決めるのに、30コピー、すなわち30億文字×30、約900億文字のシーケンスをします。そして、大体それが100文字ぐらいの断片なので、100で割ると9億、だから9億の断片が出てくるわけです。ジグソーパズルで言えば、9億ピースの箱が1箱、それと、がんのゲノムを決めるときは、40コピーから、今は50コピー、さらにそれ以上しますが、40コピーだとすると、12億ピースのがんゲノムのジグソーパズルの箱が出てきます。この2箱のジグソーパズルを、人間が解くわけではありませんが、解き方はジグソーパズルと同じで、ジグソーパズルが入っている箱、それに、このピースはどこに当てはまるかなということをやっていくわけです。それをスパコンでやって、全体の姿を出していくというものです。そして、親からもらったゲノムとがんのゲノムのその差分をとって、どんな変異があるかということを見ていくわけです。言葉で言うのは簡単ですが、実際のプラクティスはなかなか大変な作業です。このためにスパコンが必要だったわけです。

ヒトゲノム解析センタースパコン SHIROKANE
 “がん研究に必須のインフラ”
 日本のトップがんゲノム研究はほぼ全てこのスパコンから出てきた

計算能力 (Thin:5GB/Core Fat: n 2TB/node) 高速ストレージ Lustre File System 通常ストレージ 100PB

2019~1.9PFLOPS 30PB高速ディスクレイ

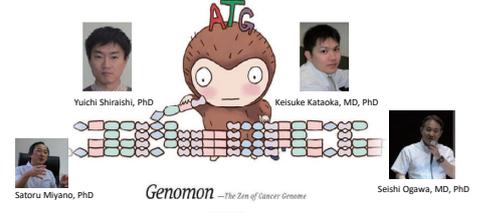


IBM社製スーパーコンピュータ+1PBに及ぶディスクレイ

ヒトゲノム解析センターには、我々が設計し、業者に納入させたSHIROKANEと呼んでいるスーパーコンピューターのシステムがあり、計算能力は1.9ペタフロップス、昔走っていた京コンピューターの12分の1ぐらいの能力です。あと、ストレージ、ディスク、これは高速ディスクですが、それが30ペタバイトあります。1ペタは1,000テラです。それと、100ペタバイトまでデータを保存できるストレージを用意して、これを全国の研究者の人たちに提供しています。日本のトップがんゲノム研究のほぼ全ては、このスパコンから出てきております。

がんの変異を正確に暴き出すソフトウェア

Genomon <https://github.com/Genomon-Project>
 ゲノモンGO Mutationをゲットしようぜ!



このがんの変異を正確に暴き出すソフトウェアというのを私は10年間ぐらいかけてつくってきました。昔、東大の附属病院におられた小川誠司先生、血液の先生で、今は京都に移っておられますが、一緒につくってきました。名前はゲノモンと言います。「ゲノモンGO Mutationをゲットしようぜ!」と。「ポケモンGO」という言葉がありますが、そういう語呂だと思ってください。

がんの変異を正確に暴き出す
 数理とスパコンプログラムを開発



ちょっと15秒、動画でご挨拶をいたします。RNAの解析もやれるようになってきました。これはジグソーパズル解きをやっているところですが、うまくいかないと、RNAを使いながらうまくやると、そういったことをやっているわけです。単なるこういうご挨拶でした。

Illumina社全ゲノムシーケンスデータ解析の世界の
 「盲点」

Illuminaシーケンスデータからは、
 「mid-size (10文字から300文字)の挿入・欠失」などの
 構造異常が見えにくい

我々はショートリードと呼んでいるのですが、100文字から150文字ぐらいの断片のデータの解析には実は盲点があり、10文字から300文字ぐらいの挿入や欠失の正確なディテクションが難しいということを常識的に皆さん知っています。なぜそういうところをちゃんとしなかったのかといいますと、点変異で出てくる変異があまりにも多いので、そんなところまでは見ておれないと。しかし、血液関係は、構造異常という大きな欠失や転位や転座など、そういったものがあって、それが治療標的になっていたりしますので、ここの部分を重要視しようと。ゲノモンは数理的な方法を駆使して、小川先生のところで実験によってバリデーションしてもらい開発してきたものです。

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)における遺伝子異常の全貌

小川誠司, MD, PhD
宮野 悟, PhD

Kataoka K, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nature Genetics*. 2015 Nov;47(11):1304-1315.

一つ、研究をご紹介しますと、これは成人T細胞白血病リンパ腫、ATLと呼ばれるもので、西日本に多い、風土病と言われているものです。ご存じかと思いますが、これは発症すると予後が非常に悪く、大体半年ぐらい、早ければ1カ月ぐらいで亡くなられるという病気です。実は東大医科研にもATLの研究グループがあり、ATLのヒト白血病ウイルス、HTLV-1のシーケンスをゲルを使ってやったのは、吉田光昭先生という先生だったのですが、その協力を得てやれるかと思っていたのですが、ちょっと難しいということで、宮崎大学の先生や鹿児島大学の先生方のご協力を得て、500検体ほどのサンプルを手に入れることができました。

**世界最大規模のATL解析
426例**

全ゲノムシーケンス	(49例)
全エクソン解析	(81例)
RNAシーケンス	(57例)
メチル化アレイ	(109例)
検証	(343例)

全部で426例なのですが、全ゲノムシーケンスやRNAのシーケンスをやりました。

「京」コンピュータを用いた大規模データ解析

次世代シーケンスとスパコンの融合により
大規模全ゲノムシーケンスデータの高速解析を実現

SCLS HPC連携プログラム分野
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

(独)理化学研究所提供
大規模生命データ解析
代表:宮野悟

全ゲノムは49例やった程度なのですが、そのために用いたのは、ヒトゲノム解析センターのスパコンもちろんですが、神戸にある、昔、次世代スパコンと呼ばれていた京コンピュータを使いました。

2009年11月13日金曜日、民主党政権の蓮舫議員が「世界一になる理由はどこにあるのか」という有名なせりふを彼女からいただきまして、限りなくゼロに近い凍結という審判が下されたプロジェクトです。復活してもとに戻ったわけで、別に私は蓮舫さんを悪く言っているのではなくて、蓮舫さんには深く感謝しているところです。実は、この蓮舫さんの一言で、次のスパコンのプロジェクトが国民的に理解されるようになったのです。蓮舫さんも、その後の参議院選挙では、東京都で1位当選ということを達成したので、ウイン・ウイン、研究者も含めてウインだったのではないかと考えております。

Genom Discovery
ATLにおける遺伝子異常の全体像の解明

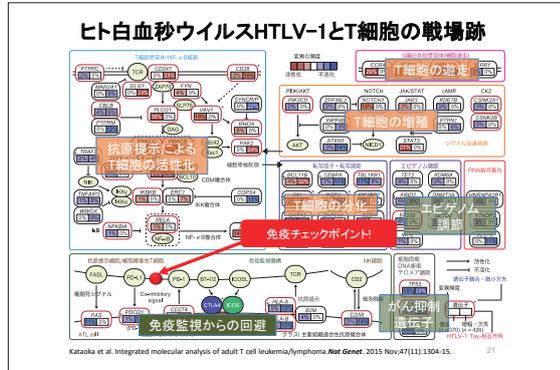
K computer & HGC Supercomputers & Genomon2

Genomon

- ATL患者48人の全ゲノムシーケンスを実施
- 2,857の構造異常が見つかる
- それをいちいち調べていって全貌解明

これを使って解析したのですが、ATL患者48人の全ゲノムのシーケンスをしました。そうしますと、ゲノモンは約3,000の構造異常、構造異常というのは、300文字落ちていたりとか、あるところのものが飛んでくるとか、二つの遺伝子が融合してしまっている、そういったもの

を構造異常と呼んでいるのですが、それが見つかってきました。それを、いちいち調べて全貌を解明しました。「いちいち」というのは、データベース検索を人間がやりながらやってきたわけです。



そうしますと、ヒト白血病ウイルス、HTLV-1とT細胞の戦場跡がくっきりと見えてきました。主なところは、T細胞にかかわる部分でした。この時点で全貌はわかったということで、論文として発表したのですが、よく見ると、実は、この部分ですが、免疫監視からの回避のパスウェイに変異が結構あるということがわかりました。その当時有名になったのが、ニボルマブという薬、それはPD-1抗体なのですが、それのこのパスウェイのところに変異がいろいろあるよというので、どんな変異があるのかを、これも目で調べました。

**免疫チェックポイントに
ゲノムの構造異常！**

**これまでのタンパク質コード領域
(エクソン)の解析では発見は無理**

結論から言いますと、全ゲノム解析をして初めてわかったものでした。

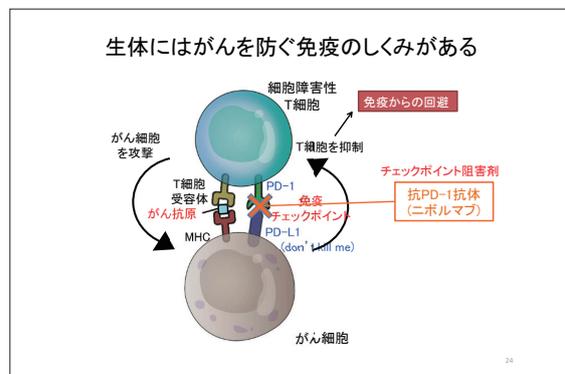
がんゲノムでわかるがんの免疫回避術

警察が機能しなくなった社会
それが、「がん」

ゲノムの構造異常(乱丁)が関与する!

Kataoka K, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016 Jun 16;534(7607):402-406.

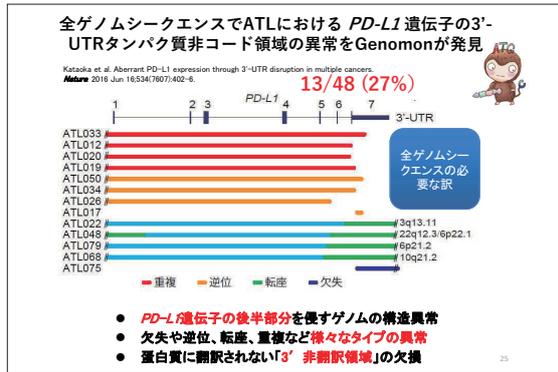
釈迦に説法かもしれませんが、この免疫チェックポイントのお話をいたしますと、警察が機能しなくなった社会、それががんだと。ゲノムの構造異常、乱丁が関与しているという話です。



生体には、がんを含む免疫の仕組みがあり、本庶先生のお仕事がまさにそれになったわけですが、がん細胞は抗原を「俺はやくぎなんだぜ」という感じで見せているわけです。そうすると、T細胞、これは警察ですが、職質をするんです。「おまえ、見せてみろ、がん細胞じゃないのか」「がん細胞だ」と言って捕まえて殺してしまうのです。一方、がん細胞、これは別にがん細胞に限らず、PD-L1、このスライドは小川先生がつくられたスライドで、「don't kill me」というふうに呼んでいます、賄賂です。がんは賄賂をつくり出します。そして、PD-1という賄賂受取ポケットに入れるわけです。これは本庶先生が見つけた賄賂受取ポケットです。賄賂がどんどん入っていくと、T細胞、警察は何もしなくなる。警察関係の方、ここにおられませんよね、すみません(笑)。例え話として聞いていただければと思います。

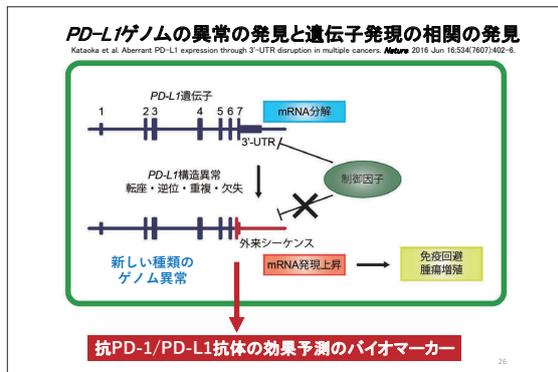
こういう抑制の仕組みは知られていたのです

が、実際に免疫チェックポイント阻害剤が出たりして、がんが消滅するということがあると、そういうことが話題になっているわけです。



そこで、ゲノムの変異を調べてみると、実は、この賄賂受取ポケットのほうではなく、賄賂のほう、賄賂をつくる遺伝子、ゲノムのほうに異常があったのです。これは、PD-L1という遺伝子の3'-UTR、すなわち、たんぱく質をコードしていない端の部分、そこに構造異常が頻出していることがわかりました。これは大きなインサクションであったり欠失であったり、いろいろしているのですが、それが27%あったということで、これは非常に特徴的だったわけです。

これは何なのということで、片岡先生という方が目で見えていったのですが、RNAも解析しており、メッセージRNAが、この構造異常がある検体について、メッセージRNAの発現の率がすごく高くなっている、すなわち賄賂がいっぱいつくられていると。

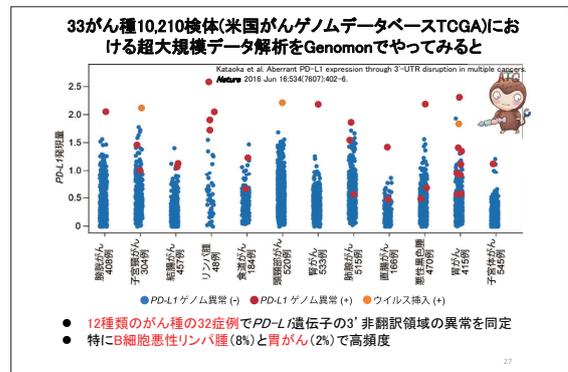


そこで、ゲノム編集を使って実験をし、確かめたりしたわけですが、そのPD-L1の3'-UTRに構造異常があるために、メッセージRNAの分解が阻害され、その結果、賄賂がど

んどん、どんどんつくられて、賄賂受取ポケットPD-1に放り込まれていたということがバイオロジカルに証明されたのです。

そこで、このPD-L1の構造異常がバイオマーカーになるのではないかとということで、実際に鹿児島大学で医師主導治験がATLの患者さんに対して行われました。

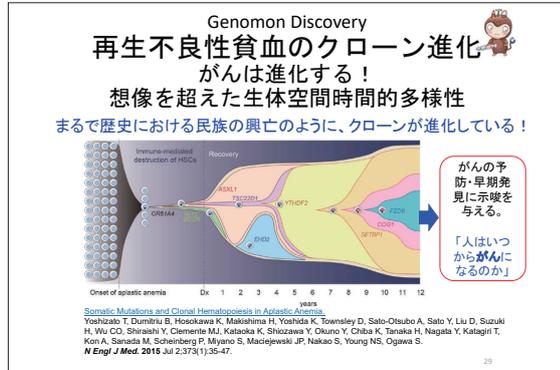
PD-L1の構造異常がある患者さん、ATLの患者さんですが、よく効く方、あまり効果がない方、かなり効いてしまって、腫瘍崩壊、すなわち全身やけどのような格好になるという例もあり、単純にこういうものがマーカーになるものではないということを経験しました。



これがATLにおける原因だったわけですが、これをアメリカから出ていた、約1万検体のデータを使って、同じようなことがあるのかどうかというのを調べてみると、33のがん種のうち12種のがん種について、頻度は非常に低いのですが、構造異常があるということがわかりました。

そのことで、一つ、がんがどのようにT細胞から逃れているのか、PD-L1たんぱく質をコードしていない領域の構造異常、本の乱丁が原因で、PD-L1たんぱく質、賄賂が異常に

つくれ、T細胞の賄賂受取ポケットに渡される。その結果、T細胞はがんを殺さなくなった。それが複数のがん種で観察されたということがわかりました。数学とスパコンと、非常に若い人たちのすさまじい努力で達成したものです。



がんはどんどん進化していきます。これは京都の小川先生方との仕事ですが、再生不良性貧血、一応寛解状態になられたという患者さんで、その後の12年間のサンプルがあり、そのゲノムのデータを小川先生が出しました。

そうすると、クローンというのは、ある特定の変異を持ったがん細胞の集団です。色がそれぞれのクローンをあらわしているのですが、ちょうど地球における民族の興亡のように、クローンの興亡が見られるということがわかりました。大体SET-BP1ぐらいに変異が入ったところから急性骨髄性白血病への移行が始まるということがわかっているのですが、その前、モンゴル帝国が支配しているころかもしれませんが、このあたりは、診断は貧血としかつかないのだそうです。人はいつからがんになるのか、がんの予防、早期発見というのはいつから見ていかないといけないのか、ということに示唆を与えた研究となりました。

Genom Discovery
加齢に伴う正常組織の遺伝子異常とがん化のメカニズムの解明

- **食道がんにおいて遺伝子変異が乳児期から獲得され、加齢とともに増加し70歳以上では全食道面積の40~80%が、がん遺伝子の変異をもった細胞で置き換わる。**
- **がんがなぜ高齢者に生じ、「飲酒」や「喫煙」によって促進されるのかを解明。**
- **がんが生ずる初期のメカニズムの解明の突破口を創った。**
- **がんの早期診断、予防、がんの死亡率の低減に資する大きな社会的意義。**

nature

Article Published 02 January 2019
Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers

Genom on
スーパーコンピュータ

0.5mm微小サンプルの解析システムの開発
→超大量シーケンス

80

それと、これは去年の1月に発表したものですが、食道がんの患者さんのがんでない部分のシーケンスもやりました。これは1ミリメッシュで0.5ミリメートルのマイクロバイオプシーをやって、シーケンスをやって解析すると、食道がんにおいて、Notch1という遺伝子に特定の変異が、実は乳児期から獲得されていて、加齢とともに増加し、70歳以上では、全食道面積の40~80%が、このNotch1にびちっと変異の入った細胞で置きかわっているということが観察されました。飲酒や喫煙によって促進されているということもわかりました。

こういうことがわかり、がんというのは、昔、何か変異を見つけて、それをやっつければいいという単純なものではないということがわかってきました。

Genom on スパコンでいっぱい研究成果がでてますが・・・

- **Nature 2019** 潰瘍性大腸炎による上皮再構築メカニズムとがんとの関係を解明
- **Nature 2019** 加齢に伴う正常組織の遺伝子異常とがん化のメカニズムの解明
- **Nature Microbiology 2019** 慢性活動性EBウイルス感染症の原因解明
- **Nature 2016** 免疫系を回避するがん細胞のゲノム異常の解明
- **Nature Genetics 2015** ヒト白血病ウイルスと細胞の戦場跡の全貌
- **New England J Medicine 2015** 再生不良性貧血のクローン進化
- **Nature 2011** 骨髄異形成症候群の解明

Journal	+
New Eng J Med	1
Nature	4
Nature Genetics	10
Science	1

(2011~Today) +60~ publications

31

このゲノモンをスパコンで走らせて、小川先生方と一緒に10年ほどの間、いろいろな成果を出すことができました。

こんなことができたのは極めて優れた若い研究者達の超人的活動とスパコンパワーだけでなくスパコンの運用方法による

スパコンパワーだけを強調する計算リソースサービスの利用はやめたほうが賢明

それはそれでよかったですのですが、こんなことができたのは、極めて優れた若い研究者達の超人的な活動とスパコンパワーだけでなく、スパコンの運用も必要なのですが、スパコンの運用というのは、この世界的な競争に勝つには、今週いっぱいまでにデータの解析を終わっておかないと、ほかのチームに負けてしまう。負けてしまうというのは、ほかのチームが既にサイエンスに論文を投稿したという情報が入ってきているわけです。こっちはまだデータ解析が終わっていない。そういうときに、私はヒトゲノム解析センターのスパコンの大部分を、今これが重要なんだというので投入することをやって、タッチの差で競争に勝ってきたものです。

スパコンはもういらない時代
クラウドとGPU搭載コンピュータ
NA12878 40x Parabricks Reports
1000万円のコンピュータ

150デプスのWGSのマッピングは1時間半
(ヒトゲノム解析センターでテスト)

2018年3月のテスト結果

Action	GATK 4.0 time	CPU (24 thread)	DRAGEN Reported
BWA mem	2032.42 secs (33.86 min)	18.945 hour	/
BWA mem + coord Sorting + Bam Gen + Mark dup + BQSR gen + Output	3190.54 secs (53.18 min)	51.595 hour	29 min 27 sec

8x V100 GPU

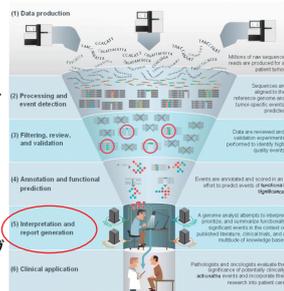
スパコンをそのようにして使ってきたのですが、だんだん時代も変わってきまして、NVIDIAという会社のGPUを搭載したコンピュータが、1,000万円程度で出てきました。普通、ヒトゲノム解析センターのスパコンを使って、全ゲノムのシーケンズデータの解析をやろうとすると、4時間から6時間ぐらいかかったりするのですが、これを使うと、1時間から2時間ぐらいでできるようになりました。現在のヒトゲノム解析センターのスーパーコン

ピューターのシステムには、このTesla V100というGPUが80基乗って計算をしています。こういう時代になりました。

がんゲノム医療のボトルネック

ゲノムの変異はそろそろ(数百~数百万)見つかるが、その解釈と翻訳がボトルネック

人工知能の活用
データシェアリング

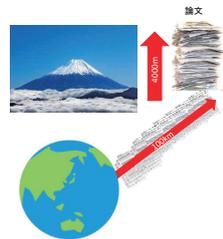


Good BM et al. Organizing knowledge to enable personalization of medicine in cancer. *Genome Biol.* 2014 Aug 27;15(8):438. doi: 10.1186/s13059-014-0438-7.

こういうことで、がんのゲノムの変異はスムーズに出せるようになったのですが、そのバイオロジカルな解釈と臨床翻訳がボトルネックだということが認識されておりました。そのために、人工知能の活用、データシェアリングといったものが必要になると昔から言われていたことで、私たちも認識していました。

膨大な量の電子化知識 人間が読むことは無理

- 米国NIHのPubMed (医学・生物系論文の要旨データベース) 上には2018年までに2800万件の論文が登録されており、2000万の論文を印刷するとその厚さは富士山の高さを超える。
(高度4000m)
- 2018年、がんに関する論文だけでも20万報を超えた。
- 論文数は指数関数的に増えており、2050年には大気圏外に達する高さになる。
(高度100km)



その解釈ですが、論文を調べることがあるのですが、NIHのPubMedという論文のアプリストラクトを載せているものがあります。2018年までに約2,800万件の論文が登録されています。2,000万件ぐらいの論文をNatureの論文だと考えてください。それを印刷して積み重ねると4,000メートルを超える、富士山の高さを超えると、tumor or cancerで2018年にパブリッシュされたものを検索すると、20万報以上の論文がひっかかってくる。そして、これはどんどん、どんどん進んでいってまして、今の調子で進んでいくと、2050年には、積み重ねると100キロメートルを超える、大気圏外に出るぐらい。ただ、全部電子化されているので、

コンピューターは読めるよという状況に私たちは既に放り込まれています。

http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic COSMIC v90, released 0-SEP-19

COSMIC

英国COSMICデータベース

1,412,466 サンプルから
29,519,920 のがんの変異
情報が26,829報の論文と人海
戦術で紐づけされている。

これをいちいち検索している現場の現実 → 拷問だあ~

しかし、時間が経つと「正しくなくなる」。
人手での改定は無理。

また一方で、データベースをきちんとつくるという人たちもいます。これはイギリスの Sanger Institute ですが、COSMIC というデータベースをエキスパートが論文を読んで、変異を抽出して、データベースにしています。これは去年9月にリリースされたものですが、100万を超える検体から3,000万近くの変異が2万6,000報を超える論文にひもづけされています。大変な作業です。しかし、これはきちんとエキスパートが読んでキュレーションをやったから正しいかといいますと、がんの場合、昔はこの変異はパスジェニックではなかったのが、5年ぐらいたつと、実は、このがん種でパスジェニックだということがわかってきています。ということで、これを一概に信じるわけにはいかない。ですから、また、論文に戻って、臨床の現場では調べながら患者さんに対応しているというものです。これも人知ではできなくなっているものになりました。

臨床試験の数も膨大、しかも
時々刻々更新

U.S. National Library of Medicine https://clinicaltrials.gov/ ClinicalTrials.gov

30万件以上

患者さんも医師も日本で参加可能な治験がないか一生懸命に探します。

それと、単に調べるとのことなのですが、アメリカのClinicalTrial.govというところには30万件を超えるスタディーが走っています。こ

れを患者さんも医師も、日本で参加可能な治験がないのか、一生懸命に探しているというのが現実です。

がんの理解は人知を超えてしまった！

人工知能が必要な訳

「がんの理解はもはや一人では不可能」

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center President & CEO
Dr. Craig Thompson, MD 2014年談

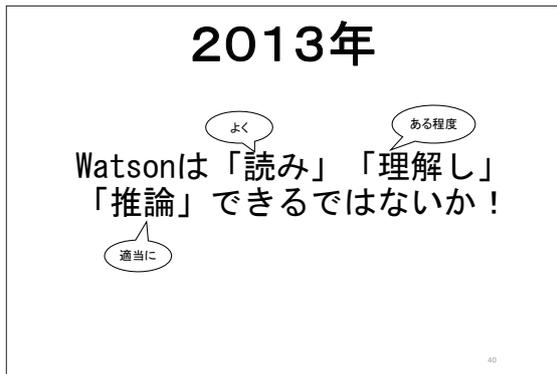
https://www.youtube.com/watch?v=1UxL3yzXo3o

これは、アメリカのニューヨークシティにあるメモリアルスローンケタリングがんセンターのプレジデントの人が、ユーチューブで言っていたことですが、がんの理解は人知を超えてしまったと。がんの理解はもはや一人では不可能だということで、人工知能の導入を図ったセンターです。

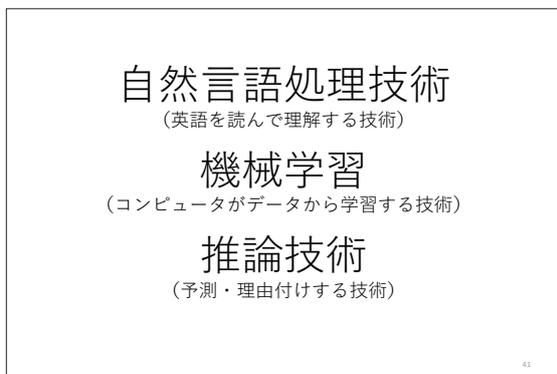
このボトルネックを多少でも解消するために

人工知能 IBM Watson for Genomicsを導入して解消しようとしてきました。

このボトルネックを解消するために、私たちは、当時唯一可能であったIBMの人工知能、Watson for Genomics、これはニューヨーク・ゲノム・センターで開発されたものですが、それを導入して解消しようとしてきました。



ちょっといろいろ苦勞はあったのですが、2013年当時、Watsonは、英語をよく読み、英語をある程度理解し、適当に推論することができていました。

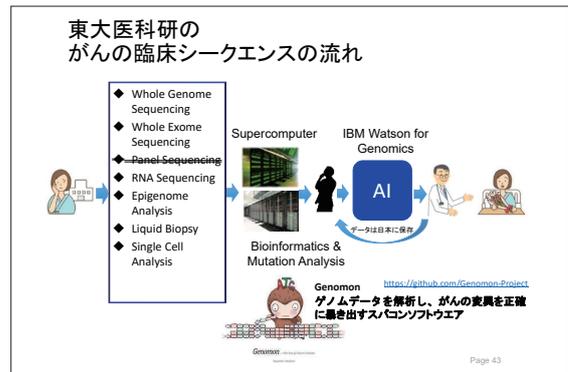


その人工知能としての技術は、自然言語処理技術、英語を読んで理解する技術、機械学習、コンピューターがデータから学習する技術、推論技術、予想、理由付けする技術、こういったものが中に入っております。



2015年7月に、東大医科研との契約が成立して、Watson for Genomicsが使えるようになったのですが、その当時は2,000万件ほどのPubMedのデータ、1,500万件ほどの特許のデータ、先ほどのCOSMIC、Genomic Variationと健康に関する情報をデータベース化したClin

Var、それと、パスウェイのデータベース、こういったものを学習したと言ってIBMと契約ができました。

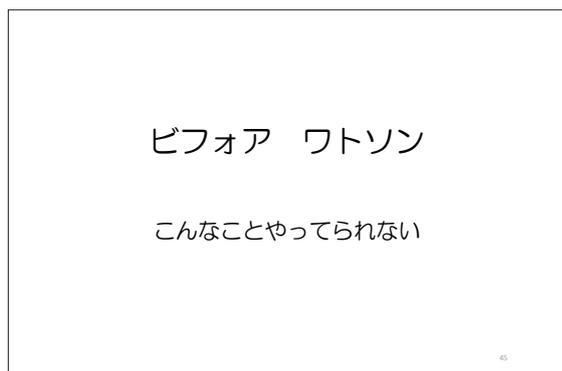


現在東大医科研では、ホールゲノム・シーケンス、ホールエクソーム・シーケンス、RNAシーケンス、エピゲノム解析、それに、血液の場合フォローアップのためにリキッドバイオプシー、それと、RNAの解析ですが、シングルセルアナリシスをやったりしています。パネルシーケンスはもうやめました。スパコンが入り、ゲノモンが動いて、Watsonが支援をしながら、担当医が患者さんに治療方針を返していくというものです。



これが月に2回開かれているキャンサーボードの絵です。血液腫瘍の先生と固形腫瘍の先生が同席し、生命倫理や情報の人間、それと、実際にウエットの実験の支援をしている人、データの解析をしている人、そういった人たちが全部集まって、それぞれの症例の結果を見て、どこがなぜこんなことになったんだろうか、このところがよくわからなかったのはなぜだろうか、そういったことを議論してやっています。この写真ですが、血液腫瘍の先生と固形腫瘍の先生が同じところにいるというのは、これは、

ちょうど水槽の中に淡水魚と海水魚が両方いるような、そんな風景に見えます。



「ビフォア・ワトソン」、こんなことやってられないというお話をしようかと思います。

大腸ポリポーシス症例

全ゲノムシーケンズ解析によりAPC遺伝子領域に10kbの欠失を発見。これが原因。
 Reduced expression of APC-1B but not APC-1A by the deletion of promoter 1B is responsible for familial adenomatous polyposis. Sci Rep. 2016 May 24;6:26011.

大腸癌リスク100%
 内視鏡診断:大腸ポリポーシス(左)、直腸癌(右)

「決りや全ゲノム解析では見つからず、全ゲノムシーケンズをして「目」で探した。」

PCRのゲノムデータにてAPC遺伝子に異常を認めなかった。

Types	Variants
intronic	c.136-53T>C
intronic	c.729+88T>C
synonymous	c.1458T>C, p.Y486Y
synonymous	c.1638G>A, p.A545A
synonymous	c.4479G>A, p.T1493T
synonymous	c.5034G>A, p.G1678G
synonymous	c.5268T>G, p.S1796S
nonsynonymous	c.5465T>A, p.V1822D
synonymous	c.5580G>A, p.P1860P

古川洋一教授 (東大医科研) 提供

探索には膨大な時間と精力が費やされた。

こちらは、医科研の固形がんの先生、消化器の先生ですが、古川洋一先生のところ、ある患者さんが別の大学病院から紹介されて来ました。大腸ポリポーシスといって、大腸にポリープがたくさんできる病気で、もうこの患者さんは既に直腸にがんを発症しておられました。その前の大学病院で、この大腸ポリポーシスの原因と考えられる遺伝子は全部調べただけでも、真っ白だったと。古川先生も全部一応調べたけれども、やはり真っ白だった、パソジェニックなものは見つからなかった。

それで、全ゲノムシーケンズをやりましようと言ったのが2012年だったかと思いますが、全ゲノムシーケンズをやりました。しかし、たくさんの変異が出てくる中で、一体どうやって患者さんの診断をつければいいのかということが全くできませんでした。

それで、古川先生の指示で、この遺伝子の周辺というのを目ですっと見ながら、データベースを引きながらという作業をやっていきました。

ある日、うちの研究室の者が「古川先生、この部分、色が薄くなっていませんか」と。先ほどのジグソーパズルのピースですが、それを絵に張りつけるのですけれども、たくさん張りつくところは黒くなっているわけです。あまり張りついていないところは白っぽくなっている。「古川先生、これ、ひょっとしたら欠失じゃないですか」「ディリーションじゃないですか」「ここ何があるの」と言って調べますと、これはAPCという遺伝子のプロモーターと呼ばれる制御領域のプロモーター1Bというのがここに乗っかっていました。それで、もうこれは文献検索ですから調べると、プロモーター1Bの欠失が原因で、大腸ポリポーシスを発症しているという症例が見つかってきて、最終的にこの患者さんの診断がついたわけです。約1年の時間がかかり、その間に患者さんは亡くなっておられました。こんなことをやってられないというわけです。

アフター ワトソン

絶望感からの再起

大腸がん細胞株RKOのエクソームデータの解析例

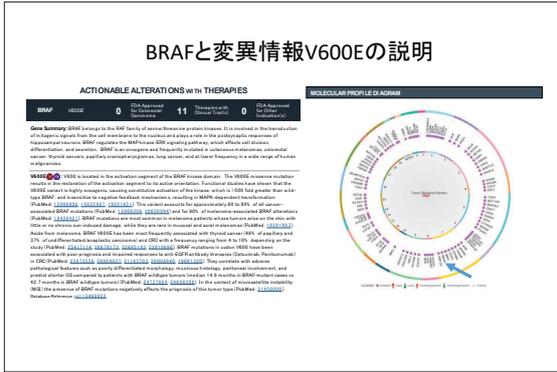
2018年9月20日に
 Watson for Genomicsで解析した結果

4,237 変異候補 (SNVs)
 ↓
 2個の原因となっている変異遺伝子(BRAF, PIK3CA)
 とTumor Mutation Burden (TMB) が高いことを見出した

Watson for Genomicsが提示する3つの薬剤カテゴリー

- 変異のある薬的遺伝子と変異の名称
- 承認薬剤 (無し)
- 現在臨床試験中の薬剤
- 他のがんについての承認薬剤 (無し)

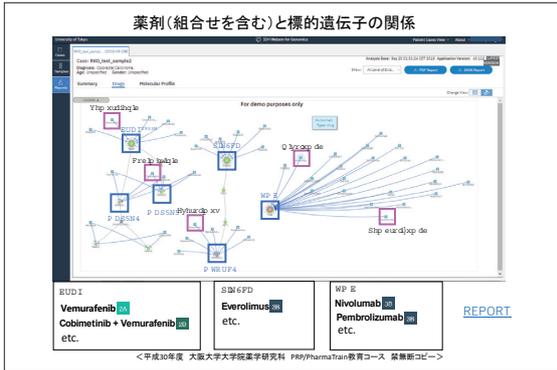
BRAFと変異情報V600Eの説明



東大医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科での事例

東條有伸教授
(東大医科研) 提供

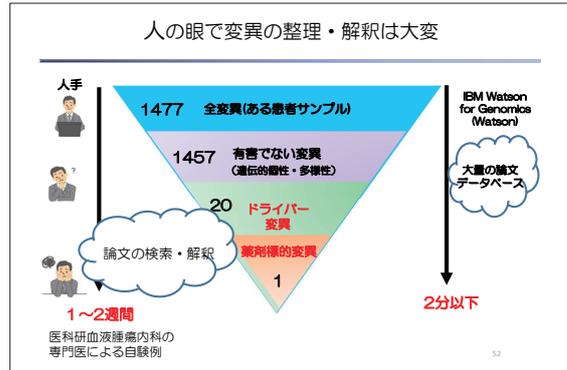
薬剤(組合せを含む)と標的遺伝子の関係



「アフター・ワトソン」、割愛させていただきますが、Watsonがどのようなことをやっているかということ、FDAがアプルーブした薬が何で、現在治験中の薬が何で、その説明文が自動的に出てきて、そして、パスウェイにマップし、Tumor mutation burdenが大きいものには、こういったニボルマブやキイトルーダなど、そういった薬がサジェストされてきている。ただ、治験中ですよと、そういった感じのものは出て、そして、臨床の現場は、いろいろなところをクリックして文章を読みながら、2分から10分程度で、PDFにしますと60ページ程度のレポートが出てきます。レポートばかりではなく、もちろんウェブのページでずっと見ていけるわけですが、そういったことをやっています。

これは、医科研の今の病院長の東條先生のところでの事例をご紹介します。

人の目で変異の整理・解釈は大変



血液腫瘍の場合は、全部のエクソンの解析をした場合、変異は数百から、出ても2,000ぐらいです。あまり多くありません。それで、人工知能を使わなかった場合、どれくらい時間がかかるのかということをやってもらいました。医師の自験例ですが、そうすると、大体1週間から2週間ぐらいで収束する。Watsonに放り込むと2分以下で最初のサーベイが出てくる。Watsonがカバーしているところとカバーしていないところがあるので、そこから担当医はいろいろ調べていって、最終的な標的があるかどうかを探していくわけです。ですから2分できるわけではありません。

エピソード1

全ゲノムシークエンスで
患者も医師も安心

エピソードをご紹介します。全ゲノムシークエンスで患者も医師も安心というものです。

この患者さんは、人間ドックで白血球、好酸球増多を指摘されて、専門医を受診しなさいと言われ受診したのだそうです。そうすると、急性骨髄性白血病が疑われ、診断がついたわけではないのですが、医科研の附属病院のセカンドオピニオン外来、これは5万円弱ぐらいで今やっていますが、来られて、精査加療を目的に入院されました。

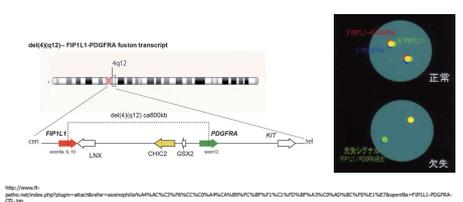
急性骨髄性白血病(AML)

人間ドックで白血球、**好酸球増多**を指摘された。近医受診し**AMLが疑われ**、セカンドオピニオンを希望し、精査加療目的に入院。

骨髄検査をやり、FISH法で調べますと、FIP1L1とPDGFR α という融合遺伝子が、ほぼ全ての腫瘍と考えられる細胞に入っているということが見つかってきました。通常はもうこれで終わりなのですが、この患者さんはすごく調べておられる患者さんで、

検査所見

2017/10/05 骨髄検査
FISH法でFIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子が見つかる



担当医に「わかりました。しかし、AMLの変異のランドスケープはロングテールですよね」とおっしゃったそうです。担当医は「あれ、この患者さんはよく調べている」と、どきっとして「はい、わかりました」と。

患者さんの不安

ゲノム異常はこれだけか？ 他に「悪たれ」はないのか？

➡ 全ゲノムシークエンスで診るしかない！

すなわち、患者さんが聞いたのは「ゲノム異常はこれだけなのか」「ほかに悪たれはないのか」ということで、担当医は「では、全ゲノムシークエンスをやって調べましょう」ということで同意をしていただきました。この後からは、医科研では研究としてやっていますので、患者さんの負担は全くありません。

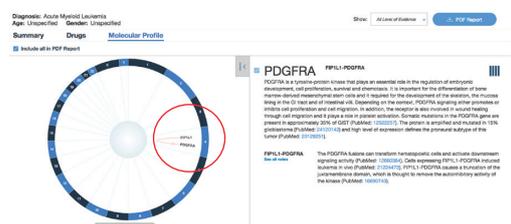
全ゲノムシークエンスをすると

- 7488個の体細胞変異と108個の構造異常を検出。



ゲノモンが出してきた変異は、7,000を超える1文字変異と108個の構造異常、乱丁ですね、それが出てきました。

Watson for Genomicsが全部見ると！



やはり、それしかなかった！
(このWatson解析は10分)

これを、そのままWatsonに放り込んだのです。そうすると、10分ぐらいの時間がかかったのですが、Watsonがサジェストしてきたものは、先ほどFISH法で出てきた融合遺伝子だけだった。

よかった！

この融合遺伝子に対してはイマチニブなどの分子標的薬が有効と考えられた。奏効がえられている。

- このうち4番染色体長腕の欠失による *FIP1L1-PDGFRα* 融合遺伝子を白血化に寄与する driver の構造異常として検出。
(4q12領域に約48.76MBの欠失が観察された)

- *FIP1L1* は intron13 に break point があり *PDGFRα* は exon12 に breakpoint がある (*Leukemia* (2009) 23, 271-271) .

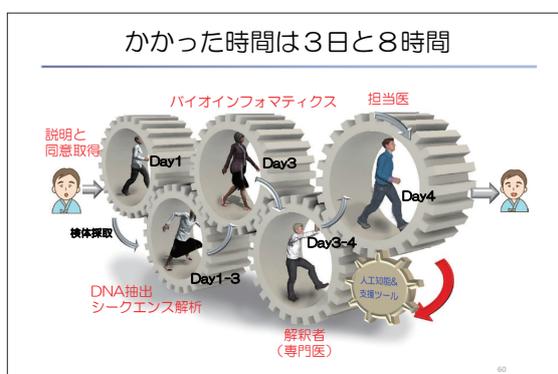
(注) イマチニブはAMLの適応を有していません。

- 4番染色体長腕の約50万の長さの欠失による *FIP1L1-PDGFRα* 融合遺伝子を白血化に寄与するゲノム異常として検出。
Leukemia (2009) 23, 271-278

59

ということで、一応全部の変異を見、有効なものがないか、原因となっているものがないかを調べたところ、これだけだった。ということで、よかったと。

この融合遺伝子に対しては、イマチニブなどの分子標的薬が有効と考えられているという論文があって、これはもう担当医もよく知っていたんです。ただ、イマチニブはAMLの適応を有していないということを必ず述べるとノバリティスファーマから言われておりますので書いておりますが、実際に適応してみると、奏効が得られて、患者さんは元気になられたと聞きました。



この同意を患者さんからいただいて、最終的にイマチニブを使いましょうというところにかかった時間が、3日と8時間でした。担当医が「僕がコーヒー飲まなかったら3日と7時間30分だったんだけど」と言っていました。これが今、医科学研究所のシステムではどんどん短縮されていき、約3日で可能になってきました。これが現実です。

エピソード 2

がんのゲノムを調べなかったら・・・

61

もう一つ、がんのゲノムを調べなかったら。

シーケンス&AIでなければこんなことに

東大医科研病院実例（血液腫瘍内科）

・急性骨髄性白血病再発

Action候補：慢性骨髄性白血病承認薬剤

・Ph染色体陰性急性リンパ性白血病

Action候補： 1) Ph染色体陽性急性リンパ性白血病
2) 腎がん承認薬剤

62

これは2015年の東大医科学研究所の血液腫瘍内科での例ですが、病理診断では急性骨髄性白血病再発だったのですが、シーケンスをしてみると、慢性骨髄性白血病、すなわち治療方針が全く違うというものでした。

もう一つ、このフィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病と診断されていたものが、実は、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病だった。これも治療方針が全く違う。私はよく知らなかったので「このフィラデルフィア染色体異常の陰性、陽性というのは、染色体の検査でわからないんですか」と聞くと「わからない例がたまたまあるんです」という回答でした。これで患者さんたちは救われたわけです。

こういったことが頻繁に起こっているわけでは決してありませんし、だめな医師だからというわけでは決してありませんが、シーケンスをすると、こういったメリットが患者さんに返ってくるということです。

エピソード 3

Watsonの限界を認識しつつ 医師たちは頑張った！

63

もう一つ、エピソード3、Watsonの限界を認識しつつ、医師たちは頑張った例です。

2018年、急性リンパ性白血病と診断され、 抗がん剤治療により寛解状態の男性

主治医から患者さんとご家族に

「移植せず再発した場合、その後の治療で長期生存できる可能性は1割以下です。
移植した場合、2割以上の方が治療による合併症で亡くなります。
あなたの白血病には移植が必要かどうか私には分かりません。
移植...どうしますか？」

と言われる。

64

2018年の12月に、急性リンパ性白血病とほかの病院で診断されて、抗がん剤治療により寛解状態の19歳の男性が、医科研の附属病院の古川洋一先生、固形がんの先生のところへ相談に来られました。医師のお父様と一緒に。なぜ来られたかという、主治医から患者さんとご家族に「造血幹細胞移植、骨髄移植や臍帯血移植をせずに再発した場合、その後の治療で長期生存できる可能性は1割以下です」と言われたと。水泳の池江璃花子選手のあの時期とちょうど重なっていたので、医科研の血液の人たちは結構ざわつきました。「造血幹細胞移植をした場合、2割以上の方が治療による合併症で亡くなります。あなたの白血病には移植が必要かどうか、私にはわかりません。移植どうされますか」と言ったそうです。「こんなことを言われても困るよね」と。

九大の第一内科の赤司先生は血液ですが、赤司先生方の会でこの話をして、そこにご出身の血液の先生方の前でお話したことがあるのですが、「こんなことってあまりないですよね」と言ったら、「いや、時々あって、身につま

れるんです」とおっしゃっていました。

主治医の言葉の背景

診療ガイドラインでは

“抗がん剤治療を行い

- ・微小残存病変陰性 ⇨ 移植は不要
- ・微小残存病変陽性 ⇨ 移植が必要
- ・微小残存病変が測定できない場合、移植を考慮しましょう”

とされている。

65

この主治医がだめな主治医というわけではなく、診療ガイドラインでは、抗がん剤治療を行って、微小残存病変、要はがん細胞と特定できるものが残っていない場合は移植は不要、がん細胞が残っている場合は移植が必要、微小残存病変が測定できない場合、すなわちどれががん細胞かわからない、がんの原因もわからないという場合は移植を考慮しましょうということになっているそうです。

ご家族のアクション

- ・ 東大医科学研究所附属病院ゲノム診療部の古川洋一教授の「医科研でのがんのゲノム医療」の講演を聞き、古川教授に相談にこられる。
- ・ 研究にご参加いただけるのとこと、ゲノムシーケンス解析と微小残存病変測定を希望される。血液腫瘍内科（東條有伸教授）で行うことにした。
- ・ 治療前の試料の全エクソンシーケンス解析では微小残存病変があるとは確定できなかった。
- ・ そこで、全ゲノムシーケンス解析をすると、12番染色体と17番染色体の構造異常による *TAF15-ZNF384* 融合遺伝子が見つかる。→ *TAF15-ZNF384* 融合遺伝子による白血病が報告されている。
- ・ これが微小残存病変マーカーに使える！

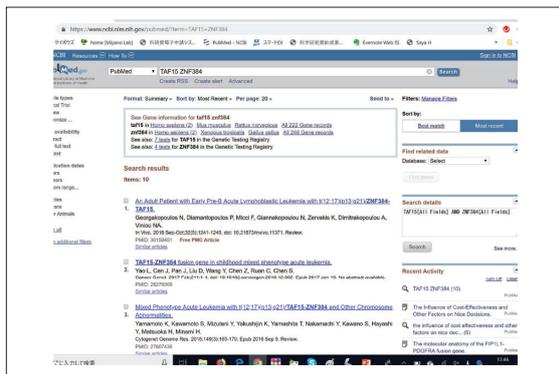
66

それで、お父様と患者さんが医科研の古川先生のところに来られて、どうしようかというので、では、微小残存病変の探索とゲノムシーケンス解析をやりましょうということになり、東條先生のところへ回りました。

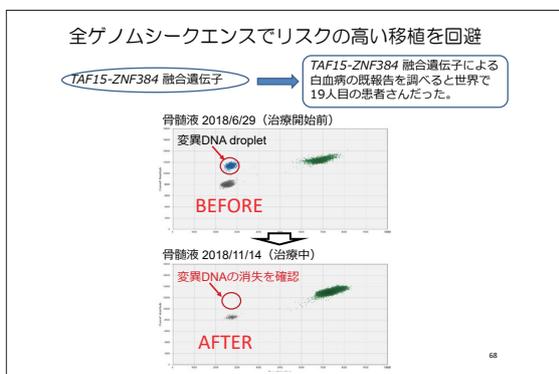
治療前の骨髄液を送っていただいて、まず、全エクソン解析、たんぱく質を構造している部分の解析をやりました。すると、Watsonに放り込んでも、微小残存病変、すなわち、この患者さんのがんの原因、白血化の原因が何であるかということとはわかりませんでした。では、全ゲノムシーケンスをやろうとって全ゲノムシーケンスをやりました。Watsonに放り込み、また担当医たちも一生懸命自分たちの知識

に基づいて調べたのですが、わかりませんでした。

しかし、染色体検査で、12番染色体と17番染色体に転座があるという情報がありました。それで、担当医たちは、そのあたりを中心に変異と構造異常を目で探していったんです。そうすると、TAF15とZNF384という融合遺伝子が12番染色体と17番染色体にまたがる格好で融合しているのが見つかってきました。これは何なのか、うちの血液腫瘍内科の先生たちは誰もわかりませんでした。

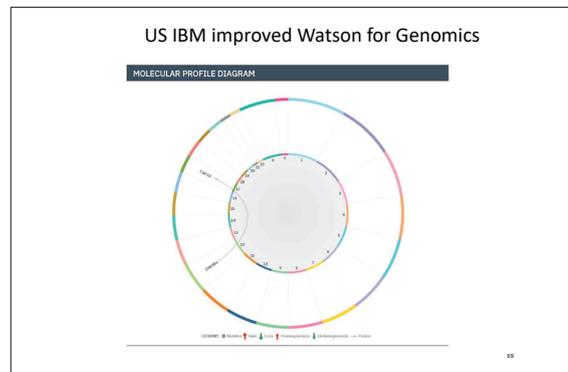


それで、どうしたかという、先ほどのPubMedのウィンドウのこの検索のところに、その融合遺伝子を二つ切って、ここに放り込んでリターンを押した。そうすると、これは私が後でやったもので10件出ていますが、当時は6件ヒットしたんだそうです。それを見ると、1番目、2番目、3番目、このあたりですが、この融合遺伝子が白血化の原因になっているというレポートが上がっていて、それを担当医たちは精査して行って、これがこの患者さんの白血化の原因だと考えました。

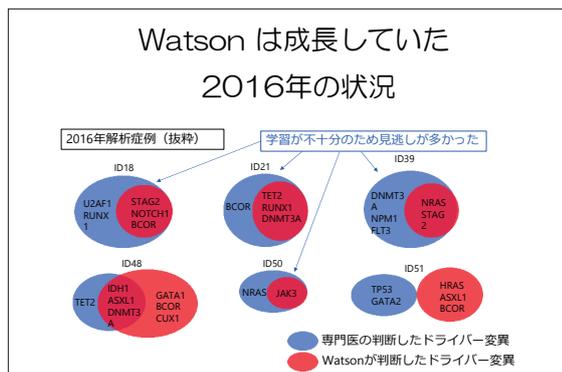


それで、この融合遺伝子をマーカーにして、デジタルPCRで、治療前の骨髄液と治療後、半年後の骨髄液を調べると、治療前ではDNAのドロップレットがびっしり見つかったのですが、治療後には1点もありませんでした。ということで、この患者さんは、微小残存病変、陰性ということで、移植を回避することになりました。何もしないということが治療なんだという一つの例になったかと思います。

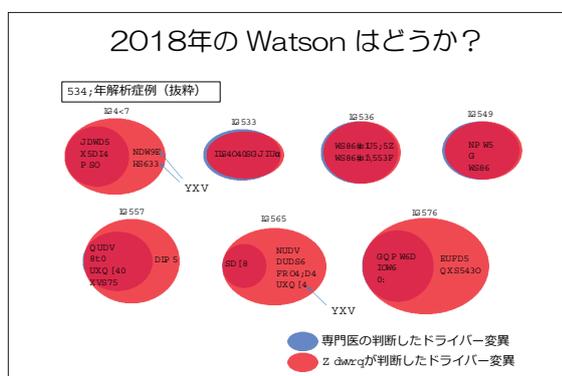
もっと何か調べたのだそうですけれども、この融合遺伝子が原因による白血病の既報告を調べると、この患者さんが世界で19人目の患者さんだったそうです。そういう非常にまれな場合も、こういったプロセスの中で見つかったというわけです。



Watsonは何も言わなかったんですけども、PDFで出てくるレポートをずっと見ると、どう考えてもWatsonがサジェストして不思議はないという結論にうちの医師たちは到達しました。それで、米IBMに文句をつけて、「ここまで出てきているのに、なぜこの融合遺伝子がサジェストされてこなかったのか」と投げかけると、1カ月後ぐらいに、「自分たちの推論の弱い部分でした」という言葉が返ってきて、「今はちゃんとそれを見つけてきます」と返ってきました。Watsonは成長しているわけです。



2016年には、血液腫瘍内科でまともにも使えるものではありませんでした。それが、青と赤がWatsonと専門医の違いです。



2018年には、大体信用していい相棒になってきました。

相棒

あなたもまだまだですな

<http://www.tv-asahi.co.jp/aibou/>

Watson for Genomics はまだ発展途上

時系列・・・
エピゲノム・・・
RNAシークエンス・・・
薬しかが提示しない・・・

72

テレビの番組で、杉下右京さんが出てくる「相棒」という番組がありますが、「あなたもまだまだですな」と、そういうせりふがテレビの中であるわけではないですが、そういう言葉が聞かれるようになりました。Watsonは発展途上です。これから、日本の企業も海外の企業も含め、こういったことができるようになっていくということです。

AIを用いたシステムの薬事規制上の位置づけが日本では曖昧

「AI=プログラム+データ」が薬機法の対象となるか

- ▶ 医療機器該当性、膨大なデータと学習機能の評価が課題
- ▶ 同じ変異情報ファイルを入力しても、1月後にはデータが増え、学習しているため、提示される結果に変化がある（レストランのランク情報が変わるのあたりまえだが）。

73

それと、最後の時間をちょっといただきました。AIを用いたシステムが薬事規制上の位置づけが日本ではいまだに曖昧です。厚労省には2014年から私がいろいろコンタクトして、Pmdaの人たちにも話をし、こういう問題が起こってくるのでどうするんですかということをやっている、厚労省も一生懸命考えてくださっています。

AIというのは、プログラムとアルゴリズムとデータ、これが薬機法の対象となるかというところが難しいわけです。例えば、画像のように、この画像についてきちんと専門医が診断をつけた場所に腫瘍があるよということがわかるものであればいいのですが、文献や知識のように時間とともに変わるようなものについてはどうするのかということがありました。

そろそろまとめ

Artificial Intelligence人工知能、略してAIとよばれていますが・・・

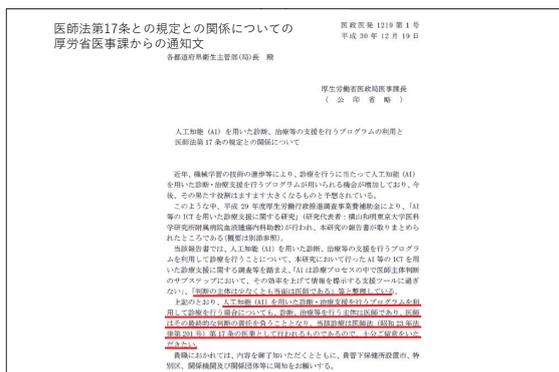
- ◆ Watson for Genomics* の活用感想では「**人知の増強 (Augmented Intelligence)**」と表現するのが適切。学習・推論する辞書。
- ◆ **人 (専門医師・研究者) を置き換えるものではない。**
- ◆ **データが無ければAIは完全無能。**

*IBMは「コグニティブコンピューティング(Cognitive Computing)」と呼んでいる。

74

Artificial Intelligence、人工知能、略してAIと呼ばれていますが、私たちがWatson for genomicsを使ってきた使用感覚では、人知の増強、Augmented Intelligenceと表現するのが適切で、学習・推論する辞書のようなもの、そして、人、専門医を置きかえるものではない、それと、データがきちんとし、きちんとした人がWatsonをひっぱたいてトレーニング

しないと、賢くなっていかないということを感じました。



おとし、平成30年12月19日に医事課から通知が出ました。これはどういうふうに対応したらいいのかという、2014年からずっと話をしてきた一つの結論なのですが、人工知能を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法17条の規定との関係について。ここに赤で線を引いていますが、人工知能（A I）を用いた診断、治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法17条の医業として行われるものであるので、A Iを信じるなという通知が来ました。ただ、判断の主体は、少なくとも当面は医師であるということがくっついています。

これは、医師法とA Iとの関係について通知が来たものですが、医療機器とA Iとの関係については、まだきちっとしたものが出てくるわけではなく、ケース・バイ・ケースでP m d aで審査をしていると聞いております。

この後、いろいろ愚痴はあるのですが、大体ここで時間も来たようですので、終わらせていただきたいと思います。

どうもご清聴ありがとうございました。



ポスター優秀賞

第12回福岡県医学会総会ポスター優秀賞受賞者

産業医科大学病院総合周産期母子医療センター 森 博士

産後異常出血 (postpartum hemorrhage; PPH) に対して輸血治療を要した
他院からの母体搬送症例90症例の後方視的検討

産業医科大学整形外科 山中 芳 亮

地域における骨粗鬆症性骨折減少への多施設連携による取り組み; STOP-Fx study

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 園 田 素 史

新生児の重症ヘルペスウイルス感染症～その疫学と重症化の素因について～

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科学 中 島 勇 太

中枢神経原発リンパ腫 (PCNSL) に対する治療成績の後方視的検討

久留米大学放射線医学講座 久 原 麻 子

久留米大学病院での難治性肩関節痛に対する経動脈的塞栓術の治療効果

九州大学大学院病態機能内科学 嶋 本 聖

血液透析患者の血清リン濃度と末梢動脈疾患 (PAD) との関連について: Qコホート研究10年予後

研修医部門

久留米大学消化器内科 江 田 誠

エンテカビル怠薬により HBe 抗原のセロコンバージョンと肝不全をきたした B 型肝炎硬変の一例

久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門 大 串 良

Castleman 病に併発した半月体形成性腎炎の 1 症例

九州大学病院産科婦人科 瓜 生 泰 恵

既往帝王切開後試験経膈分娩 (TOLAC) 希望妊産婦の産褥気分障害とボンディング障害

福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学 井 上 和

2 型糖尿病患者に発症した非糖尿病性腎疾患の 2 例

福岡大学病院臨床研修医 檀 伊 文

当院における難治性喘息に対する生物学的製剤の検討

編集後記

令和2年2月2日に第12回福岡県医学会総会を開催することができました。学会長を産業医科大学医学部長の金澤保先生、準備委員会委員長を北九州市医師会長の下河邊智久先生にお務めいただき、また福岡県内4大学医学部長ならびに各ブロック医師会長にもご尽力いただきまして、心から感謝申し上げます。

まず開会式の後の授賞式では、福岡県医学会特別賞を久留米大学医学部内科学講座 講師の川口巧先生に、奨励賞を5名の先生方に表彰いたしました。

ポスターセッションでは、一般部門に25演題、研修医部門に12演題の計37題のご発表がありました。改めまして、演題を提出していただきました先生方に感謝申し上げます。ご演題の中から、一般部門から6演題、研修医部門から5演題に対しポスター優秀賞表彰を行いました。

シンポジウムでは「地域医療に役立つ最新の医療」をテーマに5名の先生方からご発表がなされ、すぐにでも臨床に役立つ興味深い内容でした。

特別講演では東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター センター長の宮野悟先生から「人工知能とスーパーコンピュータで加速するがんゲノム研究と医療」と題しご講演を賜り、遺伝子医療について分かりやすくご講演いただき、医学の進歩を実感しました。

この医学会総会にご参加いただくことで、専門医共通講習の1単位を獲得でき、先生方の専門医申請にも有用であったのではないかと思います。

来年は九州大学医学部長の北園孝成先生が学会長を務められますが、皆様に盛り上げていただきますようお願いいたします。

令和2年5月
福岡県医師会学術担当理事 田中 眞紀

第12回 福岡県医学会

会 頭 松田 峻一良 学会長 金澤 保

<準備委員会>

委員長 下河邊智久（北九州ブロック）
委 員 北園 孝成（九州大学）
矢野 博久（久留米大学）
朔 啓二郎（福岡大学 ～ R1.11.30）
小玉 正太（福岡大学 R1.12.1 ～）
近藤 寛之（産業医科大学）
江頭 芳樹（内科医会）
東 秀史（臨床外科医学会）
下村 国寿（小児科医会）
光安 廣倫（整形外科医会）
長柄 均（福岡ブロック）
松浦 尚志（筑豊ブロック）
杉 健三（筑後ブロック）

<福岡県医師会役員>

上野 道雄
蓮澤 浩明
堤 康博
瀬戸 裕司
田中 眞紀
山本 英彦
青柳 明彦
一宮 仁
佐藤 薫

福岡県医学会誌 第12巻

発行年月日 令和2年6月1日
発 行 者 公益社団法人 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

